

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PENESTER 5 mg apvalkotās tabletes

2. KVANTITATĪVAIS UN KVALITATĪVAIS SASTĀVS

1 apvalkotā tablete satur 5 mg finasterīda (Finasteridum).

Palīgvielas: viena apvalkotā tablete satur 77,45 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Dzeltenas krāsas apaļas formas abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar diametru 7,1 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Finasterīdu lieto labdabīgas prostatas hiperplāzijas (LPH) terapijai un kontrolei. Pacienti ar LPH PENESTER samazina uroloģisko simptomu biežumu:

- samazina akūtas urīna retences risku,
- samazina ķirurģiskas iejaukšanās nepieciešamības risku, tai skaitā prostatas transuretrālās rezekcijas (PTUR) un prostatektomijas risku.

PENESTER samazina prostatas hipertrofiju, uzlabo urīna attecību un atbrīvo no simptomiem, kas saistīti ar LPH.

PENESTER drīkst lietot tikai pacienti ar prostatas hipertrofiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ieteicamā deva: 5 mg finasterīda = 1 tablete dienā (tukšā dūšā vai ēšanas laikā).

Vecāka gadagājuma pacientiem un pacientiem ar nestabilas pakāpes nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss līdz 0,9 ml/min.) jebkāda devas pielāgošana nav nepieciešama.

4.3. Kontrindikācijas

Zināma paaugstināta jutība pret jebkuru no medikamenta sastāvdaļām.

Saskaņā ar indikācijām, medikaments ir piemērots lietošanai tikai vīriešiem. Tomēr jāņem vērā medikamenta lietošanas risks grūtniecēm vai sievietēm, kuras varētu būt grūtniecības stāvoklī (skat. nodaļu "Grūtniecība un zīdīšanas periods").

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīgie:

Pacienti ar lielu atlieku urīna daudzumu un/vai būtiski samazinātu urīna plūsmu rūpīgi jāuzrauga, jo iespējama obstruktīvas uropātijas attīstība.

Ietekme uz prostatas specifisko antigēnu (PSA) un prostatas karcinomas atklāšanu:

pacientiem ar prostatas karcinomu, kuri ārstēti ar finasterīdu, nekonstatēja klīnisku uzlabošanos. Pacienti ar LPH un paaugstinātu PSA līmeni tika iekļauti kontrolētā klīniskā pētījumā, kur viņiem atkārtoti noteica PSA un veica prostatas biopātā izmeklēšanu. Šajos pētījumos nekonstatēja finasterīda izraisītas prostatas karcinomas atklāšanas rādītāja izmaiņas. Prostatas karcinomas vispārīgais biežums pacientiem, kuri tika ārstēti ar finasterīdu vai *placebo*, būtiski neatšķīrās.

Lai izslēgtu prostatas karcinomu, pirms finasterīda nozīmēšanas iesaka veikt rektālu izmeklēšanu, pēc tam, tāpat kā citus izmeklējumus, to regulāri jāatkārto.

Seruma PSA arī tiek lietots prostatas karcinomas diagnostikā. Ja PSA koncentrācija > 10 ng/ml (*Hybritech*), jāveic papildus izmeklēšana un jāapsver biopsijas nepieciešamība; ja PSA koncentrācija ir 4-10 ng/ml, ieteicama papildus izmeklēšana.

Pacientiem ar un bez prostatas karcinomas var novērot būtisku PSA koncentrācijas rādītāju dublēšanos. Tāpēc pacientiem ar LPH un normālu PSA koncentrāciju nevar izslēgt prostatas karcinomu, neatkarīgi no finasterīda lietošanas.

PSA koncentrācija < 4 ng/ml neizslēdz prostatas karcinomas iespēju. Labdabīgas prostatas hiperplāzijas pacientiem finasterīds pazemina plazmātiskā PSA koncentrāciju apmēram par 50%, arī prostatas karcinomas gadījumā. Seruma PSA koncentrācijas pazemināšanās LPH pacientiem, kas ārstēti ar finasterīdu, jāņem vērā, izvērtējot PSA rādītājus; nevar izslēgt vienlaikus pastāvošu prostatas karcinomu. Var sagaidīt koncentrācijas līmeņa pazemināšanos plašās robežās, tā var būt atšķirīga dažādiem pacientiem. Analizējot PSA koncentrācijas, kas tika noteiktas 4 gadus ilgā finasterīda pētījumā vairāk kā 3000 pacientiem, konstatēja, ka, salīdzinot ar neārstēta pacienta PSA koncentrāciju, tipiska 6 mēnešus ar finasterīdu ārstēta pacienta PSA koncentrācijas rādītāju nepieciešams divkārtot. Šāda korekcija saglabā PSA testa jutību un specifiskumu, kā arī nozīmi prostatas karcinomas atklāšanā.

