

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fynzur 2,275 mg/ml kožní sprej, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 2,275 mg finasteridu.

Jedna odměřená dávka má objem 50 mikrolitrů, které obsahují 114 mikrogramů finasteridu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna odměřená dávka o objemu 50 mikrolitrů roztoku obsahuje 25 mg ethanolu (96 %).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Kožní sprej, roztok

Bezbarvý, čirý, lehce viskózní roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Fynzur je indikován k lokální léčbě dospělých mužů ve věku od 18 do 41 let s mírnou až střední mužskou alopecií (androgenní alopecie) k zesílení růstu vlasů a k zabránění dalšímu vypadávání vlasů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Fynzur je nutno aplikovat jednou denně na holé plochy pokožky hlavy. V závislosti na rozsahu alopecie lze použít 1 až 4 navzájem se nepřekrývající odměřené dávky spreje (50 až 200 mikrolitrů roztoku).

Dávka zvolená podle rozsahu alopecie nesmí být zvýšena nad maximum 4 odměřených dávek.

Účinnost a trvání léčby musí ošetřující lékař hodnotit průběžně. Obecně platí, že průkaz růstu vlasů nelze očekávat dříve než za 3 až 6 měsíců každodenní léčby. K zachování přínosu léčivého přípravku se doporučuje kontinuální používání. S používáním přípravku delším než 6 měsíců nejsou žádné klinické zkušenosti.

Lahvička obsahuje až 180 odměřených dávek (každá má objem 50 mikrolitrů), což postačuje na 45 dnů léčby, pokud se podává maximální dávka 4 odměřené dávky jednou denně, 60 dnů léčby při 3 odměřených dávkách jednou denně, 90 dnů léčby při 2 odměřených dávkách jednou denně a 180 dnů léčby při 1 odměřené dávce jednou denně. Z lahvičky se nemá podávat více než 180 odměřených dávek, protože to může vést k nedostatečné dávce. Pacienty je nutno odpovídajícím způsobem poučit.

Porucha funkce ledvin nebo jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater není úprava dávky nutná (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

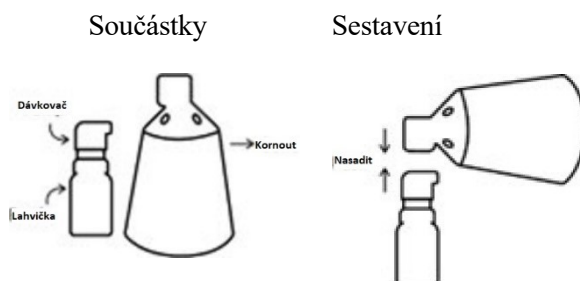
Bezpečnost a účinnost přípravku Fynzur u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyly stanoveny (viz bod 4.4).

Způsob podání

Přípravek Fynzur je určen ke kožnímu podání. Lze jej použít pouze na pokožku hlavy.

Jak sprejový aplikátor sestavit

Balení přípravku Fynzur se skládá ze 2 samostatných částí: lahvičky s připojeným odměrným dávkovačem a aplikátorem ve tvaru kužele. Tyto části se před prvním použitím musí sestavit.



Před prvním použitím přípravku Fynzur je nutno dávkovač aktivovat 4 plnými stisky, aby proud rozprašovaného roztoku směřoval do odpadu umyvadla (odpad se poté musí propláchnout). Pokud se přípravek Fynzur nepoužíval více než 2 týdny, je nutno dávkovač aktivovat znovu 1 plným stiskem. Jinak není potřeba při použití dávkovačem nijak třepat ani jej aktivovat.

Zacházení se sprejovým aplikátorem

Přípravek Fynzur si má pacient aplikovat sám. Vlasy a vlasová pokožka musí být před aplikací roztoku zcela suché. Roztok se nesmí rozprašovat směrem k tváři a nesmí přijít do styku s rukama ani s žádnou jinou částí těla, kromě ošetřované oblasti pokožky hlavy. Při neúmyslném kontaktu s roztokem je nutno zasaženou část těla důkladně omýt.

