

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Penester ,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg finasteriidi.

INN. *Finasteridum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Tableti kirjeldus: helekollane läätsekujuline õhukese polümeerikattega tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Eesnäärme healoomulise suurenemise ravi ja kontroll.

Märkus.

Penester põhjustab eesnäärme hüpertroofia taandumist, parandab uriinivoolu ja leevendab haigusega seotud sümptomeid. Penester vähendab ägeda uriinipeetuse esinemisjuhte ja vajadust kirurgiliseks sekkumiseks, s.h eesnäärme transuretraalne reseksioon (TURP) ja prostatektoomia.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Soovitav annus: 5 mg finasteriidi ehk 1 tablett ööpäevas (koos toiduga või ilma).

Kuigi mõnel juhul võib haige paraneda kiiresti, on tavaliselt vajalik ravitulemuste jälgimine 6 kuu jooksul, hindamaks ravi efektiivsust.

Annustamine maksapuudulikkuse korral

Puuduvad andmed ravimi kasutamise kohta maksapuudulikkusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Annustamine neerupuudulikkuse korral

Erinevates neerupuudulikkuse staadiumides (kreatiini kliirens alates 9 ml/min) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik, sest vastavalt farmakokineetilistele uuringutele ei mõjuta neerupuudulikkus finasteriidi eliminatsiooni. Finasteriidi kasutamist ei ole uuritud hemodialüüsi saavatel patsientidel.

Annustamine eakatel

Annuse kohandamine ei ole vajalik, ehkki vastavalt farmakokineetilistele uuringutele on finasteriidi eliminatsioonikiirus üle 70-aastastel patsientidel veidi vähenenud.

Lapsed

Ravim ei ole näidustatud lastele. Preparaadi ohutus ja efektiivsus lastel ei ole kindlaks tehtud.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Näidustusi silmas pidades on käesolev preparaat mõeldud ainult meestele. Sellele vaatamata tuleb arvestada võimaliku ohuga rasedate puhul (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Suure jääkuriini koguse ja/või märkimisväärse uriinivoolu häirega patsiente tuleb hoolikalt jälgida obstruktiivse uropaatia suhtes.

Toime prostata spetsiifilisele antigeenile (PSA) ja eesnäärmevähi tuvastamisele Kliinilist kasu finasteriidiga ravitud eesnäärmevähiga patsientidel ei ole täheldatud. Eesnäärme healoomulise suurenemisega patsiente, kellel on PSA sisaldus vereseerumis tõusnud, jälgiti kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus korduvalt määrati PSA väärtused ja teostati eesnäärme biopsia. Nendes uuringutes ei mõjutanud finasteriid eesnäärmevähi avastamist ja eesnäärmevähi üldine esinemissagedus ei erinenud märkimisväärselt finasteriidi või platseebot saanud patsientidel.

Eesnäärmevähi välistamiseks tuleb enne finasteriidravi alustamist patsientidel teostada *per rectum* uuring, mida on soovitatav regulaarselt korrata.

Ka vereseerumi PSA sisalduse määramist kasutatakse eesnäärmevähi avastamiseks. Üldiselt on PSA kontsentratsioonid >10 ng/ml puhul vajalikud lisauuringud ja võimalusel ka biopsia; PSA vahemike 4...10 ng/ml korral on seisundi täpsem hindamine soovitatav. PSA sisaldus on nii eesnäärmevähiga kui ka -vähita meestel ühesugune. Seetõttu ei saa finasteriidravile vaatamata välistada eesnäärme healoomulise suurenemisega meestel eesnäärmevähi ka PSA normaalsete väärtuste puhul. PSA kontsentratsioonid <4 ng/ml ei välista eesnäärmevähi olemasolu.

Finasteriid põhjustab eesnäärme healoomulise suurenemisega patsientidel PSA kontsentratsiooni vähenemist seerumis ligikaudu 50% võrra, seda ka juhul, kui esineb eesnäärmevähi. Sellist PSA kontsentratsiooni vähenemist seerumis finasteriidravi saanud eesnäärme healoomulise suurenemisega patsientidel tuleb PSA andmete hindamisel silmas pidada ja see ei välista eesnäärmevähi samaaegset esinemist. Sellist vähenemist võib oodata kõigi PSA väärtuste puhul, kuigi see võib individuaalselt erineda. Analüüsitud PSA kontsentratsioonid, mis määrati 4 aastat kestnud ja 3000 patsiendi hulgas läbi viidud finasteriidi uurimuse käigus, kinnitasid, et tüüpiliste patsientide puhul (saanud finasteriidi üle 6 kuu) on vajalik PSA taseme kahekordistamine, võrreldes nimetatud näitajaga ravimata meestel. Selline korrigeerimine tagab PSA analüüsi tundlikkuse ja spetsiifilisuse, samuti omaduse tuvastada eesnäärmevähi.