Jebkura persistējoša PSA koncentrācijas palielināšanās pacientiem, kuri ārstēti ar finasterīdu, rūpīgi jāizvērtē, jāapsver PENESTER lietošanas nepieciešamība.

Finasterīds būtiski nesamazina brīvā PSA koncentrāciju (brīvais/kopējo PSA).

Brīvais/kopējo PSA rādītājs paliek nemainīgs pat finasterīda iedarbības laikā. Ja brīvo PSA izmanto kā prostatas karcinomas diagnostisko kritēriju, tā lielums noteikti jākoriģē (jāpielāgo).

Ietekme uz laboratorijas testiem.

Iedarbība uz PSA koncentrāciju.

Seruma PSA korelē ar pacienta vecumu un prostatas izmēriem, prostatas izmēri, savukārt, korelē ar pacienta vecumu. Ja laboratoriski izvērtē PSA rādītājus, jāņem vērā, ka PSA koncentrācija pacientiem, kuri ārstēti ar finasterīdu, pazeminās. Pirmā terapijas mēneša laikā lielākai daļai pacientu var novērot strauju PSA koncentrācijas samazināšanos, vēlāk šī jauniegūtā PSA koncentrācija stabilizējas. PSA koncentrācija pēc ārstēšanas ir apmēram puse no PSA koncentrācijas pirms ārstēšanās. Tāpēc, parasti pacientiem, kuri

ārstēti ar finasterīdu vairāk kā 6 mēnešus, salīdzinot ar neārstētiem pacientiem, PSA koncentrācijas rādītājs jādivkāršo.

Šīs zāles satur laktozi, tāpēc tās nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Tā kā finasterīds izdalās ejakulātā, pacientiem, kuru seksuālā partnere ir grūtniece vai var kļūt grūta, jāievēro piesardzība – jālieto prezervatīvi.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nozīmīga finasterīda mijiedarbība ar citiem medikamentiem nav konstatēta. Finasterīds būtiski neietekmē biotransformācijas enzīmu sistēmas medikamentiem, kas saistās ar citohromu P450. Cilvēkiem pārbaudīja finasterīda mijiedarbību ar šādiem medikamentiem: propranololu, digoksīnu, glibenklamīdu, varfarīnu, teofilīnu, fenazonu; klīniski nozīmīgu mijiedarbību nekonstatēja.

Vienlaikus terapija ar citiem medikamentiem:

kaut arī netika veikti speciāli pētījumi, klīnisko pētījumu laikā finasterīdu lietoja vienlaikus ar AKE inhibitoriem, paracetamolu, acetilsalicilskābi, alfa-blokatoriem, beta-blokatoriem, kalcija kanālu blokatoriem, nitrātiem, diurētiskiem līdzekļiem, H₂ antagonistiem, HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem, benzodiazepīniem un hinoloniem. Klīniski nozīmīgas blakusparādības netika novērotas.

4.6. Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Finasterīdu nedrīkst lietot grūtnieces, kā arī sievietes, kam iespējama grūtniecības iestāšanās (skat. "Kontrindikācijas").

II tipa 5 alfa-reduktāzes inhibitoriem piemīt spēja aizkavēt testosterona transformāciju dihidrotestosteronā. Ja medikamentu, kas satur finasterīdu, lieto grūtniece, tas var izraisīt ģenitāliju patoloģiju vīriešu dzimtes auglim. Žurku mātītēm, kurām ievadīja finasterīdu devās 100 µg/kg/diennaktī līdz 100mg/kg/diennaktī (1-1000 reizes lielāka par cilvēkiem ieteicamo devu 5 mg/diennaktī) piedzima vīriešu kārtas jaundzimušie, kuriem attīstījās devas atkarīga hipospādijs. Biežums 3,6-100% robežās. Žurkām, kuras saņēma finasterīdu devā ≥ 30 µg/kg/diennaktī ($\geq 3\%$ no ieteicamās devas cilvēkiem 5 mg/diennaktī), vīriešu kārtas jaundzimušie piedzima ar samazinātu prostatas un sēklinieku svaru, aizkavētu priekšādiņas atdalīšanos un īslaicīgu krūts dziedzeru papillu attīstību, žurkām, kuras saņēma finasterīdu devā ≥ 3 µg/kg/diennaktī ($\geq 3\%$ no ieteicamās devas cilvēkiem 5 mg/diennaktī), vīriešu kārtas jaundzimušie piedzima ar samazinātu anogenitālo attālumu. Kritiskais periods, kurā parādījās šie sindromi, bija no 16.-17. grūtniecības dienai.