Při rozprašování na pokožku hlavy se kužel aplikátoru musí dotýkat pokožky hlavy, aby se finasterid nedispergoval do vzduchu. Holá oblast pokožky hlavy krytá kuzelem aplikátoru omezuje maximální plochu ošetřovanou jednou odměřenou dávkou. K ošetření plochy větší, než je průměr kužele aplikátoru lze předepsat 2, 3 nebo 4 odměřené dávky. V těchto případech je nutno před aplikací druhé, třetí nebo čtvrté odměřené dávky kužel aplikátoru posunout na oblast pokožky hlavy vedle oblasti, kam se podaly předchozí odměřené dávky, nikoli však v dotyku s ní, aby se zamezilo překryvu podání spreje.

Okamžitě po aplikaci se má pacient vyhnout styku mezi ošetřenou pokožkou hlavy a povrchy (např. polštář, přilba, klobouk atd.), dokud roztok nezaschne. Jakmile se aplikuje, musí se přípravek Fynzur nechat na místě působit nejméně 6 hodin.

Pro doporučení, zda může být pacient ve styku s těhotnou ženou nebo s ženou, která může otěhotnět, nebo s dětmi a dospívajícími viz bod 4.4.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Fynzur není určen k podávání ženám.

Těhotné ženy nebo ženy, které mohou otěhotnět (viz body 4.4, 4.6 a 5.3).

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli z pomocných látek uvedených v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Možný přenos přípravku Fynzur

Těhotné ženy nebo ženy, které mohou otěhotnět nesmějí s přípravkem Fynzur ani s pokožkou hlavy či povrchy vystavenými působení přípravku Fynzur přijít do styku, a to kvůli možnosti absorpce finasteridu a následného potenciálního rizika pro mužský plod (viz bod 5.3). Při neúmyslném styku s roztokem je nutno postiženou část těla důkladně omýt.

Děti a dospívající mladší 18 let nesmějí přijít do styku s přípravkem Fynzur ani s pokožkou hlavy či povrchy vystavenými působení přípravku Fynzur, a to kvůli možnosti absorpce finasteridu a jeho možným nežádoucím účinkům (viz bod 5.1). Při neúmyslném styku s roztokem je nutno postiženou část těla důkladně omýt.

Vliv na prostatický specifický antigen (PSA)

V klinických studiích s perorálně podávaným finasteridem v dávce 1 mg u mužů ve věku 18 až 41 let poklesla průměrná hodnota sérové hodnoty prostatického specifického antigenu (PSA) z 0,7 ng/ml při zahájení na 0,5 ng/ml ve 12. měsíci.

I když při lokálním podání je v porovnání s podáním perorálním systémová expozice finasteridu velmi nízká (viz bod 5.2), nejsou o vlivu přípravku Fynzur na hladiny PSA k dispozici žádné údaje, což je nutno brát v úvahu při interpretaci výsledků testů na PSA.

Vliv na dihydrotestosteron (DHT) v séru

Dihydrotestosteron je androgen, metabolit a biologicky neaktivnější forma testosteronu. Ve 24. týdnu klinické studie fáze III došlo ve skupině léčené přípravkem Fynzur k poklesu DHT v séru. Procento poklesu průměrné hodnoty koncentrace DHT v séru z výchozích hodnot bylo vyšší ve skupině léčené perorálním finasteridem, ale tento pokles byl klinicky významný jak u přípravku Fynzur (34,5 %), tak u perorálního finasteridu (55,6 %), což tedy ukazuje na možnost systémových nežádoucích účinků sexuální povahy souvisejících s poklesem DHT, i když u přípravku Fynzur s nižší pravděpodobností, než u perorálně podávaného finasteridu (viz body 4.8 a 5.1). Dávkovací schéma je nutno dodržovat (viz bod 4.2).

Karcinom prsu

U pacientů ošetřovaných přípravkem Fynzur v klinických studiích nebyl karcinom prsu hlášen. Jelikož je však karcinom prsu u mužů známým rizikem perorálního finasteridu, je nutno pacienty poučit, aby bezodkladně hlásili všechny změny prsní tkáně, jako jsou bulky, bolest, gynekomastie nebo výtok z bradavky.

Změny nálady a deprese

U pacientů ošetřovaných přípravkem Fynzur v klinických studiích nebyly změny nálady ani deprese hlášeny. Jelikož však změny nálady, včetně depresivní nálady, deprese a, méně často, sebevražedné myšlenky byly u pacientů léčených perorálním finasteridem v dávce 1 mg hlášeny, je nutno pacienty poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví nějaké psychiatrické příznaky.

