

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Пенестер, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: финастерид

Каждая таблетка содержит 5 мг финастерида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки светло-желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Пенестер показан к применению у мужчин старше 18 лет:

- Лечение и профилактика доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) с целью:
 - снижения риска острой задержки мочи;
 - снижение риска необходимости проведения хирургических вмешательств, в том числе трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРПЖ) и простатэктомии у пациентов с умеренными и тяжелыми симптомами ДГПЖ.
- Лечение с целью уменьшения размеров увеличенной предстательной железы, улучшения мочеиспускания и уменьшения выраженности симптомов, связанных с ДГПЖ (объем предстательной железы примерно 40 см³ и более).
- В сочетании с доксазозином для снижения риска прогрессирования симптомов, связанных с ДГПЖ.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

В виде монотерапии

По 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой, 1 раз в сутки.

В виде комбинированной терапии с доксазозином

Пенестер: 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 1 раз в сутки.

Доксазозин:

Неделя 1: 1 мг доксазозина в сутки.

Неделя 2: 2 мг доксазозина в сутки.

Неделя 3: 4 мг доксазозина в сутки.

С недели 4: 4 мг или 8 мг доксазозина в сутки.

Титрование дозы доксазозина не менее чем до 4 мг в сутки необходимо для значимого снижения риска клинического прогрессирования ДГПЖ (исследование MTOPS, см. раздел 5.1.).

Длительность терапии определяет врач.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется, хотя фармакокинетические исследования указывают на то, что выведение финастерида у пациентов старше 70 лет незначительно снижается.

Пациенты с нарушением функции почек

В фармакокинетических исследованиях установлено, что коррекция дозы не требуется, если клиренс креатинина (КК) превышает 9 мл/мин/1,73 м². Информация о применении финастерида у пациентов, которым требуется диализ, отсутствует.

Пациенты с нарушением функции печени

Нет клинических данных о применении препарата у пациентов с печеночной недостаточностью.

Дети

Препарат противопоказан для применения у детей. Безопасность и эффективность применения финастерида у детей не установлены.

Способ применения

Для приема внутрь, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к финастериду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Применение у женщин;
- Возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует применять с осторожностью пациентам с большим объемом остаточной

мочи и/или существенно сниженной скоростью мочеиспускания (пациенты должны регулярно наблюдаться врачом на предмет выявления обструктивной уропатии). Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с печеночной недостаточностью, так как влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику финастерида не изучалось.

Указания общего характера

Лечение препаратом Пенестер следует назначать после консультации уролога.

До начала лечения необходимо исключить обструкцию вследствие гиперплазии трех долей предстательной железы.

Во избежание обструктивных осложнений необходимо осуществлять тщательное наблюдение за пациентами с большим объемом остаточной мочи и/или значительно затрудненным мочеиспусканием. Следует учитывать возможность возникновения необходимости в хирургическом вмешательстве.

Изменение настроения и депрессия

У некоторых пациентов, принимающих финастерид в дозе 5 мг, были отмечены случаи изменения настроения, включая депрессию и суицидальные намерения. Необходимо мониторировать появление психопатологической симптоматики, при ее появлении следует направить пациента на консультацию к специалисту.

Влияние на уровень простат-специфического антигена (ПСА) и диагностику рака предстательной железы

До настоящего времени не доказаны клинические преимущества применения финастерида у пациентов с раком предстательной железы. В контролируемых клинических исследованиях у пациентов с ДГПЖ и повышенной концентрацией ПСА в плазме крови проводился мониторинг содержания ПСА и результатов исследований биопсии предстательной железы. Дизайн данных исследований с участием пациентов с ДГПЖ не предусматривал выявление различий в частоте рака предстательной железы. В данных исследованиях с участием пациентов с ДГПЖ установлено, что применение финастерида в дозе 5 мг не изменяет частоту выявления рака предстательной железы, а значимых различий в общей заболеваемости раком предстательной железы у пациентов, принимавших финастерид в дозе 5 мг или плацебо, не обнаружено.