Iepriekš aprakstītās izmaiņas ir sagaidāmie II tipa 5alfa-reduktāzes inhibitoru iedarbības efekti. Vairākas no šīm izmaiņām, kā hipospādijs, ko novēroja vīriešu kārtas žurku mazuļiem, kas bija pakļauti finasterīda ietekmei intrauterīnā attīstības periodā, bija

līdzīgas izmaiņām, kas bija raksturīgas pieaugušiem žurku tēviņiem ar ģenētisku II tipa 5alfa-reduktāzes inhibitoru deficītu. Tāpēc finasterīdu nedrīkst lietot grūtnieces un sievietes, kam iespējama grūtniecības iestāšanās. Finasterīda ietekmi uz embrionālo un fetālo attīstību, iedarbojoties uz dzemdi, novēroja arī rēzus pērtiķiem (grūtniecība ilgst 20-100 dienas). Šī dzīvnieku suga ir vairāk līdzīga cilvēkiem kā žurkas un truši. Intravenoza finasterīda ievadīšana grūtniecības pērtiķiem devā, kas pārsniedz 800 ng/diennaktī (vismaz 60-120 x lielāka nekā deva, ko, iespējams, saņem grūtniece ar vīrieša sēklu, kurš lieto finasterīdu 5 mg/diennaktī), neizraisīja nekādas izmaiņas auglim. Lai pierādītu saistību ar šo augļa attīstības modeli, finasterīdu pērtiķu mātītēm ievadīja perorāli lielākā devā - 2 mg/kg/diennaktī (20 reizes lielāka nekā cilvēkam ieteicamā deva 5 mg/diennaktī vai apmēram 1-2 000 000 reizes lielāka par sagaidāmo finasterīda daudzumu, ko var saņemt ar vīrieša sēklu, kurš lieto finasterīdu 5 mg/diennaktī). Šāda deva izraisīja vīriešu kārtas augļu ģenitāliju patoloģiju. Citas patoloģiskas pārmaiņas vīriešu kārtas augļiem nenovēroja, nekonstatēja arī jebkādas izmaiņas sieviešu kārtas augļiem, kas būtu saistāmas ar finasterīda jebkādas devas iedarbību.

Finasterīda ietekme - risks auglim

Grūtnieces vai sievietes, kurām iespējama grūtniecība, nedrīkst aiztikt, saspiest vai lauzt PENESTER tabletes, jo finasterīds var absorbēties un ietekmēt vīriešu kārtas augli.

PENESTER tabletes ir apvalkotas, tāpēc nebojātā veidā nerodas kontakts ar aktīvo vielu.

Zīdīšanas periods

Nav piemērots lietošanai sievietēm. Nav zināms, vai tas izdalās krūts pienā.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav novērota ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Parasti finasterīdu panes labi.

No medikamenta drošības viedokļa 4 gadus ilgā laika periodā tika novēroti 1524 pacienti, kas tika ārstēti ar finasterīdu 5 mg/diennaktī, un 1516 pacienti, kuri saņēma *placebo*. 4,9% (74 pacienti) pārtrauca terapiju ar medikamentu saistītu blakusparādību dēļ, *placebo* grupā ārstēšanu pārtrauca 3,3% (50 pacienti). 3,7% (57 pacienti), kuri saņēma finasterīdu, un 2,1% (32 pacienti), kas saņēma *placebo*, pārtrauca terapiju blakusparādību dēļ, kas bija saistītas ar seksuālo funkciju. Šīs bija visbiežāk sastopamās blakusparādības.