Obsah ethanolu

Přípravek Fynzur obsahuje v jedné odměřené dávce 25 mg ethanolu (96 %), což odpovídá 0,5 mg/mikrolitr (55 %). Na porušené kůži může vyvolat pocit pálení.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S přípravkem Fynzur nebyly žádné studie interakcí provedeny. Lokální finasterid vede k nízkým systémovým hladinám finasteridu (viz bod 5.2), který je metabolizován cytochromem P450 3A4 (CYP3A4). Klinicky relevantní účinky souběžně podávaných induktorů nebo inhibitorů CYP3A4 na finasterid podávaný lokálně nebo lokálně podávaného finasteridu na jiné léky metabolizované tímto enzymem jsou nepravděpodobné.

Současné používání přípravku Fynzur s jinými lokálními přípravky, jako je kosmetika, opalovací krémy nebo jiné lokální léčivé přípravky podávané na stejné místo, nebylo studováno. Používání takových přípravků na plochách ošetřovaných přípravkem Fynzur je nutno se vyhnout.

Ohledně současného používání přípravku Fynzur a perorálního finasteridu v dávce 1 mg nebo lokálního minoxidilu u mužské alopecie nejsou k dispozici žádné údaje.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Fynzur není určen k podávání ženám.

Těhotenství

Přípravek Fynzur je kontraindikován u těhotných žen nebo u žen, které mohou otěhotnět, a to kvůli riziku teratogenity, kterému je během těhotenství vystaven mužský plod (viz body 4.3, 4.4 a 5.3). Ženy, které jsou těhotné nebo které mohou otěhotnět, nesmějí přijít s přípravkem Fynzur nebo s pokožkou hlavy nebo povrchy vystavenými působení přípravku Fynzur do styku, a to kvůli možnosti absorpce finasteridu a následného potenciálního rizika pro mužský plod (viz bod 5.3). Při neúmyslném kontaktu s roztokem je nutno zasaženou část těla důkladně omýt.

Kojení

Neuplatňuje se, protože přípravek Fynzur je indikován k lokální léčbě dospělých mužů.

Fertilita

Fertilita u lidí nebyla u přípravku Fynzur studována.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Fynzur nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil přípravku Fynzur je založen na údajích od 229 pacientů s androgenní alopecií a 97 zdravých subjektů, které byly vystaveny přípravku Fynzur v rámci programu jeho klinického vývoje. V klinické studii fáze III bylo 181 pacientů vystaveno působení přípravku Fynzur po dobu až 6 měsíců, 181 pacientů bylo ošetřováno placebem a 84 pacientů dostávalo perorálně finasterid. V této studii bylo hlášeno svědění a erytém, většinou se objevovaly na pokožce hlavy. Svědění se vyskytovalo u 5 (2,8 %) a erytém u 4 (2,2 %) ze 181 pacientů ošetřovaných přípravkem Fynzur.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené během programu klinického vývoje jsou uvedeny dále podle následujících kategorií frekvencí: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo, z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů (SOC)	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Svědění
	Časté	Erytém
Vyšetření	Velmi časté	Pokles dihydrotestosteronu

Popis vybraných nežádoucích účinků

U perorálně podávaného finasteridu se uvádějí nežádoucí účinky sexuální povahy (snížené libido, erektilní dysfunkce a porucha ejakulace [včetně sníženého objemu ejakulátu]). V pilotní studii

přípravku Fynzur fáze III byly rovněž hlášeny s léčbou související nežádoucí účinky sexuální povahy (ztráta libida, pokles libida, erektilní dysfunkce, sexuální dysfunkce), přičemž u pacientů ošetřovaných přípravkem Fynzur s celkovou frekvencí 2,8 %, u pacientů ošetřovaných placebem 3,3 % a u pacientů léčených perorálním finasteridem v dávce 1 mg 4,8 %. Přečtěte si, prosím, také body 4.4 a 5.1.