Перед началом лечения и периодически в процессе терапии препаратом Пенестер рекомендуется проводить пальцевое исследование прямой кишки и применять другие методы диагностики рака предстательной железы. Определение ПСА в плазме крови также используется для выявления рака предстательной железы. В целом, исходная концентрация ПСА выше 10 нг/мл говорит о необходимости дальнейшего обследования пациента и

проведения биопсии простаты. При определении концентрации ПСА в пределах 4–10 нг/мл необходимо обратиться к врачу с целью проведения дальнейшего обследования. У мужчин с ДГПЖ нормальные значения ПСА не позволяют исключить рак предстательной железы, независимо от лечения финастериидом. Исходная концентрация ПСА ниже 4 нг/мл также не исключает рак предстательной железы.

Любое сохраняющееся увеличение концентрации ПСА у пациентов, получающих лечение финастериидом, требует тщательного обследования для выяснения причины, которая может заключаться также в несоблюдении режима приема препарата. Финастерид существенно не снижает процент свободного ПСА (отношение свободного ПСА к общему). Данный показатель остается постоянным даже под влиянием приема препарата. Если для диагностики рака предстательной железы используется процент свободного ПСА, коррекция значений данного показателя необязательна.

Влияние на результаты лабораторных исследований

Влияние на концентрацию ПСА

Концентрация ПСА в сыворотке крови коррелирует с возрастом пациента и объемом предстательной железы, а объем предстательной железы, в свою очередь, коррелирует с возрастом пациента. При оценке результатов лабораторных исследований ПСА необходимо учитывать, что у пациентов, получающих финастериид в дозе 5 мг, концентрация ПСА в плазме крови снижается примерно на 50%. У большинства пациентов в течение первых месяцев терапии отмечается быстрое снижение концентрации ПСА с ее последующей стабилизацией на новом уровне. Концентрация ПСА, которая устанавливается после терапии финастериидом, примерно в 2 раза ниже концентрации ПСА до начала лечения. Таким образом, у пациентов, получающих финастериид в дозе 5 мг в течение 6 месяцев или более, концентрацию ПСА следует удваивать при сравнении с нормальными значениями данного показателя у мужчин, не получавших лечение. Снижение концентрации ПСА прогнозируется во всем диапазоне значений, хотя оно может варьироваться у отдельных пациентов. В ходе анализа данных о концентрации ПСА более чем у 3000 пациентов, принимавших участие в четырехлетнем двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании долгосрочной эффективности и безопасности финастерида (PLESS), подтверждено, что у пациентов, получающих финастериид в дозе 5 мг в течение 6 месяцев или более, концентрацию ПСА следует удваивать при сравнении с нормальными значениями данного показателя у мужчин, не получавших лечение. Данная поправка позволяет сохранить чувствительность и специфичность анализа ПСА, а также его способность выявлять рак предстательной железы.

Рак молочной железы у мужчин

В ходе клинических исследований, а также в течение пострегистрационного периода у мужчин, принимающих финастерид, были отмечены случаи рака молочной железы. Врачи должны инструктировать своих пациентов о необходимости незамедлительно сообщать о любых изменениях ткани молочной железы, таких как появление уплотнений, боль, гинекомастия или выделения из сосков.

Пациенты с нарушением функции печени

Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику финастерида не изучали.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат Пенестер содержит лактозы моногидрат. Данный препарат не следует применять пациентам с редкими наследственными состояниями, сопровождающимися непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Дети

Препарат Пенестер противопоказан к применению у детей. Безопасность и эффективность применения финастерида у детей не установлены.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Клинически значимого взаимодействия с другими препаратами выявлено не было. Финастерид метаболизируется преимущественно с участием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450, не оказывая существенного влияния на функцию этой системы. Хотя риск влияния финастерида на фармакокинетику других препаратов оценивается как невысокий, существует вероятность того, что ингибиторы или индукторы изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 будут оказывать воздействие на плазменную концентрацию финастерида. Тем не менее, учитывая имеющиеся данные по безопасности, представляется маловероятным, что повышение концентрации финастерида в плазме крови, связанное с сопутствующим применением таких ингибиторов, будет иметь клиническое значение. Не было выявлено клинически значимых взаимодействий при комбинированном применении финастерида с пропранололом, дигоксином, глибенкламидом, варфарином, теофиллином и феназоном.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Препарат Пенестер не показан для применения у женщин.