Finasteriidiga ravitud patsientidel tuleb iga püsivat PSA kontsentratsiooni tõusu hoolikalt jälgida, sh kaaluda Penester tablettide mittedobivust.

Finasteriid ei vähenda oluliselt vaba PSA kontsentratsiooni (vaba ja kogu PSA suhe) ja see jääb samaks isegi finasteriidravi ajal. Kui vaba PSA väärtust kasutatakse eesnäärmevähi tuvastamisel abistava näitajana, pole selle väärtust tarvis mingil moel korrigeerida.

Mõju laborianalüüside tulemustele

Mõju PSA tasemele

Seerumi PSA kontsentratsioon korreleerub patsiendi vanuse ja eesnäärme mahuga ning eesnäärme maht korreleerub patsiendi vanusega. PSA laboratoorse vastuse hindamisel tuleb arvestada asjaoluga, et finasteriidravi saavatel patsientidel PSA tase langeb. Enamikul patsientidel langeb PSA tase esimestel ravikuudel kiiresti, stabiliseerudes seejärel uuele väärtusele. Ravijärgne väärtus on ligikaudu poole väiksem kui ravieelne väärtus. Seetõttu tuleb tüüpilistel patsientidel, keda on finasteriidiga ravitud kuus kuud või kauem, PSA väärtuseid korrutada kahega, et võrrelda neid ravi mittesaanud meeste tavaliste väärtustega.

Rinnanäärmevähk meestel

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsel perioodil on teatatud rinnanäärmevähist meestel, kes võtsid finasteriidi annuses 5 mg. Arstid peaksid juhendama oma patsiente koheselt teatama kõigist muutusest rinnanäärmeekoes, nagu tükid, valu, günekomastia või eritis nibudest.

Maksapuudulikkus

Maksapuudulikkuse mõju finasteriidi farmakokineetikale ei ole uuritud. Kuna finasteriid metaboliseerub maksas, on maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel soovitatav rakendada ettevaatust, sest finasteriidi plasmatasemed võivad nendel patsientidel olla suurenenud (vt lõik 4.2).

See ravim sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, galaktoositalumatuse, galaktoseemia või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliiniliselt olulisi koostoimeid teiste ravimitega ei ole täheldatud. Finasteriid ei näi oluliselt mõjutavat tsütokroom P450-ga seonduvat ravimite metabolismi ensüümsüsteemi. Meestel on uuritud järgmisi ravimeid: propranolool, digoksiin, glibenklamiid, varfariin, teofülliin ja fenasoon; kliiniliselt olulisi koostoimeid nimetatud ravimite korral ei ole täheldatud.

Muu kaasuv ravi

Kuigi kliinilistes uuringutes ei ole spetsiaalseid koostoimeuuringuid läbi viidud, on finasteriidi kasutatud koos AKE inhibiitorite, parasetamooli, atsetüülsalitsüülhappe, alfa-blokaatorite, beeta-blokaatorite, kaltsiumikanali blokaatorite, südamenitratide, diureetikumide, H₂-retseptorite antagonistide, HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite, mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA), kinoloonide ja bensodiasepiinidega, ilma et oleks ilmnenud kliiniliselt olulisi koostoimeid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Finasteriid on naistele vastunäidustatud kui nad on rasedad või võivad rasestuda (vt lõik 4.3).

II tüüpi 5-alfa-reduktaasi inhibiitorid pärsvivad testosterooni muundumist dihidrotestosterooniks. Seetõttu võivad seda tüüpi ravimid (sh finasteriid) põhjustada välissuguelundite väärarenguid meessoost lootel, kui seda manustada rasedale. Vastsündinud isasrottidel, kelle sünnitanud emasloomale manustati finasteriidi annustes 100 µg/kg/ööpäevas kuni 100 mg/kg/ööpäevas (1...1000 korda suurem annus kui inimestele soovitatav 5 mg ööpäevas), täheldati annusest sõltuvalt hüpospaadia teket. Esinemissagedus jäi 3,6% ja 100% vahele. Lisaks sünnitasid ≥ 30 µg/kg/ööpäevas ($\geq 3\%$ inimeste puhul soovitatavast annusest 5 mg ööpäevas) finasteriidi saanud rotid isasjärglasi, kelle eesnääre ja seemnepõiekesed olid väiksema kaaluga, eesnähk pikema eraldumisajaga ning rinnanäärmed arenenumad; samuti oli anogeenitaalne mõõt lühenenud. Nimetatud nähtude kriitiliseks tekkeperioodiks oli 16.-17. raseduspäev.