Další systémové nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s perorálním finasteridem během klinických studií a/nebo v poregistračním období mohou být možné také u přípravku Fynzur: hypersenzitivní reakce, včetně vyrážky, svědění, kopřivky a angioedému; deprese; úzkost; palpitace; zvýšení jaterních enzymů; napětí v prsou a jejich zvětšení; bolest varlat; hematospermie a infertilita.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Absorpce lokálně aplikovaného finasteridu je velmi nízká. Při předávkování se předpokládá, že dojde k poklesu sérových hladin DHT, což může vést ke zvýšené pravděpodobnosti systémových účinků.

Při předávkování přípravkem Fynzur se nedoporučuje žádná specifická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: dermatologika; jiná dermatologika

ATC kód: D11AX10

Mechanismus účinku

Finasterid je kompetitivním a specifickým inhibitorem 5 α -reduktázy typu II, což je izoenzym, který konvertuje androgen testosteron na jeho biologicky neaktivnější metabolit, dihydrotestosteron (DHT). U mužů s mužským typem ztráty vlasů obsahuje plešatící pokožka hlavy miniaturizované vlasové folikuly a zvýšené množství DHT. Finasterid inhibuje proces odpovědný za miniaturizaci vlasových folikulů na pokožce hlavy, což může vést ke zvratu procesu plešatění.

Farmakodynamické účinky

V klinických farmakologických studiích byly klíčovými farmakodynamickými kritérii hodnocení koncentrace DHT v pokožce hlavy jako zástupný marker účinnosti v cílové tkáni, a koncentrace DHT v séru jako potenciální zástupný marker bezpečnosti, protože snížené systémové koncentrace DHT jsou spojovány s profilem nežádoucích účinků perorálního finasteridu. Při využití těchto zástupných markerů byla optimální dávka přípravku Fynzur identifikována do 200 mikrolitrů jednou denně (4 odměřené dávky).

V sérových koncentracích DHT existuje velká interindividuální variabilita. V klinické studii fáze III bylo ve 24. týdnu procento poklesu průměrné hodnoty sérové koncentrace DHT z výchozích hodnot vyšší ve skupině užívající perorální finasterid (55,6 %), než ve skupině používající přípravek Fynzur (34,5 %), ale pokles byl klinicky významný u obou terapií. Z těch pacientů, kteří měli při zařazení hodnoty v normálním rozmezí, došlo po 24 týdnech léčby k poklesu sérových hodnot DHT pod

normální rozmezí (sérové DHT <14 ng/dl) u vyššího podílu pacientů ze skupiny léčené perorálním finasteridem (55,2 %) v porovnání se skupinou ošetřovanou přípravkem Fynzur (15,3 %), což ukazuje na možnost systémových nežádoucích účinků souvisejících se snížením DHT u obou skupin, i když s nižší pravděpodobností u přípravku Fynzur než u perorálního finasteridu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost a bezpečnost přípravku Fynzur byly hodnoceny v jedné multicentrické, dvojitě zaslepené, dvojitě matoucí, randomizované, kontrolované studii fáze III u dospělých mužských pacientů s androgenní alopecií (PM1541). Pacienti měli být léčeni jednou denně 24 týdnů, randomizováni byli v poměru 2:2:1 následovně: skupina léčená přípravkem Fynzur (až 200 mikrolitrů přípravku Fynzur + placebo perorálně), skupina léčená placebem (placebo lokálně + placebo perorálně) a skupina léčená perorálním finasteridem (placebo lokálně + 1 mg finasteridu perorálně). Při zahájení byla cílová kruhová oblast alopecie o ploše 1 cm² označena vytetováním malých teček jako referenční bod k měření počtu vlasů.

Účinnost byla hodnocena podle počtu vlasů v cílové oblasti (primární proměnná účinnosti) a rozšíření vlasů v cílové oblasti hodnocené makrofotografií, pacientovo hodnocení podle Male Hair Growth Questionnaire (který zahrnoval otázky týkající se růstu vlasů, vypadávání vlasů a vzhledu vlasů) a hodnocení zlepšení zkoušejícím a zaslepeným hodnotitelem (na základě růstu vlasů/vypadávání vlasů u pacienta).

