

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROPECIA® 1 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Finasterid 1 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 110.4 mg

Tablet başına 1 mmol den az sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tabletler.

Ten renginde, bir yüzünde "P" logosu, diğer yüzünde "PROPECIA" yazısı yazan oktagon, konveks film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PROPECIA, erkek tipi saç dökülmesi (androjenetik alopesi) olan erkeklerde saç büyümesini artırmada ve daha fazla saç dökülmesini önlemede endikedir.

PROPECIA'nın kadınlarda (bkz. bölüm 4.6.) veya çocuklarda kullanım endikasyonu yoktur. **SADECE ERKEKLERDE KULLANILIR.**

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

PROPECIA için önerilen doz, günde bir tablettir.

Tedavinin yeterliliği ve süresi sürekli olarak doktor tarafından değerlendirilmelidir.

Dozunun artırılmasının faydayı arttırdığı yönünde kanıt yoktur.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Genel olarak, saç büyümesindeki artışın ve/veya daha fazla saç dökülmesinin önlenmesinin gözlenmesi için 3 ay veya üzerinde hergün kullanım gerekmektedir. Yarar sağlamak için sürekli kullanım önerilir. Tedavinin bırakılması etkinin 12 ay içinde geri dönüşümüne yol açar.

Uygulama şekli:

PROPECIA sadece ağızdan kullanım içindir.

PROPECIA, yemeklerle birlikte veya öğünler arasında, bütün olarak yeterli miktar su ile yutulurak alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Karaciğer fonksiyon anormallikleri görülen hastalarda PROPECIA uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

PROPECIA pediyatrik hastalarda endike değildir.

18 yaşın altındaki hastalarda güvenilirlik ve etkililik henüz belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

PROPECIA ile yapılan klinik etkililik çalışmaları 65 yaş ve üstü gönüllüleri içermemektedir. Finasterid 5 mg'ın farmakokinetik verileri yaşlılarda doz ayarlaması yapılması gerekeceğini göstermektedir. Ancak geriyatrik hastalarda etkililik henüz belirlenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

İlacın içerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Gebelikte (bkz. bölüm 4.6.)

Gebe veya gebe olma ihtimali bulunan kadınlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

PROPECIA pediyatrik hastalarda ve kadınlarda endike değildir. Gebe veya gebe olma ihtimali bulunan kadınlar, kırılmış veya parçalanmış PROPECIA tabletlerine dokunmamalıdır. Çünkü finasterid emilebilir ve erkek fetüse potansiyel olarak zarar verici etkileri olabilir. PROPECIA tabletleri kaplanmış olduğundan normal alım esnasında aktif içerik ile temas edilmesi engellenmiştir. Tabletler kırılmamış veya parçalanmamış olarak temin edilmelidir.

Finasterid karaciğerde kapsamlı şekilde metabolize olduğundan, PROPECIA karaciğer fonksiyon anormallikleri olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Biyolojik test ile etkileşimler

Finasterid dolaşımdaki kortizol, tiroid stimulan hormon veya tiroksin düzeylerini ve plazma lipid profili (örn., total kolesterol, düşük dansiteli lipoproteinler, yüksek dansiteli lipoproteinler ve trigliseridler) veya kemik mineral yoğunluğunu etkilememiştir. Finasterid ile yürütülen çalışmalarda luteinizan hormon (LH), folikül stimulan hormon (FSH) veya prolaktinde klinik yönden anlamlı değişiklikler saptanmamıştır. Sağlıklı gönüllülerde finasterid ile tedavide LH ve FSH'nin (GnRH) gonadotropin salınan hormona yanıtı değişmemiştir ve bu da hipotalamus-hipofiz-testiküler aksinin etkilenmediğine işaret etmektedir.