Vienīgās klīniski nozīmīgās blakusparādības, kuras ārsti izvērtēja kā iespējami, ticami vai droši saistītas ar medikamenta lietošanu un kuru sastopamība 4 gadus ilgā pētījumā sasniedza 1% finasterīda grupā, kas bija daudz vairāk kā *placebo* grupā, bija seksuālās funkcijas izmaiņas, izmaiņas krūts dziedzeros un eksantēma. Pētījuma pirmā gada laikā impotenci novēroja 8,1% pacientu, kas tika ārstēti ar finasterīdu un 3,7% pacientu, kas saņēma *placebo*, samazinātu *libido* – 6,4% un attiecīgi 3,4%, ejakulācijas traucējumus – 0,8% (finasterīda grupā) un 0,1% (*placebo* grupā). No 2. līdz 4. pētījuma gadam šo blakusparādību biežuma starpību nekonstatēja. Kumulatīvais biežums no 2. līdz 4. pētījuma gadam bija šāds: impotence (5,1% finasterīda grupā un 5,1% *placebo* grupā), samazināts *libido* (2,6% finasterīds un 2,6% *placebo*), ejakulācijas traucējumi (0,2% finasterīds un 0,1% *placebo*). Pirmajā pētījuma gadā samazināts ejakulāta daudzums tika konstatēts 3,7% un 0,8% gadījumu, kad pacienti saņēma finasterīdu un attiecīgi *placebo*;

no 2.-4. gadam kumulatīvais biežums bija 1,5% (finasterīds) un 0,5% (*placebo*). Pirmajā pētījuma gadā krūts dziedzeru hipertrofiju konstatēja 0,5% (finasterīds) un 0,1% (*placebo*), krūts dziedzeru sāpīgumu 0,4% (finasterīds) un 0,1% (*placebo*), eksantēmu 0,5% (finasterīds) un 0,2% (*placebo*). No 2.-4. gadam kumulatīvais biežums bija šāds: krūts dziedzeru hipertrofija 1,8% (finasterīds) un 1,1% (*placebo*), krūts dziedzeru sāpīgumu 0,7% (finasterīds) un 0,3% (*placebo*), eksantēmu 0,5% (finasterīds) un 0,1% (*placebo*). Nav pierādījumu lielākam blakusparādību biežumam ilgstošas finasterīda terapijas rezultātā. Jo ilgstošāka ir ārstēšana, jo mazāks ir jaunu, ar seksuālo funkciju saistītu, blakusparādību biežums.

Pēc medikamenta ievadīšanas tirgū ir saņemti ziņojumi par šādām blakusparādībām:

- paaugstinātas jutības reakcijas, ieskaitot niezi, nātreni, lūpu un sejas tūska,
- sāpes sēkliniekos.

Laboratoriskās izmaiņas:

Pacientiem, kuri ārstēti ar finasterīdu, samazinās PSA koncentrācija (skat. apakšpunktu "Īpaši brīdinājumi"). Citas izmaiņas laboratoriskos standarta parametrus nekonstatēja.

Tabulā finasterīda nevēlamās blakusparādības sagrupētas saskaņā ar MedDRA ieteiktajiem terminiem un pēc to sastopamības biežuma: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$, bet $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$, bet $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$, bet $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar novērtēt no pieejamajiem datiem):

MedDRA orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Samazināta PSA koncentrācija (skat. apakšpunktu 4.4)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nav zināms	Eksantēma
Imūnās sistēmas traucējumi	Nav zināms	Paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp nieze, nātrene, lūpu un sejas tūska
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības	Bieži	Impotence, ejakulācijas traucējumi (samazināts ejakulāta tilpums)
	Retāk	Krūts dziedzeru hipertrofija, krūts dziedzeru sāpīgums
	Nav zināms	Sāpes sēkliniekos
Psihiski traucējumi	Bieži	Pazemināts libido

4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos pacienti saņēma atsevišķu finasterīda devu līdz 400 mg un atkārtotas finasterīda devas līdz 80 mg/diennaktī 3 mēnešus. Blakusparādības nenovēroja.

Finasterīda pārdozēšanas gadījumā nav specifiskas terapijas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Dažādi. Testosterona 5 α -reduktāzes inhibitors.

ATĶ kods: G04CB01

Finasterīds ir konkurējošas darbības cilvēka II tipa 5 α -reduktāzes inhibitors, kas lēni, bet stabili veido ar to enzīmu kompleksu. Atgriezenisks process notiek ļoti lēni ($t_{1/2}$ = 30 dienas). *In vitro* un *in vivo* konstatēja, ka finasterīds ir specifisks II tipa 5 α -reduktāzes inhibitors bez mazākās līdzības ar androgēniem receptoriem.