Ze 458 randomizovaných pacientů 446 pacientů (97,4 %) dostalo nejméně 1 dávku hodnocené léčby a bylo zařazeno do bezpečnostní populace a 323 (70,5 %) studii dokončilo. Předčasné ukončení bylo ve všech skupinách časté a činilo 32,3 % randomizovaných pacientů ve skupině léčené přípravkem Fynzur a 29,4 % ve skupině léčené perorálním finasteridem. Celkem pouze 250 pacientů (54,6 %) mělo vyhodnotitelná měření počtu vlasů jak při zahájení, tak po léčbě, a bylo definováno jako pacienti, kteří splnili kritéria k zařazení do populace podle původního léčebného záměru (intent-to-treat, ITT): 105 pacientů ve skupině léčené přípravkem Fynzur, 97 pacientů ve skupině ošetřované placebem a 48 pacientů ve skupině léčené perorálním finasteridem. Téměř všichni pacienti byli běloši (98,0 %), celkový průměrný věk byl přibližně 32 let (rozmezí 19 až 41 let) a nejčastější vertexový vzor vypadávání vlasů byl vertex typu III (přibližně 50 % pacientů) podle modifikované Hamilton-Norwoodovy stupnice. Výchozí průměrná hodnota počtu vlasů ve skupině léčené přípravkem Fynzur byla 201 vlasů/cm², což byla hodnota podobná hodnotě u jiných skupin.

Přípravek Fynzur prokázal střední klinickou účinnost, která byla lepší než u placeba a byla číselně podobná účinnosti ve skupině léčené perorálním finasteridem, která byla zařazena jako průzkumná, popisná komparativní větev. Průměrná hodnota změny počtu vlasů z výchozí hodnoty v cílové ploše po 24 týdnech (primární kritérium hodnocení) byla v populaci ITT statisticky významně vyšší u pacientů ve skupině léčené přípravkem Fynzur, než ve skupině ošetřované placebem, a byla číselně podobná skupině léčené perorálním finasteridem. Podobné výsledky byly pozorovány po 24 týdnech v bezpečnostní populaci, u průměrné hodnoty změny počtu vlasů z výchozích hodnot v cílové ploše po 12 týdnech a ve všech analýzách senzitivity provedených pomocí různých metod zpracování chybějících údajů.

Změna od výchozí hodnoty v počtu vlasů v cílové oblasti po 12 a 24 týdnech léčby (populace ITT)

Trvání léčby	Fynzur (n=105)	Placebo (n=97)	Perorální finasterid (n=48)
12 týdnů			
Průměrná hodnota změny z výchozích hodnot metodou nejmenších čtverců (počet vlasů)	19,4	7,4	22,3
Průměrná hodnota rozdílu oproti placebu metodou nejmenších čtverců (95% CI)	12,0 (5,7, 18,3)	-	-

24 týdny

Průměrná hodnota změny z výchozích hodnot metodou nejmenších čtverců (počet vlasů)	16,3	6,3	18,7
Průměrná hodnota rozdílu oproti placebo metodou nejmenších čtverců (95% CI)	10,0 (2,2, 17,7)		-

Velikost cílové plochy (kruhová): 1 cm²

CI=interval spolehlivosti; ITT=populace podle původního léčebného záměru; n=celkový počet pacientů v léčebné skupině

Poznámka: statisticky významné rozdíly ve prospěch přípravku Fynzur oproti placebo byly pozorovány jak po 12, tak po 24 týdnech léčby (p<0,001, respektive p=0,012).

Sekundární kritéria hodnocení

Ohledně sekundárních kritérií hodnocení byla provedena post-hoc analýza, která hodnotila odpověď podle jakéhokoli stupně zlepšení. V bezpečnostní populaci (446 pacientů) byly po 24 týdnech léčby pozorovány rozdíly ve prospěch přípravku Fynzur v porovnání s placebem ohledně podílu pacientů vykazujících jakýkoli stupeň zlepšení růstu vlasů na základě vyhodnocení zkoušejícím a zaslepeným hodnotitelem. Ohledně pacientova sebehodnocení celkové změny růstu vlasů ve 24. týdnu nebyly pozorovány žádné rozdíly. Celkově byly výsledky ve skupině léčené přípravkem Fynzur podobné výsledkům ve skupině léčené perorálním finasteridem pokud jde o hodnocení respondérů, ale rozdíly vůči placebo byly obecně malé (viz tabulka níže).