PROPECIA (finasterid, 1 mg) ile 18-41 yaş arası erkeklerde yürütülen klinik çalışmalarda, serum prostata spesifik antijenin (PSA) ortalama değeri başlangıçta 0.7 ng/mL iken 12. ayda 0.5 ng/mL'ye düşmüştür. Ayrıca, benign prostat hiperplazisi (BPH) olan yaşlı erkeklerde PROSCAR'ın (finasterid, 5 mg) kullanıldığı klinik çalışmalarda PSA düzeyleri yaklaşık %50 oranında azalmıştır. Finasterid ile tedavi edilen erkekler değerlendirilirken, serum PSA'nın doğru yorumlanması için bu bulgular göz önüne alınmalıdır.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat: Her bir tablet 110.4 mg laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Klinik olarak önemli hiçbir ilaç etkileşimi tanımlanmamıştır. Finasterid temel olarak P4503A4 ile metabolize olur. P4503A4 inhibitörleri plazma finasterid konsantrasyonunu etkileyebilir. Ancak artışların klinik bir önem taşıma ihtimali bulunmamaktadır. Erkeklerde test edilen bileşikler, antipirin, digoksin, propranolol, teofilin ve varfarin ile ilişkili anlamlı klinik etkileşim görülmemiştir.

Spesifik etkileşim çalışmaları yapılmamış olsa da finasteridin 1 mg veya daha fazla dozları ile yapılan klinik çalışmalarda asetaminofen, asetilsalisilik asit, α -blokörler, analjezikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, antikonvülzanlar, benzodiyazepinler, beta-blokörler, kalsiyum kanal blokörleri, kardiyak nitratlar, diüretikler, H₂ antagonistleri, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri, prostaglandin sentez inhibitörleri (NSAID) ve kinolon antienfektifleri ile birlikte kullanılmıştır ve klinik olarak belirgin istenmeyen etkiler oluşmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X.

PROPECIA'nın kadınlarda kullanım endikasyonu yoktur.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

PROPECIA gebelik döneminde kontrendikedir. Tip II 5 α -redüktaz inhibitörlerinin, testosteronun DHT'ye çevrilmesini inhibe etme özelliğinden dolayı finasterid, gebe kadınların erkek fetüslerinde dış genital organ anormalliklerine yol açabilir. Eğer gebelik sırasında bu ilaç kullanıldıysa veya bu ilacı kullanırken gebelik meydana geldiyse, gebe kadına erkek fetüste meydana gelebilecek potansiyel zararlar hakkında bilgi verilmelidir. Gebelik sırasında düşük dozlarda finasterid uygulanması dişi sıçanların erkek yavrularında dış genital organ anormallikleri meydana getirmiştir.

Gebelik dönemi

Gebe sıçanlara 100 μ g/kg/gün ila 100 mg/kg/gün dozlarda finasterid uygulanması (insanlar için önerilen doz olan 1mg/günden 1-684 kez daha fazla) erkek yavrularda

doza bağılı olarak % 3.6-%100 arasında hipospadiyas oluşumunda artış ile sonuçlandı. Gebe sıçanlara $\geq 30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ (insanlar için önerilen dozun 0.2 katı) finasterid verildiğinde erkek yavrularda prostatik ve seminal veziküler ağırlıkta azalma, prepüsyal ayrılmada gecikme ve geçici meme gelişimi gözlenirken $\geq 3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ (insanlar için önerilen dozun 0.02 katı) finasterid verildiğinde erkek yavrularda anogenital mesafede azalma görüldü. Bu etkilerin erkek farelerde meydana gelebildiği kritik periyod; gestasyonun 16-17. günleri olarak tanımlandı. Yukarıda tanımlanan değişiklikler tip II 5 α -redüktaz inhibitörleri sınıfına ait ilaçların beklenen farmakolojik etkileri olup, erkek yavrularda genetik olarak tip II 5 α -redüktaz yetmezliğinde oluşan etkilere benzer etkiler rapor edilmiştir. Finasteridin herhangi bir dozuna in-utero maruz kalımda dişi yavrularda herhangi bir anormallik gözlenmemiştir.