Ülalkirjeldatud muutused on II tüüpi 5-alfa-reduktaasi inhibiitorite eeldatavaks farmatseutilisteks toimeteks. Paljud nimetatud muutustest nagu *in utero* finasteriidile eksponeeritud vastsündinud isasrottidel täheldatud hüpospaadia, on sarnased neile muutustele, mida täheldati täiskasvanud isasrottidel, kellel esines II tüüpi 5-alfa-reduktaasi geneetiline defekt.

In utero finasteriidile eksponeerimisel tekkis embrüonaalse ja lootelise arengu häireid ka reesusahvidel (rasedus kestusega 20...100 päeva). See liik on inimesega lähemas suguluses kui rotid või küülikud. Finasteriidi veenisisesel manustamisel tiinetele ahvidele annustes, mis ületasid 800 ng ööpäevas (vähemalt 60...120 korda suurem kui rasedate eeldatav eksponeeritus finasteriidile sperma kaudu mehe korral, kes kasutab ravimit annuses 5 mg ööpäevas), ei täheldatud loodetel väärarengute teket. Tõestamaks selle lootearengu mudeli olulisust, manustati tiinetele emasahvidele ravimit suukaudselt suuremates annustes (2 mg/kg ööpäevas, 20 korda rohkem kui inimestele soovitatav annus 5 mg ööpäevas, või ligikaudu 1...2 000 000 korda suurem annus kui eeldatav eksponeeritus finasteriidile mehe spermast, kes on kasutanud ravimit annuses 5 mg ööpäevas). Need annused põhjustasid

isasloodete suguorganite väärarenguid. Muid häireid isasloodetel ei täheldatud, samuti ei esinenud emasloodetel häireid, mida oleks saanud seostada finasteriidi suvaliste annustega.

Kokkupuude finasteriidiga – risk lootele

Rasedad või rasestuda võivad naised ei tohi puutuda purustatud või katki murtud Penester'i tablette, sest finasteriid võib imenduda läbi naha ning seeläbi ohustada meessoost loodet. Penester tabletid on kaetud kaitsekilega ning tavakasutamise käigus, kui tablett pole peenestatud või katki murtud, on kontakt aktiivse toimeainega välistatud. Samuti on soovitatav kasutada kondoomi, kui finasteriidi kasutava mehe partner on rase või võib rasestuda.

Imetamine

Finasteriid pole mõeldud naistele kasutamiseks. Ravimi rinnapiima eritumise kohta andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pole täheldatud.

4.8 Kõrvaltoimed

4 aasta jooksul jälgiti preparaadi ohutuse suhtes 1524 5 mg ööpäevas finasteriidi saanud ja 1516 platseebot saanud vaatlusalust. 4,9% (74 patsienti) katkestas ravi preparaadi manustamisel tekkinud kõrvaltoimete tõttu, võrreldes 3,3%-ga (50 patsienti) nendest, kellele anti platseebot. 3,7% (57 patsienti) finasteriidiga ravitud ja 2,1% (32 patsienti) platseebot saanud vaatlusalust katkestasid uuringus osalemise seksuaalfunktsiooniga seotud kõrvaltoimete tekkimise tõttu. Need olid ka sagedamini täheldatud kõrvaltoimed.

