

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROSCAR® 5 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Finasterid 5 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 106.4 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tabletler.

Mavi renkli, bir yüzünde MSD 72, diğer yüzünde PROSCAR yazan elma şekilli film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PROSCAR selim prostat hiperplazisinin (BPH) tedavi ve kontrolünde ve ürolojik olguların önlenmesinde endikedir:

- Akut idrar tutulması riskini azaltır.
- Prostatektomi ve prostatın transüretal rezeksiyon gibi cerrahi müdahale riskini azaltır.
- Büyümüş prostatın gerilemesine neden olur ve idrar akışını düzelterek BPH'ye ilişkin semptomları hafifletir.

Alfa blokör doksazosin ile birlikte uygulandığında BPH'nin semptomatik ilerleme riskini azaltır (AUA semptom skorunda ≥ 4 kademe artış onaylanmıştır).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

PROSCAR için önerilen doz, günde bir tablettir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

PROSCAR tek başına veya alfa-blokör doksazosin ile birlikte kullanılabilir.

Uygulama şekli:

PROSCAR sadece ağızdan kullanım içindir.

PROSCAR, yemeklerle birlikte veya öğünler arasında, bütün olarak yeterli miktar su ile yutularak alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

PROSCAR pediyatrik hastalarda endike değildir.

Pediyatrik hastalarda güvenlik ve etkinlik henüz belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlaması yapılması gerekmemektedir. Yaşlılarda finasteridin eliminasyon hızı azalmasına rağmen, bu bulgular klinik olarak anlamlı değildir (Bkz. Bölüm 5.2.).

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

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

PROSCAR tedavisine başlanmadan önce enfeksiyon, prostat kanseri, üretra darlığı, hipotonik mesane veya BPH'yi taklit eden diğer nörojenik bozukluklar gibi diğer durumlarında uygun bir şekilde değerlendirmesi yapılmalıdır.

Çöken idrar hacmi fazla olan ve/veya idrar akışında ciddi bir azalma görülen hastalar obstrüktif üropati için dikkatli bir şekilde gözlemlenmelidir. Bu hastalar finasterid tedavisi için aday olmayabilirler.

Finasterid yaygın olarak karaciğerde metabolize olduğundan karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalara PROSCAR uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

PSA ve prostat kanser incelemesine etkileri

PROSCAR ile tedavi edilen prostat kanserli hastalarda herhangi bir klinik yarar elde edilmemiştir. PSA seviyesi yüksek ve BPH'li hastaların kontrollü klinik çalışmalarda seri PSA'ları ve prostat biyopsileri incelenmiştir. Bu BPH çalışmalarında PROSCAR'ın prostat kanseri tespiti oranını değiştirmediği gözlenmiştir ve genel olarak prostat kanseri insidensi PROSCAR veya plasebo ile tedavi olan hastalar arasında belirgin olarak farklı değildir.

PROSCAR, BPH'li hastalarda prostat kanseri varlığında bile serum PSA seviyelerinde yaklaşık %50 azalmaya sebep olur. Bu azalma tüm PSA seviyeleri arasında tahmin

edilebilmekte olup ancak hasta bireyleri arasında farklılaşmalar gösterebilmektedir. PLESS'te 3000 hasta arasında yapılan PSA analizlerinde PROSCAR ile 6 ay tedavi edilen tipik hastalarda PSA değerleri tedavi almamış normal değerli erkeklere göre iki katına çıkmaktadır. Yapılan ayarlama PSA analizinin duyarlılığı ve spesifikliğini korumakta ve prostat kanseri belirlenebilirliğini devam ettirmektedir.