Finasterid ile tedavi edilen erkek sıçanlar (80 mg/kg/gün, insanlardaki tedavi dozunun 488 katı) ile tedavi almayan dişi sıçanlar çiftleştirildiğinde oluşan erkek ve dişi yavruların ilk jenerasyonunda (F₁) herhangi bir anormallik gözlenmemiştir. Geç gestasyon ve laktasyon periyodunda 3 mg/kg/gün (insanlar için önerilen dozun 20 katı) finasterid uygulanması F₁ erkek yavruların fertilitesinde küçük bir azalmaya yol açmıştır. Dişi yavrularda herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Gebeliğin 6-18. günlerinde 100 mg/kg/gün (insanlar için önerilen doz olan 1 mg/günün 1908 katı, vücut yüzey alanı ile karşılaştırmaya dayanarak) finasteride in utero maruz kalan tavşan fetüslerinde malfarmasyona dair herhangi bir kanıt gözlenmemiştir. Ancak tavşan erkek genital sisteminde bir etki oluşması beklenmemektedir çünkü ilaca maruz kalım genital sistemin oluştuğu kritik periyod sırasında gerçekleşmemiştir.

Embriyonik ve fetal gelişim sırasında finasteride in-utero maruz kalan rhesus maymunlarında (gestasyon günleri 20-100), tavşan veya sıçanlara göre insana daha yakın bir tür olarak değerlendirmeler yapılmıştır. Gebe maymunlara intravenöz olarak finasterid 800 ng/gün (günde 1 mg finasterid alan bir erkeğin menisinden gebe kadının maruz kaldığı dozun en az 250 katı, vücut yüzey alanı ile karşılaştırmaya dayanarak) kadar yüksek dozlarda uygulanması erkek fetüslerde hiçbir anomaliye neden olmamıştır. Rhesus modelinin insan fetal gelişim modeli ile olan ilişkisini onaylamak için gebe maymunlara oral finasterid (2 mg/kg/gün doz) uygulanması erkek fetüslerde dış genital organ anomalilerine neden olmuştur. Erkek fetüslerde başka anomali gözlenmemiş olup dişi fetüslerde hiç bir dozda finasteridle ilişkili anomali gözlenmemiştir.

Laktasyon dönemi

PROPECIA kadınların kullanımı için endike değildir. Finasterid'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Seksüel olgunluğunu tamamlamış erkek tavşanlarda 80 mg/kg/gün finasterid tedavisi (insanda maruz kalınan dozun 4344 katı) 12 haftaya kadar uygulandığında fertilité, sperm sayısı veya ejakülat hacminde herhangi bir etki görülmemiştir. Seksüel

olgunluğunu tamamlamış erkek sıçanlarda 80 mg/kg/gün finasterid tedavisi (insanda maruz kalınan dozun 488 katı) tedaviden 6 veya 12 hafta sonra fertilité üzerinde belirgin bir etki görülmemiştir, ancak tedavi 24-30 haftaya kadar sürdürüldüğünde fertilité ve feconditede görülebilir bir azalma kaydedilmiş ve bununla ilişkili olarak seminal vezikül ve prostat ağırlığında belirgin bir azalma meydana gelmiştir. Bütün bu etkiler tedavinin sona erdirilmesinden itibaren 60 gün içerisinde geri dönüşümlüdür. Sıçanlarda veya tavşanlarda çiftleşme performansı veya testisler üzerinde ilaçla ilişkili herhangi bir etki görülmemiştir. Finasterid ile tedavi edilen sıçanlarda görülen bu fertilité azalması eklenti cinsiyet organları (prostat ve vezikula seminalisler) üzerindeki etkiye sekonder olarak, seminal plug oluşumundaki hata nedeniyle oluşmaktadır. Seminal plug sıçanlarda normal fertilité için esansiyel olup insanlarla bir alakası yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PROPECIA'nın araç ve makine kullanma yeteneğini etkilediğine dair herhangi bir veri bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor(eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Klinik çalışmalarda rapor edilen istenmeyen etkiler:

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın olmayan*: Libidonun azalması.