Procento respondérů^a ohledně sekundárních kritérií hodnocení ve 24. týdnu (bezpečnostní populace)

Léčebná skupina	n	% respondérů				
		Hodnocení zkoušejícím	Hodnocení zaslepeným hodnotitelem	MHGQ – hodnocení pacientem		
				Vzhled vlasů	Růst vlasů	Celková změna
Fynzur	181	42,0 ^b	26,0 ^c	40,9 ^c	39,8	26,5
Perorální finasterid	84	35,7	28,6	36,9	31,0	25,0
Placebo	181	27,6	16,0	28,7	32,0	19,9

MHGQ=Male Hair Growth Questionnaire (dotazník k růstu vlasů u mužů)

^a Odpověď ohledně každého parametru byla definována jako vykazání jakéhokoli stupně zlepšení.

^b Hodnota p <0,005 z Chí-kvadrátového porovnání přípravku Fynzur oproti placebo.

^c Hodnota p <0,05 z Chí-kvadrátového porovnání přípravku Fynzur oproti placebo.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Fynzur u všech podskupin pediatrické populace při léčbě androgenní alopecie. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Systémová absorpce finasteridu po lokální aplikaci přípravku Fynzur na normální neporušenou pokožku hlavy je minimální. Po podání přípravku Fynzur v zamýšlené dávce (tj. až 200 mikrolitrů jednou denně) jsou ve všech časech odběru vzorků po dobu 6 měsíců léčby průměrné hodnoty maximálních plasmatických koncentrací finasteridu >100krát nižší než po perorálním podání finasteridu v dávce 1 mg jednou denně (přibližně <50 pg/ml oproti 7 000 pg/ml). Relativní biologická dostupnost finasteridu po opakovaném podání přípravku Fynzur je ve srovnání s perorálním

finasteridem rovněž minimální (přibližně 2 až 3 %).

Distribuce

Vazba na proteiny je přibližně 90 %. Distribuční objem finasteridu je přibližně 76 litrů.

Biotransformace

Finasterid se metabolizuje primárně prostřednictvím enzymů cytochromu CYP3A4, ale tyto enzymy neovlivňuje. Po perorální dávce ^{14}C -finasteridu u mužů byly identifikovány 2 metabolity, které mají pouze malou část inhibiční aktivity finasteridu vůči 5α -reduktáze. V porovnání s perorálním finasteridem se předpokládá, že plasmatické hladiny těchto 2 metabolitů (a veškerého nezměněného finasteridu) budou po lokálním podání přípravku Fynzur v důsledku významně nižší systémové expozice finasteridu v přípravku Fynzur zanedbatelné.

Eliminace

Po perorální dávce ^{14}C -finasteridu u mužů se 39 % dávky vyloučilo do moči ve formě metabolitů (do moči se v podstatě nevylučuje žádné nezměněné léčivo) a 57 % celkové dávky se vyloučilo stolicí. Po lokálním podání přípravku Fynzur se podobně jako po perorálním podání veškerý nezměněný finasterid a z něj pocházející metabolity budou z těla eliminovat stolicí a močí.

Po ukončení podávání se přibližně 95 % finasteridu absorbovaného po lokálním podání přípravku Fynzur eliminuje do 24 až 36 hodin.

U mužů léčených perorálním finasteridem bylo v semenné tekutině na jednu ejakulaci detekováno méně než 0,001 % z 1 mg dávky. Jelikož průměrné hodnoty maximálních plasmatických koncentrací finasteridu jsou v porovnání s 1 mg perorálního finasteridu po lokálním podání přípravku Fynzur >100krát nižší, není pravděpodobné, že by se nějaký finasterid z přípravku Fynzur vylučoval do semenné tekutiny.

Porucha funkce ledvin nebo jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin ani jater nebyly klinické studie s přípravkem Fynzur provedeny. S ohledem na nízkou systémovou absorpci finasteridu při lokální cestě podání se úprava dávky nevyžaduje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity po opakovaném podání

Zjištění o toxicitě zaznamenaná ve studiích toxicity po opakovaném podání při perorálním podání finasteridu souvisely s farmakologickými účinky finasteridu vedoucími k hormonálním nerovnováhám. Studie dermální toxicity provedené s přípravkem Fynzur potvrdily jeho bezpečnostní profil a jeho celkovou snášenlivost po opakovaném každodenním podávání na kůži po dobu až 39 týdnů.