Labdabīga prostatas hipertrofija parasti attīstās vīriešiem pēc 50 gadu vecuma, tās biežums palielinās ar vecumu. Epidemioloģiskos pētījumos konstatēja, ka prostatas hiperplāzija trīs reizes paaugstina akūtas urīna retences risku un nepieciešamību pēc ķirurģiskas iejaukšanās. Vīriešiem ar prostatas hiperplāziju ir trīs reizes lielāka vidēju līdz smagu urīna simptomu un urīna plūsmas samazināšanās varbūtība kā vīriešiem ar mazu prostatu. Prostatas dziedzeru hipertrofija ar sekojošu LPH ir atkarīga no androgēno hormonu aktīvās formas dihidrotestosterona (DHT). Testosterons, kas veidojas sēkliniekos un virsnierēs, II tipa 5 α -reduktāzes ietekmē ātri pārveidojas par DHT, sevišķi priekšdziedzerī, aknās un ādā. Enzīms visbiežāk saistās pie šo audu šūnu kodoliem.

Pacientiem ar LPH, kas finasterīdu lietoja devā 5 mg/diennaktī 4 gadus, konstatēja DHT koncentrācijas samazināšanos asinīs apmēram par 70%, to pavadīja prostatas vidējo izmēru samazināšanās par aptuveni 20%. PSA samazinājās apmēram par 50%, kas atbilst epiteliālo šūnu augšanas samazinājumam. DHT koncentrācijas samazināšanās, prostatas hiperplāzijas regresija kopā ar vienlaikus PSA koncentrācijas samazināšanos, saglabājās visu pētījuma laiku (4 gadus). Šajā pētījumā

cirkulējošā testosterona koncentrācija paaugstinājās par aptuveni 10-20%, tomēr nepārkāpjot fizioloģiskās robežas.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc perorālas 14C-finasterīda lietošanas vīriešiem 39% izdalās urīnā metabolītu veidā (neizmainītā veidā urīnā neizdalās), 57% no kopējās devas izdalās ar izkārnījumiem. Atrasti divi metabolīti, kas atspoguļo tikai nelielu daļu no finasterīda 5 α -reduktāzes inhibējošās aktivitātes.

Finasterīda biopieejamība, lietojot perorāli, ir 80% salīdzinājumā ar intravenozo ievadīšanu. Uztura uzņemšana to neietekmē. Maksimālā plazmas koncentrācija tiek sasniegta divu stundu laikā pēc lietošanas, uzsūkšanās beidzas pēc 6-8 stundām. 93% finasterīda saistās ar olbaltumvielām. Plazmas klīrenss ir apmēram 165 ml/min, sadales tilpums apmēram 76 l.

Vecāka gadagājuma pacientiem finasterīda eliminācija ir nedaudz samazināta. 70 gadu vecam vīrietim eliminācijas puslaiks pagarinās līdz 8 stundām, salīdzinot ar 6 stundām 18-60 gadu veciem vīriešiem. Šie dati nav klīniski nozīmīgi, tāpēc nav nepieciešama devas pielāgošana atbilstoši vecumam.

Pacientu stāvoklis, kuriem bija hroniska nieru mazspēja ar kreatinīna klīrensu zem 9- 55 ml/min, pēc vienas 14C-finasterīda devas neatšķīrās no veselu brīvprātīgo stāvokļa.

Saistīšanās ar olbaltumvielām neatšķīrās pacientiem ar nieru mazspēju. Tā metabolītu daļa, kas normā izdalās ar urīnu, izdalījās ar izkārnījumiem. Ir pierādīts, ka ekskēcija ar izkārnījumiem palielinās proporcionāli ekskrecijas samazinājumam ar urīnu. Pacientiem ar nieru mazspēju, kas netiek dializēti, deva nav jāpielāgo.

Nav pieejami dati par medikamenta lietošanu pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem. Pierādīts, ka finasterīds šķērso hematoencefālisko barjeru. Neliels finasterīda daudzums atrasts ārstēto pacientu ejakulātā.

5.3. Preklīniskie dati par drošību

LD₅₀ pēc finasterīda perorālas lietošanas peļu tēviņiem un mātītēm ir apmēram 500 mg/kg.

LD₅₀ pēc finasterīda perorālas lietošanas žurku tēviņiem un mātītēm ir apmēram 400 mg/kg žurku mātītēm) un 1000 mg/kg (žurku tēviņiem).