PROSCAR tedavisi sırasında herhangi bir PSA artışı şüphesi, PROSCAR tedavisi ile uygun olmaması olasılığı dahil olmak üzere dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Yüzdeliği olmayan PSA (toplam PSA oranına göre serbest) PROSCAR ile belirgin bir şekilde azalma göstermemektedir. PROSCAR'ın etkisi altında bile toplam PSA oranına göre serbest PSA aynı kalmaktadır. Eğer klinisyenler finasterid tedavisi altındaki prostat kanseri hastalarında tespiti yardımcı olması için yüzdeliği olmayan PSA'yı seçerlerse değerlerde ayarlama yapılması gerekli görülmektedir.

Hekimler PROSCAR ile tedavi sırasında ejakülasyon hacminde azalma olabileceği konusunda hastalarını bilgilendirmelidir. Bu azalma normal seksüel fonksiyonda azalmayla ilişkilendirilebilecek gibi görünmemektedir. Ancak, impotens ve libido azalması PROSCAR ile tedavi gören hastalarda görülebilir (bkz. bölüm 4.8.).

Hekimler hastalarını göğüslerinde olabilecek ağrı, yumru oluşumu ve göğüs ucu büyümesi gibi herhangi bir değişikliğe karşı bilgilendirmelidir. Göğüste büyüme, duyarlılık ve neoplazma bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8.).

Hekimler PROSCAR ile tedaviye başlamadan önce hastalarını Kullanma Talimatını okumaları ve reçete her yenilendikçe tekrar okumaları yönünde bilgilendirmelidir; bu şekilde hastalar için PROSCAR ile ilgili güncel bilgidен haberdar olurlar.

Biyolojik test ile etkileşimler

BPH'li hastalarda PROSCAR, sirküle olan kortizol, östradiol, prolaktin, tiroid sitümüle edici hormon veya tiroksin seviyelerine etki etmez. Plazma lipit profilinde (total kolesterol, düşük densiteli lipoproteinler ve trigliseritler) veya kemik mineral densitesinde klinik olarak anlamlı etki gözlemlenmemiştir. PROSCAR alan hastalarda lüteinleştiririci hormon (LH) ve folikül sitümüle edici hormon (FSH)'ta yaklaşık %10 artış gözlemlenmiş fakat seviyeleri normal sınırlar içerisinde kalmıştır. Sağlıklı gönüllülerde PROSCAR tedavisinde LH ve FSH'ın gonadotropin salan hormona yanıtı değişmemiştir ve bu da hipotalamus-pituitary-testiküler aksisin etkilenmediğine işaret etmektedir.

24 hafta boyunca PROSCAR ile tedavi edilen sağlıklı erkek gönüllülerde değerlendirilen sperm parametrelerinde, sperm konsantrasyonu, hareketlilik, morfoloji veya pH'ta klinik olarak anlamlı bir etki gözlemlenmemiştir. Ejekülat hacminde 0.6 ml (%22.1) ortalama azalma ve her ejakülatta total spermde eşlik eden bir azalma gözlenmiştir. Bu parametreler normal sınırlar içerisinde kalmış ve tedavinin sonlandırılmasıyla geri dönüşümlü olmuştur ve başlangıç seviyesine dönülmesi ortalama 84 haftadır.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat: 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. Finasteridin sitokrom P-450 ilişkili ilaç metabolize eden enzim sitemine etki ettiği görülmemiştir. Erkeklerde test edilen bileşikler, antipirin, digoksin, propranolol, teofilin ve varfarin ile ilişkili anlamlı klinik etkileşim görülmemiştir.

Spesifik etkileşim çalışmaları yapılmamış olsa da PROSCAR klinik çalışmalarda asetaminofen, asetilsalisilik asit, α -blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, analjezikler, antikonvülzanlar, beta-adrenerjik bloke eden ajanlar, diüretikler, kalsiyum kanal blokörleri, kardiyak nitratlar, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri, nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (NSAID), benzodiyazepinler, H₂ antagonistleri ve kinolon anti-enfektivler ile birlikte kullanılmıştır ve klinik olarak belirgin advers reaksiyon oluşmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

PROSCAR 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 (Bkz. Bölüm 5.3.).