Беременность

Применение препарата Пенестер противопоказано в период беременности и женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом. В связи со способностью ингибиторов 5-альфа редуктазы II типа подавлять превращение тестостерона в дигидротестостерон (ДГТ), данные средства, в том числе финастерида, при применении у беременных могут вызывать аномалии развития наружных половых органов у плодов мужского пола.

Лактация

Данных об экскреции финастерида с грудным молоком нет.

Фертильность

Женщинам с детородным потенциалом и беременным, находящимся в группе риска, особенно среднему медицинскому персоналу, следует избегать контакта с поврежденными таблетками препарата Пенестер в связи с вероятностью абсорбции финастерида и потенциальным риском для плода мужского пола. Препарат Пенестер выпускается в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, которая предотвращает контакт с действующим веществом при сохранении ее целостности.

Небольшие количества финастерида были обнаружены в сперме пациентов, получавших финастерида в дозе 5 мг/сут. Данные о развитии неблагоприятных эффектов у плода мужского пола при половых контактах беременной женщины и пациента, получающего финастерида, без использования барьерных методов контрацепции отсутствуют. Пациентам, получающим препарат Пенестер, рекомендуется использовать барьерные методы контрацепции при половых контактах с женщинами с детородным потенциалом и беременными.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Данных о неблагоприятном влиянии препарата Пенестер на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами нет.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются импотенция и снижение либido. В большинстве случаев указанные нежелательные реакции возникали в начале курса лечения и разрешались при продолжении лечения.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, зарегистрированные во время клинических исследований и/или в ходе пострегистрационного применения, распределены по системно-органным классам и с

указанием частоты их возникновения в соответствии с классификацией MedDRA: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Частоту нежелательных реакций, зарегистрированных в ходе пострегистрационного применения, оценить невозможно, поскольку они получены из спонтанных сообщений.

Системно-органный класс MedDRA	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	частота неизвестна	реакции гиперчувствительности, такие как ангионевротический отек (включая отек губ, языка, шеи и лица)
Психические нарушения	часто	снижение либидо
	частота неизвестна	депрессия, снижение либидо, которое сохраняется после прекращения терапии, тревога
Нарушения со стороны сердца	частота неизвестна	ощущение сердцебиения
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	частота неизвестна	повышение активности печеночных ферментов
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	нечасто	сыпь
	частота неизвестна	зуд, крапивница
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	часто	импотенция
	нечасто	нарушение эякуляции, болезненная чувствительность молочных желез, гинекомастия Также сообщалось об отдельных случаях выделений из грудных желез и связанных с гинекомастией уплотнениях в области молочных желез, которые у отдельных пациентов удаляли хирургическим путем.
Лабораторные и инструментальные данные	частота неизвестна	тестикулярная боль, гематоспермия, сексуальная дисфункция (эректильная дисфункция и нарушения эякуляции), которая сохраняется после прекращения лечения, мужское бесплодие и/или снижение качества семенной жидкости После отмены финастерида качество семенной жидкости приходило в норму или улучшалось.
	часто	уменьшение объема эякулята

Кроме того, в ходе клинических исследований и пострегистрационного применения зарегистрирована следующая нежелательная реакция: рак молочной железы у мужчин (см. раздел 4.4.).

При комбинированной терапии с доксазозином

Следующие нежелательные реакции регистрировали чаще, когда препарат Пенестер применяли в комбинации с доксазозином (блокатором альфа-адренорецепторов): астения 16,8% (плацебо 7,1%), ортостатическая гипотензия 17,8% (плацебо 8,0%), головокружение 23,2% (плацебо 8,1%) и нарушения эякуляции 14,1% (плацебо 2,3%).

Влияние на результаты лабораторных исследований

При оценке результатов лабораторных исследований ПСА необходимо учитывать, что у пациентов, получающих финастерид, концентрация ПСА в плазме крови снижается примерно на 50% (см. раздел 4.4.).

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 800 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Тел.: +7 (7172) 235-135

Эл. почта: pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

У пациентов, получавших финастерида однократно в дозах до 400 мг и многократно в дозах до 80 мг в сутки в течение 3 месяцев, нежелательных реакций не наблюдалось.