Ainsateks kliiniliselt avalduvateks (raviarsti poolt sedastatud) kõrvaltoimeteks, mille seos ravimi manustamisega oli võimalik, tõenäoline või kindel ja mille esinemissagedus ületas 1% finasteriidi manustanute hulgast ning mida esines oluliselt sagedamini kui platseebogrupis 4 uuringuaasta jooksul, olid seksuaaltalitlusega, rinnanäärme muutustega ja eksanteemiga seotud toimed. Esimese uuringuaasta jooksul täheldati impotentsust 8,1% finasteriidiga ravitud patsientidest, kusjuures platseebot saanud patsientidel esines sama kõrvaltoimet 3,7% juhtudest. Libiido vähenemist täheldati 6,4% vs 3,4% patsientidest ning ejakulatsioonihäireid 0,8% vs 0,1% patsientidest (mõlemal juhul finasteriid vs platseebo). 2-st kuni 4-nda. uuringuaastani ei täheldatud erinevusi nende toimete ilmnemises. 2-st kuni 4-nda uuringuaastani oli kõrvaltoimete kumulatiivne esinemissagedus järgmine: impotentsus (5,1% finasteriid, 5,1% platseebo), libiido vähenemine (2,6%, 2,6%) ning ejakulatsioonihäired (0,2%, 0,1%). Esimese uuringuaasta jooksul täheldati 3,7% (finasteriid) ja 0,8% (platseebo) patsientidest väiksemaid ejakulatsioonimahtusid; ajavahemikul 2-st kuni 4-nda aastani oli nimetatud toime kumulatiivseks esinemissageduseks 1,5% finasteriidil ja 0,5% platseebol. Esimesel aastal esines ka rinnanäärmete hüpertroofiat (0,5%, 0,1%), valusid rinnanäärmetes (0,4%, 0,1%) ja eksanteemi (0,5%, 0,2%); 2-st kuni 4-nda uuringuaastani oli nimetatud toimete kumulatiivne esinemissagedus järgmine: rinnanäärmete hüpertroofia (1,8%, 1,1%), valud rinnanäärmetes (0,7%, 0,3%) ja eksanteem (0,5%, 0,1%).

Puudub tõestus kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemise kohta pikemaajalise ravi käigus finasteriidiga. Mida pikemaajalisem on ravi, seda ebatõenäolisem on uute kõrvaltoimete teke seksuaalfunktsiooni osas.

Pärast ravimi manustamist on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid: ülitundlikkusreaktsioonid, sh sügelus, urtikaaria, huulte ja näo turse; valud munandites.

Muutused laboratoorseses näitajates:

Finasteriidiga ravitud patsientidel alaneb PSA plasmakontsentratsioon (vt lõik 4.4). Muid erinevusi standardsetes laborinäitajates pole täheldatud.

Finasteriid võib põhjustada järgmisi kõrvaltoimeid (jagatud gruppidesse vastavalt MedDRA terminoloogiale ja esitatud koos esinemissagedusega järgmiselt –Väga sage (>1/10), Sage (>1/100 kuni <1/10), Aeg-ajalt (>1/1000 kuni <1/100), Harv (>1/10000 kuni <1/1000) Väga harv (<1/10000) k.a üksijuhud:

MedDRA organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Psühhiaatrilised häired	Sage	libiido vähenemine
	Teadmata	depressioon
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	impotentsus aired
	Aeg-ajalt	Ejakulatsioonihäire, innanäärmete suurenemine, rinnanäärmete hellus
	Väga harv Teadmata	eritis rinnanäärme, sõlmed rinnanäärmes valu munandites meeste viljatus ja/või seemnevedeliku halb kvaliteet (finasteriid-ravi lõpetamisel seemnevedeliku kvaliteet taastub või paraneb)
Uuringud	Sage	ejakulaadi ruumala vähenemine
Immuunsüsteemi häired	Teadmata	Ülitundlikkusreaktsioonid, sh huulte ja näo turse
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt Teadmata	lööve kihelus, urtikaaria
Südame häired	Teadmata	palpitatsioonid
Maksa ja sapiteede häired	Teadmata	maksaensüümide aktiivsuse tõus
Närvisüsteemi häired	Teadmata	uimasus

Lisaks on täheldatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt rinnanäärmevähki meestel (vt lõik 4.4).

Finasteriidi pikaajaline kasutamine võib olla seotud seksuaalfunktsiooni häire püsimisega ka pärast finasteriid-ravi lõpetamist.

Muud pikaajalise kasutuse andmed

7-aastases platseebo-kontrollitud uuringus, mis hõlmas 18882 tervet meest, kellest 9060 olid eesnäärme nõelbiopsia andmed saadaval analüüsiks, avastati eesnäärme vähk 803 (18,4%) mehel, kes said finasteriidi ja 1147 (24,4%), kes said platseebot. Finasteriidi grupis oli 280 (6,4%) mehel eesnäärmevähk Gleason'i skaalal 7...10, mis avastati nõelbiopsia käigus, *versus* platseebogrupi 237 mehele (5,1%). Täiendavad analüüsid viitavad sellele, et finasteriidi rühmas täheldatud kõrge diferentseerumisastmega eesnäärmevähi levimuse tõus võib olla seletatav paremast avastamisest tuleneva võimendumisdefektiga tingituna finasteriidi mõjust eesnäärme suurusele. Kõigist selle uuringu käigus diagnoositud eesnäärmevähkidest liigitati ligi 98% intrakapsulaarseteks (T1 või T2 staadium). Gleasoni näidu 7...10 andmete kliiniline tähtsus ei ole teada.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes manustati patsientidele finasteriidi üksikannuses kuni 400 mg ning korduvalt annuses kuni 80 mg ööpäevas 3 kuu jooksul. Kõrvaltoimete esinemist ei täheldatud. Finasteriidi üleannustamisel spetsiifilist ravi ei ole.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: testosteroon-5-alfareduktaasi inhibiitorid, ATC-kood: G04CB01