Genitoüriner hastalıkları

Yaygın olmayan*: Eretil fonksiyon bozukluğu, ejakülasyon bozukluğu (ejekülasyon hacminin azalması dahil).

*İnsidens, 12. ayda plasebo ile ilaç arasında oluşan farklılığa göre belirlenmiştir.

İlaçla ilişkili seksüel istenmeyen etkiler, plasebo ile tedavi edilen guruba göre daha fazlaydı, ardışık olarak ilk 12 ayda %3.8 ve % 2.1. Takip eden 4 yıl içerisinde bu etkilerin insidansı finasterid ile tedavi olan erkeklerde %0.6 azaldı. Her bir tedavi gurubundan yaklaşık %1'i ilk 12 ayda ilacın seksüel yan etkilerinden dolayı tedaviyi bırakmıştır ve insidans buna bağlı olarak azalmıştır.

Klinik çalışmalarda ortaya çıkan istenmeyen etkilerin dışında pazarlama sonrasında rapor edilen istenmeyen etkiler şunlardır:

Pazarlama sonrası kullanımda bildirilen advers reaksiyonlar spontan raporlardan elde edildiğinden, bunların sıklığını belirlemek mümkün değildir.

Pazarlama sonrası deneyim:

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık reaksiyonları, prurit, ürtiker, yüzde ve dudaklarda şişkinlik

Sinir sistemi bozuklukları

Bilinmiyor: Depresyon

Kardiyak bozukluklar

Bilinmiyor: Palpitasyon

Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar

Bilinmiyor: Göğüste genişleme, göğüste yumuşaklık

Hepatobilier bozukluklar

Bilinmiyor: Karaciğer enzimlerinde yükselme

Üreme sistemi bozuklukları

Bilinmiyor: Testislerde ağrı, infertilite

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Yapılan klinik çalışmalarda 400 mg'a kadar finasteridin tekli dozu veya 3 ay boyunca 80 mg/gün'e kadar çoklu dozlarının verilmesi dozla ilişkili istenmeyen etki meydana getirmemiştir. Gelecekte yeni deneyimler elde edilene kadar finasterid ile doz aşımına ilişkin spesifik bir tedavi metodu önerilememektedir.

Erkek ve dişi farelerde tekli oral dozlarda 1500 mg/m² (500 mg/kg) ve dişi ve erkek sıçanlarda tekli oral dozlarda ardışık olarak 2360 mg/m² (400 mg/kg) ve 5900 mg/m² (1000 mg/kg) dozlarda belirgin bir letalite gözlemlenmiştir.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ**5.1. Farmakodinamik özellikleri**

Farmakoterapötik grup: Testosteron 5-alfa-redüktaz inhibitörü

ATC Kodu: D11AX10

Finasterid androjen testosteronu DHT'ye dönüştüren hücre içi bir enzim olan Tip II 5 α -redüktazın yarışmalı ve spesifik bir inhibitörüdür. Farelerde, sıçanlarda, maymunlarda ve insanlarda iki ayrı izozim saptanmıştır: Tip I ve II. Bu izozimlerin her biri dokularda ve gelişim evrelerinde farklı şekilde ifade edilir. İnsanlarda Tip I 5 α -redüktaz derideki çoğu bölgenin (saçlı kafa derisi ve karaciğer) yağ bezlerinde ağırlıklı olarak bulunur. Tip I 5 α -redüktaz dolaşımdaki DHT'nin yaklaşık üçte birini oluşturur. Tip II 5 α -redüktaz izozimi esas olarak prostat, seminal veziküller, epididimler ve saç foliküllerinde ve karaciğerde bulunur ve dolaşımdaki DHT'nin üçte ikisini oluşturur.