Лечение

Передозировка препаратом Пенестер не требует специального лечения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, применяемые в урологии; средства для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы; ингибиторы тестостерон-5-альфа-редуктазы.

Код ATХ: G04CB01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

ДГПЖ встречается у большинства мужчин старше 50 лет, причем с возрастом ее распространенность повышается. По данным эпидемиологических исследований, увеличение предстательной железы ассоциировано с трехкратным повышением риска задержки мочи и необходимости проведения урологических операций. У мужчин с увеличением предстательной железы вероятность возникновения умеренных или тяжелых урологических симптомов или снижения скорости потока мочи также в три раза выше, чем у мужчин с нормальными размерами предстательной железы.

Нормальный рост простаты и ее увеличение, а также развитие ДГПЖ обусловлены действием ДГТ, который является сильным андрогеном. Тестостерон, который секretируется яичками и надпочечниками, быстро метаболизируется в ДГТ под действием 5-альфа редуктазы II типа, главным образом, в предстательной железе, печени и коже. В этих тканях ДГТ связывается с соответствующими рецепторами в клеточном ядре, что обуславливает развитие эффектов ДГТ.

Действующим веществом препарата Пенестер является финастерида – конкурентный ингибитор человеческой 5-альфа редуктазы II типа, с которой он медленно образует стабильный ферментный комплекс. Деградация этого комплекса происходит очень медленно ($t^{1/2}$ составляет около 30 дней). В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что финастерида является специфическим ингибитором 5-альфа редуктазы II типа, не имеющим сродства к рецепторам андрогенов. При однократном приеме финастерида в дозе 5 мг наблюдается быстрое снижение концентрации ДГТ в плазме крови; минимальная концентрация достигается через 8 ч. Несмотря на то, что концентрация финастерида в

плазме крови изменяется, концентрация ДГТ в плазме крови остается постоянной в течение 24 ч. Таким образом, прямая корреляция между концентрациями финастерида и ДГТ в плазме крови отсутствует.

В клиническом исследовании у пациентов с ДГПЖ, получавших финастерид в дозе 5 мг ежедневно в течение 4-х лет, наблюдалось снижение концентрации ДГТ примерно на 70%, что было связано со средним уменьшением объема простаты по данным трансректального УЗИ примерно на 20% (медианное значение). Кроме того, уровень ПСА также снизился примерно на 50% по сравнению с исходным значением. Это свидетельствует о регрессии роста эпителиальных клеток предстательной железы. В клинических исследованиях снижение концентрации ДГТ и уменьшение размеров гиперплазированной предстательной железы наряду со снижением концентрации ПСА сохранялись в ходе лечения продолжительностью до 4-х лет. В этих исследованиях наблюдали увеличение концентрации тестостерона примерно на 10-20%; таким образом, она оставалась в пределах физиологической нормы.

У пациентов, получавших финастерид в течение 7-10 дней до простатэктомии, обнаружено снижение концентрации ДГТ в ткани предстательной железы примерно на 80%. У некоторых пациентов концентрация тестостерона в ткани предстательной железы увеличивалась в 10 раз по сравнению с исходным уровнем.

Концентрация ДГТ возвращалась к исходному уровню примерно через 2 недели после прекращения приема финастерида в течение 14 дней. У пациентов, получавших финастерид в течение 3-х месяцев, объем предстательной железы уменьшался примерно на 20%, а затем увеличивался до исходных значений примерно через 3 месяца после окончания лечения.

В плацебо-контролируемых исследованиях финастерида не влиял на концентрацию гидрокортизона, эстрадиола, пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ) и тироксина. Клинически значимого влияния на липидный профиль плазмы крови (уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности и триглицеридов) или на минеральную плотность костной ткани не обнаружено. У пациентов, получавших финастерид в течение 12 месяцев, концентрация лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) увеличилась примерно на 15% и 9% соответственно. Концентрация указанных гормонов оставалась в пределах физиологической нормы. Концентрации ЛГ и ФСГ, выделяемых под действием гонадотропин-рилизинг-гормона, не изменялись; таким образом, нарушения функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси не происходило.