Finasteriid on II tüüpi 5-alfa-reduktaasi konkureeriv inhibiitor, mis moodustab ensüümiga aeglaselt stabiilse kompleksi. Kompleksi lagunemine on väga aeglane ($t_{1/2} = 30$ päeva).

In vitro ja *in vivo* uuringute käigus leiti, et finasteriid on II tüüpi 5-alfa-reduktaasi spetsiifiline inhibiitor, millel puudub igasugune afiinsus androgeenireseptorite suhtes.

Eesnäärme suurenemisega patsientidel, kellel kasutati finasteriidi 4 aasta jooksul annuses 5 mg ööpäevas, alanes DHT kontsentratsioon veres ligikaudu 70% võrra, millega kaasnes eesnäärme mõõtmete vähenemine ligikaudu 20% võrra. Lisaks alanes PSA tase umbes 50%, mis oli vastavuses epiteelirakkude kasvu vähenemisega. DHT ja PSA kontsentratsiooni vähenemine ning eesnäärme hüperplaasia taandumine püsis 4 aasta vältel. Nendes uuringutes suurenes aga testosterooni kontsentratsioon (ligikaudu 10...20% võrra), mis jäi siiski füsioloogilistesse piiridesse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast ¹⁴C-finasteriidi suukaudset manustamist meestele eritus 39% annusest uriini kaudu metaboliitidena (uriinis ei esinenud ühtegi muundunud ainet) 57% annusest eritus roojaga. On leitud kaks metaboliiti, mis moodustavad vaid väikese osa finasteriidi aktiivsusest 5-alfa-reduktaasi pärssiva toime suhtes.

Finasteriidi biosaadavus on pärast suukaudset manustamist võrreldes veenisisesega manustamisega ligikaudu 80%. Toidu tarvitamine seda ei mõjuta. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse kahe tunni jooksul pärast tableti manustamist, imendumine lõpeb 6...8 tunni järel. Ravim seondub plasmavalkudega ligikaudu 93% ulatuses. Finasteriidi kliirens on ligikaudu 165 ml/min ja jaotusruumala 76 l.

Eakamatel patsientidel on finasteriidi eritumine mõnevõrra aeglustunud. Poolväärtusaeg on 70-aastastel meestel pikenenud 8 tunnini, võrreldes (keskmiselt) 6 tunniga sama näitaja osas 18...60-aastastel meestel. Need andmed pole siiski kliiniliselt olulised, seetõttu pole vajalik ka annuse korrigeerimine vanuse tõttu.

Kroonilise neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirensiga kuni 9 ml/min) patsientidel ei erinenud ühe ¹⁴C-finasteriidi annuse manustamisjärgne seisund (plasmasisaldus, seonduvus plasmavalkudega) tervete vabatahtlike omast. Metaboliitide eritumine roojaga suureneb proportsionaalselt, kui nende eritumine uriini kaudu väheneb. Annuse korrigeerimine dialüüsi mittesaavatel neerupuudulikkusega patsientidel pole vajalik.

Kroonilise neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens jäi vahemikku 9...55 ml/min, ei erinenud ¹⁴C-finasteriidi ühekordse annuse jaotumine tervete vabatahtlike näitajatest (vt lõik 4.2). Valkudega seonduvuses ei leitud neerukahjustusega patsientidel samuti erinevusi. Metaboliitidena tavaliselt kuseteedest erituv kogus eritus roojaga. Seega on ilmne, et roojaga väljuvate metaboliitide kasvades väheneb uriiniga erituv aine kogus proportsionaalselt. Dialüüsi mittesaavatel neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohaldamine vajalik.

Maksapuudulikkusega patsientidele ravimi annustamise kohta andmed puuduvad.