İnsanlarda finasteridin etki mekanizması Tip II izozimini tercihli olarak inhibe etmesine dayanır. Doğal dokular (saçlı kafa derisi ve prostat) kullanılarak, finasteridin bu

izozimlerden her birini inhibe etme potansiyelini inceleyen *in vitro* bağlanma çalışmaları Tip I izozoimine kıyasla insan Tip II 5 α -redüktazı için 100 kat daha fazla seçiciliği ortaya koymuştur (Tip I ve II için sırasıyla IC50=500 nM ve 4.2 nM). Her iki izozim için, finasterid ile inhibisyona dihidrofinasteride karşı inhibitörde azalma ve NADP+ ile katılma ürünü oluşumu eşlik etmiştir. Enzim kompleksinin döngüsü (turnover) yavaştır ($t_{1/2}$ Tip II enzim kompleksi için yaklaşık 30 gün ve Tip I kompleksi için 14 gündür).

Finasteridin androjen reseptörüne afinitesi yoktur ve androjenik, antiandrojenik, östrojenik, antiöstrojenik veya progestasyonel etkiler göstermez. Tip II 5 α -redüktazın inhibisyonu periferde testosteronun DHT'ye dönüşmesini bloke ederek serum ve dokudaki DHT konsantrasyonlarında anlamlı azalmalara yol açar. Finasterid serum DHT konsantrasyonunda hızlı bir azalmaya neden olur ve 1 mg tablet ile oral dozajdan sonraki 24 saatte %65 supresyona ulaşır. Dolaşımdaki ortalama testosteron ve östradiol düzeyleri başlangıca göre yaklaşık %15 artmış ancak bu artışlar fizyolojik sınırlarda kalmıştır.

Erkek tipi saç dökülmesi (androjenetik alopesi) olan erkeklerde, kelleşen kafa derisi minyatürleşmiş saç folikülleri ve saçlı kafa derisine kıyasla daha fazla miktarda DHT içerir. Finasterid uygulanması bu erkeklerde kafa derisinde ve serumdaki DHT konsantrasyonlarını azaltır. Bu azalmaların finasteridin tedavisi etkisine relatif katkıları tanımlanmamıştır. Bu mekanizmayla finasterid genetik olarak eğilimli bu tip hastalarda androjenetik alopesi gelişiminde anahtar rol oynayan bir faktörü durduruyor gibi görünmektedir.

Kafanın tepesindeki kelleşmede PROPECIA'nın toplam ve aktif büyüme fazında (anagen) kafa derisindeki saçlar üzerindeki etkisini fototrikogram ile değerlendirmek amacıyla tasarlanan 48 haftalık, plasebo- kontrollü bir çalışma androjenetik alopesili 212 erkeği dahil etmiştir. Başlangıçta ve 48 haftada toplam ve anagen fazındaki saç sayısı kafa derisinin 1 cm²'lik hedef bölgesinde ölçülmüştür. PROPECIA ile tedavi edilen erkeklerin toplam ve anagen fazındaki saç sayısında başlangıca göre 7 ve 18 saç kılı artış gözlenirken, plaseboyla tedavi edilen erkeklerin saç sayılarında sırasıyla 10 ve 9 saç kılı azalma olmuştur. Saç sayılarındaki bu değişiklikler gruplar arasında toplam saç sayısı bakımından 17 saç kılı farka ($p<0.001$) ve anagen fazındaki saç sayısında 27 saç kılı farka ($p<0.001$) ve PROPECIA ile tedavi edilen erkeklerde başlangıçta %62 olan anagen fazındaki saçların oranı tedaviden sonra artarak %68'e yükselmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

15 sağlıklı genç hastada yapılan bir çalışmada finasterid 1 mg tabletlerin ortalama biyoyararlanımı eğri altında kalan alan (EAA)'ya dayanarak, intravenöz (IV) referans dozuna bağlı olarak yaklaşık %65 (%26-170 aralığında)'dır. Günde 1 mg dozajdan sonra kararlı durumda (n=12), maksimum finasterid plazma konsantrasyonu ortalama 9.2 ng/mL'yd (aralık: 4.9-13.7 ng/mL) ve dozdan sonraki 1-2 saatte ulaşıldı; EAA₍₀₋₂₄₎

saat) 53 ng•saat/mL'ydi (aralık: 20-154 ng•saat/mL). Finasteridin biyoyararlanımı yiyeceklerden etkilenmemektedir.