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği / Fertilite

Seksüel olgunluğunu tamamlamış erkek tavşanlarda 80 mg/kg/gün finasterid tedavisi (insanda maruz kalınan dozun 543 katı) 12 haftaya kadar uygulandığında fertilite, sperm sayısı veya ejakülat hacminde herhangi bir etki görülmemiştir. Seksüel olgunluğunu tamamlamış erkek sıçanlarda 80 mg/kg/gün finasterid tedavisi (insanda maruz kalınan dozun 61 katı) tedaviden 6 veya 12 hafta sonra fertilite üzerinde belirgin bir etki görülmemiştir, ancak tedavi 24-30 haftaya kadar sürdürüldüğünde fertilite ve fekditede 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 fertilite azalması eklenti cinsiyet organları (prostat ve veziküla seminalisler) üzerindeki etkiye sekonder olarak, seminal plag oluşumundaki hata nedeniyle oluşmaktadır. Seminal plug sıçanlarda normal fertilite için esansiyel olup insanlarla bir alakası yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PROSCAR'ın araç ve makine kullanma yeteneğini etkilediğine dair herhangi bir veri bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

PLESS çalışmasında 1524 hasta PROSCAR ve 1516 hasta plasebo ile tedavi edilmiş ve 4 yıllık periyod boyunca güvenliliği incelenmiştir. En sık rapor edilen istenmeyen etkiler seksüel fonksiyonlara ilişkindir. PROSCAR ile tedavi edilen hastaların % 3.7'si (57 hasta) ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %2.1'i (32 hasta) en sık rapor edilen istenmeyen etkiler olan seksüel fonksiyonlarla ilişkili istenmeyen etkiler sonucunda tedaviyi bırakmışlardır.

4 yıllık çalışma süresi boyunca PROSCAR'ın plaseboya göre $\geq 1\%$ insidenste görüldüğü, araştırmacı tarafından kesinlikle veya muhtemelen veya olasılıkla ilaçla ilişkilendirilen istenmeyen etkiler Tablo 1'de verilmiştir. Çalışmanın 2-4 yıllarında tedavi grupları arasında impotens, libido azalması ve ejakülasyon bozukluğu insidensi arasında belirgin bir farklılık görülmemiştir.

TABLO 1				
İlaçla-İlişkili İstenmeyen Etkiler				
	Yıl 1 (%)		Yıl 2, 3 ve 4* (%)	
	Finasterid	Plasebo	Finasterid	Plasebo
İmpotens	8.1	3.7	5.1	5.1
Libidoda azalma	6.4	3.4	2.6	2.6
Ejekülat hacminde azalma	3.7	0.8	1.5	0.5
Ejekülasyon bozukluğu	0.8	0.1	0.2	0.1
Göğüste genişleme	0.5	0.1	1.8	1.1
Göğüste yumuşaklık	0.4	0.1	0.7	0.3
Döküntü	0.5	0.2	0.5	0.1

*2-4 kombine yıllardır

N=1524 ve 1516, sırasıyla finasterid ve plasebo

Psikiyatrik bozukluklar

Libidoda azalma

Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar

Göğüste genişleme, göğüste yumuşaklık

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Döküntü

Üreme sistemi bozuklukları

İmpotens, ejekülat hacminde azalma, ejakülasyon bozukluğu

Prostatik semptomların medikal tedavi (MTOPS) çalışmasında tedavi gruplarından herhangi birinde hastaların $\geq 2\%$ 'sinde görülen ilaçla ilişkili advers etkileri şunlardır;

Metabolizma bozuklukları

Periferal ödem

Sinir sistemi bozuklukları

Sersemlik, libidoda azalma, somnolans

Kardiyovasküler bozukluklar

Postural hipotansiyon, hipotansiyon

Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar

Dispne, rinit

Üreme sistemi bozuklukları

Anormal ejakülasyon, jinekomasti, impotens, seksüel fonksiyon anomalisi

Genel bozukluklar

Asteni, baş ağrısı

Uzun süreli finasterid kullanımı ile erkeklerdeki meme kanseri arasındaki ilişki bilinmemektedir.