Finasteriid läbib teadaolevalt hematoentsefaalbarjääri. Ravitud patsientidel leiti väike kogus finasteriidi ka ejakulaadis.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Finasteriidi DL50 on pärast suukaudset manustamist nii isas- kui ka emashiirtele ligikaudu 500 mg/kg. Finasteriidi DL50 pärast suukaudset manustamist rottide puhul ulatub ligikaudu 400 mg/kg (emased rotid) ja 1000 mg/kg (isased rotid).

Teratogeensuse ja lootetoksilisuse kohta vt lõik 4.6.

Andmed kartsino- ja mutageensuse kohta: rottidel läbi viidud uurimus, kus neile manustati finasteriidi kuni 320 mg/kg ööpäevas (3200 korda rohkem kui inimestele soovitatav kogus 5 mg ööpäevas) 24 kuu vältel, ei näidanud tumorigeense toime olemasolu. 19 kuud väldanud kartsinogeensuse uurimus hiirtel näitas Leydigi rakkudest lähtunud testikulaarse kasvaja esinemissageduse olulist suurenemist ($p < 0,05$), kui annuseks oli 250 mg/kg ööpäevas (2500 korda suurem kui inimeste puhul soovitatav annus – 5 mg ööpäevas); annuste 2,5 mg/kg ööpäevas (25 korda kõrgem) või 25 mg/kg ööpäevas (250 korda kõrgem kui inimeste puhul soovitatav annus – 5 mg ööpäevas) puhul adenoomi ei leitud.

Hiirtele manustatud 25 mg/kg ööpäevas (250 korda kõrgem kui inimeste puhul soovitatav annus – 5 mg ööpäevas) ja rottidele manustatud ≥ 40 mg/kg ööpäevas (≥ 400 korda kõrgem kui inimese puhul soovitatav annus 5 mg ööpäevas) põhjustas Leydigi rakkude hüperplaasia tekkimist. Mõlema närilisteliigi korral eksisteeris positiivne korrelatsioon Leydigi rakkude proliferatiivsete muutuste ja luteiniseeriva hormooni (LH) (2...3 korda kõrgem kui kontrollgrupis registreeritud tasemed) plasmasisalduse suurenemise vahel. See leid näitab, et muutused Leydigi rakkudes tekivad pigem LH suurenenud plasmasisalduse baasil, mitte niivõrd finasteriidi otsese toime tagajärjena.

Leydigi rakkudes ei täheldatud mingeid muutusi seoses ravimi manustamisega rottidele või koertele, kes said finasteriidi ühe aasta jooksul vastavalt annustes 20 mg/kg ööpäevas (200 korda kõrgem kui inimeste puhul soovitatav annus – 5 mg/ööpäevas) ja 45 mg/kg/ööpäevas (450 korda suurem annus kui inimeste puhul soovitatav 5 mg ööpäevas); või hiirtele, kelle annuseks oli 2,5 mg/kg ööpäevas (25 korda suurem annus kui inimeste puhul soovitatav 5 mg ööpäevas) 19 kuu jooksul.

In vitro uuringud bakteriaalsete ja imetajarakkudega ei ole näidanud finasteriidi mutageenset toimet. Kromosomaalsete aberratsioonide *in vitro* uuringus, kus hamstri munasarjast pärinevaid rakke töödeldi kõrgete finasteriidi kogustega (450...550 μmol), suurenes kromosomaalsete aberratsioonide esinemissagedus mõõdukalt. Need kontsentratsioonid vastavad 4000...5000 korda suurematele ravimikogustele kui inimesel kujunev maksimaalne plasmasisaldus pärast 5 mg finasteriidi manustamist. Hiirtel kromosomaalsete aberratsioonide uurimiseks läbi viidud *in vivo* uuringu käigus viimaste esinemissagedus pärast maksimaalset talutavat annust (250 mg/kg ööpäevas ehk 2500 korda kõrgem kui inimeste puhul soovitatav annus 5 mg ööpäevas) ei suurenenud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

laktoosmonohüdraat, maisitärklis, povidoon 30, naatriumdokusaat, naatriumkarboksümetüülitärklis A, magneesiumstearaat.

Tableti kate:

hüdroksüpropüülmetüülselluloos 2910/5, makrogool 6000, talk, titaandioksiid, simetikooni emulsioon SE4, kollane raudoksiid.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

30 õhukese polümeerikattega tabletti alumiinium/PVC/PVDC-blistris.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Tabletid on ette nähtud suukaudseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

386302

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.06.2002

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.05.2012.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juunis 2014