Для оценки спермограммы здоровые добровольцы получали финастерид в дозе 5 мг в течение 24 недель. Клинически значимого влияния на концентрацию, подвижность и

морфологию сперматозоидов, а также pH спермы не обнаружено. Выявлено уменьшение объема эякулята в среднем на 0,6 мл с сопутствующим снижением общего количества сперматозоидов в эякуляте. Данные изменения оставались в пределах нормы и возвращались к исходным значениям после прекращения терапии.

Считается, что финастерид ингибирует метаболизм C19- и C21-стериоидов и подавляет активность печеночной и периферической 5-альфа редуктазы II типа. Также обнаружено значимое снижение концентрации метаболитов ДГТ, андростендиола глюкуронида и андростерона глюкуронида, в сыворотке крови. Подобное изменение концентрации метаболитов наблюдается у лиц с наследственным дефицитом 5-альфа редуктазы II типа. У данных пациентов выявляют значимо низкие уровни ДГТ и уменьшение предстательной железы. У них не развивается ДГПЖ, при рождении отмечаются урогенитальные изменения, а также возникают отклонения биохимических показателей. В остальном дефицит 5-альфа редуктазы II типа не сопровождается клинически значимыми последствиями.

Результаты исследований, описанных ниже, свидетельствуют о снижении риска острой задержки мочи и необходимости хирургических вмешательств, облегчении симптомов, связанных с ДГПЖ, увеличении максимальной скорости потока мочи и уменьшении объема предстательной железы и позволяют предположить, что терапия финастеридом в дозе 5 мг останавливает прогрессирование ДГПЖ у мужчин с увеличением предстательной железы. Первоначальное изучение терапии финастеридом (5 мг/сут) у пациентов с симптомами ДГПЖ и увеличением предстательной железы, выявленным при пальцевом исследовании прямой кишки, проводили в ходе двух плацебо-контролируемых рандомизированных двойных слепых исследований III фазы продолжительностью 1 год и соответствующих пятилетних открытых исследованиях продолжения терапии. Периоды открытого лечения длительностью 5 лет завершили 234 из 536 пациентов, которые в двойных слепых периодах были рандомизированы для получения финастерида (5 мг/сут); оценку проводили на основании данных этих 234 пациентов. Конечными точками эффективности были оценка симптомов, максимальная скорость потока мочи и объем предстательной железы.

Кроме того, эффективность и безопасность финастерида в дозе 5 мг изучали в долгосрочном четырехлетнем двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании (PLESS). В этом исследовании оценивали влияние терапии финастеридом (5 мг/сут) на симптомы ДГПЖ и урологические осложнения, связанные с ДГПЖ (необходимость проведения хирургических вмешательств, например, трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРПЖ) или простатэктомии, или острая задержка мочи, требующая катетеризации). Всего 3040

пациентов (возраст: 45-78 лет) с умеренными или тяжелыми симптомами ДГПЖ и увеличением предстательной железы, выявленным при пальцевом исследовании прямой кишки, были рандомизированы для лечения финастериидом (n=1524) или плацебо (n=1516); данные 3016 пациентов были пригодны для оценки. Четырехлетнее исследование завершили 1883 пациента (1000 пациентов в группе финастерида и 883 пациента в группе плацебо). В данном исследовании также изучали влияние финастерида на максимальную скорость потока мочи и объем предстательной железы.

Влияние на острую задержку мочи и необходимость проведения хирургических вмешательств

В четырехлетнем исследовании PLESS хирургическое вмешательство или катетеризация в связи с острой задержкой мочи были проведены у 13,2% пациентов, получавших плацебо, и у 6,6% пациентов, получавших финастерид в дозе 5 мг, что свидетельствует о снижении общего риска хирургического вмешательства или острой задержки мочи при приеме финастерида в дозе 5 мг в течение 4 лет на 51%. При приеме финастерида в дозе 5 мг риск хирургических вмешательств снизился на 55% (10,1% в группе плацебо и 4,6% в группе финастерида в дозе 5 мг), а риск острой задержки мочи – на 57% (6,6% в группе плацебо и 2,8% в группе финастерида в дозе 5 мг). Снижение риска обнаружено даже в ходе первоначального наблюдения длительностью четыре месяца и сохранялось на протяжении всего четырехлетнего периода исследования. В таблице представлены сводные данные о частоте и снижении риска урологических осложнений во время исследования.