Pazarlama sonrası deneyim:

Bağışıklık sistemi bozuklukları

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

Üreme sistemi bozuklukları

Testislerde ağrı

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Üç ay boyunca tekli dozda 400 mg'a kadar PROSCAR alan ve çoklu dozda 80 mg/güne kadar PROSCAR alan hastalarda advers etki görülmemiştir. Gelecekte yeni deneyimler elde edilene kadar PROSCAR 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 ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Steroid Tip II 5α-redüktaz inhibitörü

ATC Kodu: GO4CB01

PROSCAR (finasterid) bir sentetik 4-azosteroid bileşiği olup steroid tip II 5α-redüktazın seçici inhibitörüdür. Hücre içi bir enzim olup, androjen testosteronu 5α-dihidrotestosterona (DHT) çevirir.

Prostat bezinin gelişimi ve büyümesi, potent androjen olan 5α-dihidrotestosterona (DHT) bağlıdır. Tip II 5α-redüktazlar, prostat bezinde, karaciğer ve deride testosteronu DHT'ye metabolize eder. DHT, bu organların hücre çekirdeğindeki androjen reseptörlere bağlanarak androjenik etkiyi indükler.

Finasterid kompetatif ve spesifik bir tip II 5 α -redüktaz inhibitörü olup yavaş yavaş stabil bir enzim kompleksi meydana getirir. Bu kompleksin devri oldukça yavaştır ($t_{1/2}$ ~30 gün). Bu durum hem *in vivo* hem *in vitro* olarak kanıtlanmış bulunmaktadır. Finasteridin androjen reseptöre affinitesi yoktur. Erkeklerde finasterid uygulandıktan sonra 5 α -redüklenmiş steroid metabolitleri kanda ve idrarda düşmektedir.

Erkeklerde tek bir oral doz 5 mg PROSCAR, DHT konsantrasyonunda hızlı bir düşmeye neden olur ve maksimum etki ilk doz uygulandıktan 8 saat sonra görülür. Tedavi süresince 24 saatlik doz aralıklarında DHT'nin baskılanması devam eder. 4 yıl boyunca günlük 5 mg PROSCAR alınmasının serum DHT konsantrasyonunu yaklaşık %70 azalttığı gösterilmiştir. testosteronun dolaşımdaki ortalama hacmi yaklaşık % 10-20 artar ancak fizyolojik sınırlar içerisinde kalmaktadır.

Genetik olarak tip II 5 α -redüktaz yetmezliği mirası olan erişkin erkeklerde de DHT seviyeleri azalmıştır. Bu bireylerde doğuştan var olan ürogenital defektlerle ilişkili olması hariç tip II 5 α -redüktaz yetmezliği ile ilgili herhangi bir klinik anormallik gözlemlenmemiştir. Bu bireyler hayatları boyunca küçük prostat bezine sahip olurlar ve BPH gelişimi bu bireylerde görülmez.

Prostatektomiden 7-10 gün önce finasterid (1-100 mg/gün) ile tedavi edilen BPH'li hastalarda operasyonla alınan prostat dokusunda plaseboya kıyasla %80 daha az DHT içeriği ölçümlendi. Plaseboya göre doku testosteron konsantrasyonu tedavi öncesi seviyesine göre 10 kata kadar arttı. Prostat spesifik antijenin (PSA) intraprostatik içeriğinde azalmıştır.