Datus par teratoģenēzi un fetotoksicitāti skat. nodaļā “Grūtniecība un zīdīšanas periods”. 24 mēnešus ilgā pētījumā ar žurkām, kurām finasterīdu ievadīja devā līdz 320 mg/kg/diennaktī (3200 reizes lielāka nekā cilvēkiem ieteicamā deva – 5 mg/kg/diennaktī), tumorogēnu iedarbību nekonstatēja.

19 mēnešus ilgā kanceroģenēzes pētījumā ar pelēm devā 250 mg/kg /diennaktī (2500 reizes lielāka nekā cilvēkiem ieteicamā deva – 5 mg/kg/diennaktī) konstatēja būtisku ($p < 0,05$) Leidiga šūnu testikulāras adenomas palielināšanos; pelēm, kas saņēma devu 2,5 mg/kg/diennaktī (25 reizes lielāka deva) vai 25 mg/kg/diennaktī (250 reizes lielāka nekā cilvēkiem ieteicamā deva – 5 mg/kg/diennaktī), adenomu nekonstatēja. Pelēm, kas saņēma 25 mg/kg/diennaktī (250 reizes lielāka nekā cilvēkiem ieteicamā deva – 5 mg/kg/diennaktī), un žurkām, kas saņēma ≥ 40 mg/kg/diennaktī (≥ 400 reizes lielāka nekā cilvēkiem ieteicamā deva – 5 mg/kg/diennaktī), konstatēja palielinātu Leidiga šūnu hiperplāzijas biežumu. Abām grauzēju sugām, ievadot augstu finasterīda devu, konstatēja pozitīvu korelāciju starp Leidiga šūnu proliferatīvām izmaiņām un palielinātu luteinizējošā hormona (LH) seruma līmeni (2- 3 reizes augstāks par kontroles grupas seruma līmeni). Tas pierāda, ka Leidiga šūnu izmaiņas izraisa paaugstināts seruma LH līmenis, nevis tieša finasterīda iedarbība.

Leidiga šūnu izmaiņas nekonstatēja saistībā ar 1 gadu ilgu finasterīda ievadīšanu žurkām devā 20 mg/kg/diennaktī (200 reizes lielāka nekā cilvēkiem ieteicamā deva – 5 mg/kg/diennaktī), suņiem 45 mg/kg/diennaktī (450 reizes lielāka nekā cilvēkiem ieteicamā deva – 5 mg/kg/diennaktī) vai 19 mēnešus ilgu finasterīda ievadīšanu pelēm 2,5 mg/kg/diennaktī (25 reizes lielāka nekā cilvēkiem ieteicamā deva – 5 mg/kg/diennaktī).

Bakteriālas mutaģenēzes testā *in vitro*, zīdītāju šūnu mutaģenēzes testā un sārmainā atšķaidījuma testā *in vitro* nekonstatēja mutaģenēzes pierādījumus. Hromosomu aberāciju testā, kur kāmjā olnīcu šūnās ievadīja lielu finasterīda devu (450-550 μ mol), hromosomu aberācijas mēreni palielinājās. Šī koncentrācija atbilda 4000-5000 reižu lielākai maksimālai plazmas koncentrācijai vīriešiem pēc vidēji 5 mg devas lietošanas. Bez tam *in vitro* izmantotās koncentrācijas (450-550 μ mol) bioloģiskās sistēmās nevar tikt sasniegtas. Hromosomu aberāciju testā pelēm *in vivo* pēc maksimālās piemērotās devas (250 mg/kg/diennaktī, kas ir 2500 reizes lielāka nekā cilvēkiem ieteicamā deva – 5 mg/kg/diennaktī) hromosomu aberāciju palielināšanos nenovēroja.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts, kukurūzas ciete, povidons 30, nātrijs dokuzāts, nātrijs cietes glikolāts (A tips), magnija stearāts, hipromeloze 2910/5, makrogols 6000, talks, titāna dioksīds, simetikona emulsija SE 4, dzeltenais dzelzs oksīds.

6.2. Nesaderība

Nav novērota.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Balts Al/PVH/PVDH blisters (3 blisteri, katrā pa 10 tabletēm), lietošanas instrukcija, salokāma kartona kārbiņa.

Caurspīdīgs Al/PVH/PVDH blisters (2 blisteri, katrā pa 15 tabletēm), lietošanas instrukcija, salokāma kartona kārbiņa.

Iepakojuma lielums: 30 tabletes

6.6. Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu

Iekšķīgai lietošanai.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Zentiva k.s., U kabelovny 130, 102 37 Prāga 10, Čehijas Republika

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

04 - 0150

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

24.04.2004

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2009. gada februāris