Dağılım:

Ortalama kararlı-hal dağılım hacmi 76 litre (44-96 litre aralığında; n=15)'dir. Dolaşımdaki finasteridin yaklaşık %90'ı plazma proteinlerine bağlanır. Çoklu dozlardan sonra finasteridin yavaş akümülyasyon fazı vardır.

Finasteridin kan-beyin bariyerini geçtiği gösterilmiştir.

Altı hafta süreyle günde 1 mg finasterid alan 35 erkeğin meni düzeyleri ölçülmüştür. Örneklerin %60'ında (35 örnekten 21'i), finasterid düzeyleri ölçüm sınırının altındaydı (<0.2 ng/mL). Ortalama finasterid düzeyi 0.26 ng/mL'ydi ve ölçülen en yüksek düzey 1.52 ng/mL'ydi. Ölçülen en yüksek meni düzeyi kullanıldığında ve günde 5 mL ejakülattan %100 emilim olduğu varsayıldığında, vajinal emilim yoluyla insanlarda maruz kalım günde 7.6 ng olacaktır; bu düzey Rhesus maymunlarında gelişim anormallikleri için hiçbir etkinin gözlenmediği dozdaki maruz kalımdan 750 kat daha düşük ve erkeklerde dolaşımdaki DHT düzeyleri üzerinde hiçbir etki göstermeyen finasterid (5 µg) dozuna göre 650 kat daha düşüktür.

Biyotransformasyon:

Finasterid yaygın bir şekilde karaciğerden sitokrom P450 3A4 enzim alt ailesi yardımıyla metabolize edilir. T-bütül monohidroksillenmiş yan zincirli ve monokarboksilik asit olarak iki metabolit oluşur ve bu metabolitler finasteridin 5α-redüktaz inhibitör aktivitesinin %20'den fazlasını oluşturmaz.

Eliminasyon:

Genç sağlıklı gönüllülere (n=15) intravenöz infüzyondan sonra, finasteridin ortalama plazma klerensi 165 mL/dak'ydı (aralık: 70-279 mL/dak). Plazmadaki ortalama terminal yarı-ömür 4.5 saattir (aralık: 3.3-13.4 saat; n=12). Erkeklerde (n=6) 14C-finasteridin oral bir dozundan sonra, dozun ortalama %39'u (aralık: %32-46) idrarla metabolitler şeklinde atıldı ve %57'si (aralık: %51-64) feçesle atıldı. Ortalama terminal yarı-ömür 18-60 yaş arası erkeklerde yaklaşık 5-6 saat ve 70 yaş üzeri erkeklerde 8 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda özel bir doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kreatinin klerensi 9.0-55 ml/dak., EAA, maksimum plazma konsantrasyonu, yarılanma ömrü ve tek doz ¹⁴C finasterid verildikten sonra proteine bağlanma değerleri, sağlıklı gönüllülerin değerleri ile benzerdir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda metabolitlerin üriner olarak atılımı azalmıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda metabolitlerin plazma konsantrasyonu belirgin bir şekilde daha yüksektir (toplam radyoaktivite EAA'sında %60 yükselme temel alınarak). Ancak finasterid böbrek fonksiyonları normal olan erkeklerde 12 hafta boyunca 80 mg/kg/gün doz alındığında iyi tolere edilmiştir. Burada hastaların metabolitlere maruz kalımının daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin finasterid farmakokinetiklerine olan etkisi çalışılmamıştır. Karaciğer fonksiyon anormallikleri görülen hastalarda PROPECIA uygulandığında dikkatli olunmalıdır, çünkü finasterid primer olarak karaciğerde metabolize olmaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Finasteridin farmakokinetiği 18 yaşından küçük hastalarda çalışılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Yaşlılarda finasteridin eliminasyon oranı azalsa da bu bulgular klinik olarak anlamlı değildir.