Таблица. Частота урологических осложнений и снижение риска при приеме финастерида в дозе 5 мг в течение 4 лет

Урологические осложнения	Доля пациентов, %		
	Плацебо (n=1503)	Финастерид 5 мг (n=1513)	Снижение риска
Хирургическое вмешательство или острая задержка мочи	13,2%	6,6%	51%*
Хирургическое вмешательство**	10,1%	4,6%	55%*
ТУРПЖ	8,3%	4,2%	49%*
Острая задержка мочи	6,6%	2,8%	57%*

*p <0,001;

**Хирургические вмешательства, проведенные в связи с ДГПЖ.

Влияние на оценку симптомов

В двух исследованиях III фазы длительностью 1 год снижение средней оценки симптомов по сравнению с исходным уровнем наблюдали уже на 2-й неделе. В данных исследованиях значимое улучшение оценки симптомов по сравнению с плацебо наблюдали уже через 7 и

10 месяцев. В некоторых случаях улучшение оценки урологических симптомов происходило очень рано, однако обычно благоприятные эффекты финастерида с точки зрения улучшения оценки симптомов наблюдали после периода лечения длительностью 6 месяцев. Снижение выраженности симптомов ДГПЖ сохранялось в течение первого года исследований и пятилетних исследований продолжения терапии.

В четырехлетнем исследовании PLESS приняли участие пациенты с умеренными и тяжелыми симптомами на исходном уровне (в среднем около 15 баллов по шкале от 0 до 34). У пациентов в группе финастерида в дозе 5 мг, получавших лечение на протяжении всего исследования, оценка симптомов улучшилась на 3,3 балла, а в группе плацебо – на 1,3 балла ($p < 0,001$). Улучшение оценки симптомов у пациентов, получавших финастерида в дозе 5 мг, наблюдали даже в течение первого года лечения, и оно сохранялось до завершения исследования. У некоторых пациентов, получавших плацебо, также наблюдали улучшение оценки симптомов, однако впоследствии отмечали ее ухудшение. Наибольшее улучшение оценки симптомов в основном выявляли у пациентов с умеренными или тяжелыми симптомами на исходном уровне.

Влияние на максимальную скорость потока мочи

В двух исследованиях III фазы длительностью 1 год значимое увеличение максимальной скорости потока мочи по сравнению с исходным уровнем наблюдали уже на 2-й неделе. В данных исследованиях значимое увеличение максимальной скорости потока мочи при приеме финастерида по сравнению с плацебо наблюдали на 4 и 7 месяцах. Этот эффект сохранялся в течение первого года исследований и пятилетних исследований продолжения терапии.

В четырехлетнем исследовании PLESS при приеме финастерида в дозе 5 мг значимое увеличение максимальной скорости потока мочи по сравнению с плацебо наблюдали с 4-го месяца. Данное различие сохранялось на протяжении всего исследования. В начале исследования средняя максимальная скорость потока мочи в обеих группах лечения составила около 11 мл/сек. У пациентов, получавших лечение на протяжении всего исследования, у которых были пригодные для оценки данные о скорости потока мочи, при приеме финастерида в дозе 5 мг максимальная скорость потока мочи увеличилась в среднем на 1,9 мл/с, а при приеме плацебо – на 0,2 мл/с.

Влияние на объем предстательной железы

В двух исследованиях III фазы длительностью 1 год средний объем предстательной железы на исходном уровне составил 40-50 см³. В обоих исследованиях значимое уменьшение объема предстательной железы (как по сравнению с исходным уровнем, так и по сравнению с плацебо) было обнаружено уже в ходе первоначального периода наблюдения

длительностью 3 месяца. Этот эффект сохранялся в течение первого года исследований и пятилетних исследований продолжения терапии.