Ve studiích na miniprasatech byla po lokálním ošetření u všech skupin ve 4. a 13. týdnu pozorována změna barvy kůže, ale ve 39. týdnu nebyla pozorována u žádné skupiny. To bylo interpretováno jako hnědavý kompozit obsažených netěkavých pomocných látek. V programu klinického vývoje žádné změny barvy pokožky hlášeny nebyly.

Fotosenzibilizace

4 z 10 ošetřovaných morčat vykazala po dermální expozici lokálnímu roztoku finasteridu v souvislosti s UV zářením fotosenzibilizační reakci (velmi lehký erytém (skóre 1) až 72 hodin po podání dávky). Nicméně v programu klinického vývoje u 58 zdravých subjektů ošetřovaných přípravkem Fynzur žádný potenciál k fotosenzibilizaci identifikován nebyl.

Reprodukční toxicita

Intravenózní podávání finasteridu březím makakům rhesus v dávkách až 800 ng jednou denně (vedoucím k odhadované koncentraci v plasmě matky 1,86 ng/ml) během celého období

embryonálního a fetálního vývoje nevedlo k žádným abnormalitám samčích plodů (hladina bez pozorovaného nežádoucího účinku (no observed adverse effect level [NOAEL])). Při vyšší dávce perorálně podávaných 2 mg finasteridu/kg tělesné hmotnosti jednou denně (>200násobek maximální doporučené lokální denní dávky přípravku Fynzur) březím opicím byly u samčích plodů pozorovány abnormality vnějších genitálií. Žádné další abnormality u samčích plodů pozorovány nebyly, přičemž u samicích plodů nebyly pozorovány žádné s finasteridem související abnormality při žádné dávce.

V klinických hodnoceních u mužů byla průměrná hodnota expozice finasteridu po lokální aplikaci 0,2 ml přípravku Fynzur jednou denně po dobu 24 týdnů (to odpovídá 0,445 mg finasteridu jednou denně, maximální doporučená denní dávka s průměrnou hodnotou maximálních plasmatických koncentrací finasteridu 48,0 pg/ml) 39krát nižší než odhadovaná expozice vyplývající z NOAEL u březích makaků rhesus. Systémové hladiny finasteridu, jimž tedy mohou být těhotné ženy vystaveny při kontaktu s partnerem léčeným přípravkem Fynzur, by měly být ještě nižší.

Potkani, kterým se perorálně podávalo 20 až 80 mg/kg jednou denně vykazovali mírný až střední pokles fertility, ten byl nicméně plně reverzibilní po ukončení léčby. Má se za to, že tento pokles fertility je sekundární k účinkům na prostatu a semenné vajíčky, které mají za následek nevytvoření spermatické zátky. Tvorba zátky však není pro lidskou fertilitu relevantní.

Genotoxicita a karcinogenita

Studie genotoxicity a karcinogenity žádné riziko pro člověka při zamýšlených dávkách přípravku Fynzur neodhalily.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ethanol (96 procent)
Propylenglykol
Hydroxypropylpoliglusam
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky
Po prvním otevření lahvičky: 6 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
Přípravek Fynzur obsahuje ethanol, který je hořlavý. Přípravek Fynzur se nesmí rozprašovat blízko otevřeného ohně nebo při kouření.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Polypropylenová lahvička obsahuje 18 ml roztoku, je vybavena nasazovacím mechanickým sprejovým dávkovačem a samostatným polypropylenovým aplikátorem ve tvaru kužele. Tyto části se před prvním použitím musí sestavit.

Velikosti balení:

1 lahvička (odpovídá 180 odměřeným dávkám) se sprejovým dávkovačem a 1 samostatným aplikátorem ve tvaru kužele.
3 lahvičky (odpovídá 3x 180 odměřeným dávkám) se sprejovým dávkovačem a 3 samostatnými aplikátory ve tvaru kužele

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Fynzur se nemá používat k podání více než 180 odměřených dávek.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Polichem S.A.
50, Val Fleuri
L-1526 Luxembourg

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

46/287/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 2. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 2. 2024