Cinsiyet:

PROPECIA'nın kadınlarda kullanım endikasyonu yoktur.

İrk:

İrkin finasterid farmakokinetiklerine olan etkisi çalışılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sprague-Dawley sıçanlarda yapılan 24 aylık çalışmada erkeklere günde 160 mg/kg'a kadar ve dişilere günde 320 mg/kg'a kadar finasterid dozu verildiğinde hiçbir tumorejenik etki gözlenmemiştir. Bu dozlar sıçanlarda, insanlarda önerilen doz olan 1 mg/güne göre ardışık olarak 888 ve 2192 kez daha fazla sistemik maruz kalım meydana getirmiştir. Maruz kalımla ilgili tüm ölçümler hayvanlar için hesaplanan EAA₀₋₂₄ değerleri ve insanlar için hesaplanan ortalama (0.5 µg/sa/ml) EAA₀₋₂₄ değerleri temel alınarak hesaplanmıştır.

CD-1 farelerde yapılan 19 aylık karsinojenite çalışmasında, 250 mg/kg/gün dozlarda (insanda maruz kalınan dozun 1824 katı) dozlarda, testislerdeki leydig hücreleri adenomları insidansında istatistiksel olarak belirgin ($p \leq 0.05$) bir artış gözlemlenmiştir. Farelerde 25 mg/kg/gün dozlarda (insanda maruz kalınan dozun 184 katı) ve sıçanlarda ≥ 40 mg/kg/gün (insanda maruz kalınan dozun 312 katı) dozlarda leydig hücreleri hiperplazisi insidansında artış gözlemlenmiştir. Yüksek doz finasterid tedavisinin, leydig hücrelerindeki proliferatif değişiklikler ve serum LH seviyelerindeki artışa (kontrol grubunun 2-3 katı) yol açması her iki rodent türü arasında kanıtlanan pozitif korelasyonu göstermektedir. Bir yıl boyunca finasteridle ardışık olarak 20 mg/kg/gün ve 45 mg/kg/gün dozlarda tedavi edilen sıçan ve köpeklerde (insanların maruz kaldığı dozun ardışık olarak 240 ve 2800 katı) veya farelerde 19 ay boyunca 2.5 mg/kg/gün dozlarda (insanların maruz kaldığı dozun yaklaşık olarak 18.4 katı) uygulandığında leydig hücrelerinde ilaçla ilişkili değişiklikler görülmemiştir.

In vitro bakteriyel mutajenite tahlilinde, memeli hücresi mutajenite tahlilinde ve bir *in vitro* alkalın elüsyon testinde mutajenite kanıtı gözlemlenmemiştir. Çin hamsteri ovaryum hücreleri kullanılarak yapılan bir *in vitro* kromozom hasarı testinde kromozom hasarlarında hafif bir artış vardır. Farelerde yapılan bir *in vivo* kromozom hasar testinde, karsinojenite çalışmasında da belirlendiği gibi maksimum tolere

edilebilen doz olan 250 mg/kg/gün (insanın maruz kaldığı dozun yaklaşık 1824 katı) dozlarda tedavi ile ilişkili kromozom hasarlarında artış gözlemlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Mikrokristalin selüloz
Prejelatinize nişasta
Sodyum nişasta glikolat
Dokusat sodyum
Magnezyum stearat
Metilhidroksipropil selüloz
Hidroksipropil selüloz
Talk
Titanyum dioksit (E 171)
Sarı demir oksit (E 172)
Kırmızı demir oksit (E 172)

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

15-30°C arasındaki oda sıcaklıklarında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, opak PET/Al/PE blisterede, 28 tablet bulunan ambalajlarda.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıkların Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. Astoria Kuleleri No:127
B-blok 34394 Esentepe – İstanbul
Tel: 0212 336 10 00
Fax: 0212 215 27 33
E-posta: msdturkeyinfo@merck.com

8. RUHSAT NUMARASI

109/53

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29 Ocak 2001

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