В четырехлетнем исследовании PLESS в подгруппе пациентов (n=284) ежегодно оценивали объем предстательной железы по данным магнитно-резонансной томографии. У пациентов, получавших финастерида в дозе 5 мг, было обнаружено уменьшение объема предстательной железы (как по сравнению с исходным уровнем, так и по сравнению с плацебо) на протяжении всего четырехлетнего периода исследования. Среди пациентов в этой подгруппе, получавших лечение в течение всего периода исследования, при приеме финастерида в дозе 5 мг объем предстательной железы уменьшился на 17,9% (с 55,9 см³ на исходном уровне до 45,8 см³ через 4 года), а при приеме плацебо объем предстательной железы увеличился на 14,1% (с 51,3 см³ до 58,5 см³) ($p <0,001$).

Объем предстательной железы в качестве прогностического фактора успеха лечения

Метаанализ 7 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований длительностью 1 год с сопоставимым дизайном с участием 4491 пациента с симптомами ДГПЖ показал, что в группе финастерида в дозе 5 мг степень улучшения оценки симптомов и увеличения максимальной скорости потока мочи была более выраженной у пациентов с увеличенной предстательной железой (примерно от 40 см³).

Влияние на клиническое прогрессирование ДГПЖ (комбинированная терапия с доксазозином)

Исследование MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms) – двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование со средней продолжительностью в течение 5 лет с участием 3047 мужчин с симптомами ДГПЖ, которые были рандомизированы для получения финастерида в дозе 5 мг/сут (n=768), или доксазозина в дозах 4 или 8 мг/сут (n=756), или комбинации финастерида в дозе 5 мг/сут и доксазозина в дозах 4 или 8 мг/сут (n=786), или плацебо (n=737).

Дозу доксазозина увеличивали еженедельно по следующей схеме: 1 мг, 2 мг, 4 мг и 8 мг. К последующему участию в исследовании допускались только те пациенты, которые переносили дозу 4 мг или 8 мг.

Первичной конечной точкой было время от рандомизации до клинического прогрессирования ДГПЖ, определяемое как появление любого из следующих пяти событий: подтвержденное увеличение оценки симптомов на ≥4 балла, острая задержка мочи, почечная недостаточность, связанная с ДГПЖ (повышение уровня креатинина), рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей или уросепсис, недержание мочи.

При приеме финастерида, доксазозина или их комбинации наблюдали значимое снижение риска клинического прогрессирования ДГПЖ по сравнению с плацебо. При проведении

комбинированной терапии степень снижения риска клинического прогрессирования ДГПЖ была более выраженной, чем при монотерапии финастериидом или доксазозином. Значимых различий между монотерапией финастериидом и доксазозином не выявлено.

Другие клинические исследования

В семилетнем плацебо-контролируемом исследовании с участием 18882 здоровых мужчин (≥ 55 лет) с отсутствием симптомов при пальцевом исследовании прямой кишки и концентрацией ПСА $\leq 3,0$ нг/мл для анализа были доступны данные функциональной биопсии предстательной железы 9060 мужчин, среди которых рак предстательной железы выявлен у 803 мужчин (18,4%), получавших финастерид в дозе 5 мг, и у 1147 мужчин (24,4%), получавших плацебо.

В группе пациентов, получавших финастерид в дозе 5 мг, рак предстательной железы с оценкой по шкале Глисона 7-10 баллов по данным функциональной биопсии обнаружен у 280 мужчин (6,4%), а в группе плацебо – у 237 мужчин (5,1%). Результаты дополнительного анализа свидетельствуют о том, что увеличение распространенности низкодифференцированного рака предстательной железы в группе финастерида в дозе 5 мг может быть обусловлено систематической ошибкой обнаружения, связанной с влиянием терапии финастериидом в дозе 5 мг на объем предстательной железы. Из общего числа случаев рака предстательной железы, диагностированных в данном исследовании, примерно 98% случаев на момент установления диагноза были отнесены к локализованному раку (клиническая стадия T1 или T2). Клиническая значимость данных об опухолевом процессе со степенью дифференцировки 7-10 баллов по шкале Глисона неизвестна.

Данная информация может иметь значение для мужчин, получающих терапию финастериидом в дозе 5 мг для лечения ДГПЖ. Препарат Пенестер не показан для снижения риска развития рака предстательной железы.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Максимальная концентрация финастерида в плазме крови (C_{max}) достигается приблизительно через 2 ч после приема внутрь. Абсорбция финастерида из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) завершается через 6-8 ч после приема внутрь.

Биодоступность финастерида при приеме внутрь составляет приблизительно 80% от внутривенной референсной дозы и не зависит от приема пищи.

Распределение

Связь с белками плазмы крови составляет приблизительно 93%. Плазменный клиренс составляет около 165 мл/мин, кажущийся объем распределения – 76 л.

В исследовании многократных доз наблюдали медленное накопление финастерида в небольших количествах. При ежедневном приеме финастерида внутрь в суточной дозе 5 мг его минимальная равновесная концентрация в плазме крови достигает 8-10 нг/мл и с течением времени остается стабильной.

У пациентов, получавших финастерид в течение 7-10 дней, препарат обнаруживался в спинномозговой жидкости, однако накопления в спинномозговой жидкости не происходило. При приеме финастерида в дозе 5 мг в сутки препарат обнаруживался в семенной жидкости в концентрации, которая составляла не более 1/50-1/100 минимальной дозы (5 мкг), необходимой для снижения уровня ДГТ в периферической крови у человека.

Биотрансформация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) финастерида в среднем равен 6 ч.

Элиминация

У мужчин после однократного приема внутрь дозы финастерида, меченного ^{14}C , 39% принятой дозы выводится почками в виде метаболитов (неизмененный финастерид практически не выводится почками); 57% – через кишечник. В данном исследовании были идентифицированы 2 метаболита финастерида, которые обладают незначительным ингибирующим действием в отношении 5-альфа редуктазы по сравнению с финастериидом.

Почечная недостаточность

У пациентов с хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) от 9 до 55 мл/мин) распределение меченого ^{14}C финастерида при приеме однократной дозы не отличалось от такого у здоровых добровольцев. Связывание финастерида с белками плазмы крови также не отличалось у пациентов с нарушением функции почек.

При почечной недостаточности часть метаболитов финастерида, которая в норме экскретируется почками, выводится через кишечник. Это проявляется увеличением количества метаболитов финастерида в кале при соответствующем снижении их концентрации в моче. У пациентов с почечной недостаточностью, не находящихся на диализе, коррекции дозы финастерида не требуется. Информация о применении финастерида у пациентов, которым требуется диализ, отсутствует.

Лица пожилого возраста

В пожилом возрасте скорость выведения финастерида несколько снижается. С возрастом $T_{1/2}$ увеличивается: у мужчин 18-60 лет средний $T_{1/2}$ составляет 6 ч, а у мужчин старше

70 лет – 8 ч. Данные изменения не имеют клинической значимости, и, следовательно, снижения дозы препарата у мужчин пожилого возраста не требуется.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, повидон К30, натрия крахмалгликолят (тип А), натрия доксазат, магния стеарат;

Пленочная оболочка

гипромеллоза 2910/5, макрогол 6000, тальк, титана диоксид (E171), симетикона эмульсия SE4, железа оксид желтый (E172).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 или 15 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/Ал. По 3 или 6 блистеров (10 таблеток) или по 2, 4 или 6 блистеров (15 таблеток) в картонной пачке вместе с листком-вкладышем. Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Болгария

СОФАРМА АО

Илиенское шоссе 16, София 1220, Болгария

16 Iliensko Shosse Str., Sofia 1220, Bulgaria

Тел.: +359 02 81 34 200

Факс: +359 02 936 02 86

Эл. почта: mail@sopharma.bg

Республика Казахстан

Чешская Республика

Зентива к.с.

У кабеловны 130, 102 37, Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика

Тел.: (+420) 267 242 464

Эл. почта: regulatory@zentiva.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Софарма Рус»

127030, г. Москва, вн.тер.г. м.о. Тверской,

ул. Новослободская, д. 31, стр. 4

Тел.: +7 (495) 127 1011

Эл. почта: Russia.PV@sopharmagroup.com

Республика Казахстан

Представительство «Альвоген Фарма Трейдинг Юроп ЕООД» в Казахстане

г. Алматы, индекс 050008

улица Ауэзова, дом 48, 3 этаж, 3/3

Тел.: +7 (727) 345-04-05

Эл. почта: PV-Kazakhstan@zentiva.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(007960)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 04 декабря 2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Пенестер доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>