14 gün boyunca PROSCAR tedavisi alan sağlıklı erkek gönüllülerde tedavinin sonlandırılmasıyla DHT seviyeleri yaklaşık 2 hafta sonra, tedavi öncesi seviyesine geri dönmüştür. 3 ay tedavi edilen hastalarda yaklaşık %20 düşme olarak bildirilen prostat hacmi, tedavinin sonlandırılmasından 3 ay sonra eski tedavi öncesi seviyesine geri dönmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

15 sağlıklı genç hastada yapılan bir çalışmada finasterid 5 mg tabletlerin ortalama biyoyararlanımı eğri altında kalan alan (EAA)'ya dayanarak, intravenöz (IV) referans dozuna relatif olarak yaklaşık %63 (%34-108 aralığında)'dır. Maksimum finasterid plazma konsantrasyonu ortalama 37 ng/ml (27-49 ng/ml aralığında) ve dozdan 1-2 saat sonra erişilmektedir. Finasteridin biyoyararlanımı yiyeceklerden etkilenmemektedir.

Dağılım:

Ortalama dağılım sabit faz hacmi 76 litre (44-96 litre aralığında)'dır. Dolaşımdaki finasteridin yaklaşık %90'ı plazma proteinlerine bağlanır. Çoklu dozlardan sonra finasteridin yavaş akümüasyon fazı vardır. 17 gün boyunca günde 5 mg verilen finasterid dozundan sonra 45-60 yaş arası (n=12) ve ≥ 70 yaş (n=12) erkeklerde ardışık olarak finasterid plazma konsantrasyonları ilk doza göre %47 ve %54 daha yüksektir. 17 günlük dozdan sonra iki yaş gurubunda ardışık olarak ortalama çukur konsantrasyonları 6.2 ng/ml (2.4-9.8 ng/ml arasında) ve 8.1 ng/ml (1.8 ile 19.7 ng/ml) arasındadır. Bu çalışmada kararlı duruma ulaşılamamış olsada başka bir çalışmada ortalama plazma çukur konsantrasyonu BPH'li hastalarda (yaş ortalaması 65) 5 mg/gün dozda bir yıllık periyod sonunda 9.4 ng/ml (7.1-13.3 ng/ml n=22)'dir. Finasteridin kan-beyin bariyerini geçtiği gösterilmiştir fakat seçici olarak serebrospinal sıvıya dağılımı gösterilmemiştir.

6-24 hafta boyunca günde 5 mg PROSCAR alan sağlıklı kişilerde (n=69) yapılan iki çalışmada spermadaki finasterid konsantrasyonu belirlenemeyen (<0.1 ng/ml) ile 10.54 ng/ml arasında değişmiştir. Daha az duyarlı bir tahlil kullanılarak yapılan önceki bir çalışmada günde 5 mg PROSCAR alan 16 kişide spermadaki finasterid konsantrasyonu belirlenemeyen (<0.1 ng/ml) ile 21 ng/ml arasında değişmiştir. Bu nedenle 5 ml ejekülat hacmine göre spermadaki finasterid miktarının uygulanan (5 µg) finasterid dozundan 50-100 kat daha az olduğu tahmin edilmektedir ve erkeklerde dolaşımdaki DHT seviyelerine bir etkisi bulunmamaktadır (Bkz. Bölüm 4.6.).

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Sağlıklı genç gönüllüde (n=15) finasteridin ortalama plazma konsantrasyonu 165 ml/dk (70-279 ml/dk aralığında) ve plazmadaki ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 6 saat (3-16 saat aralığında)'dır. Altı erkekte ¹⁴C finasterid oral dozunu takiben ortalama %39 (%32-46 aralığında) idrarda metabolit formunda atılırken, %57'si (%51-64 aralığında) feçes ile atılmaktadır.

Finasteridin ≥70 yaşında bireylerde ortalama terminal yarılanma ömrü yaklaşık 8 saat (6-15 saat aralığında n=12) ve 45-60 yaş bireylerde 6 saat (4-12 saat arasında n=12) olarak karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak 17 günlük dozdan sonra ortalama EAA_(0-24 saat) ≥70 yaşında bireylerde, 45-60 yaş bireylere göre %15 daha yüksektir.

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/dk, 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 BPH'li hastalarda 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 PROSCAR uygulandığında dikkatli olunmalıdır, çünkü finasterid primer olarak karaciğerden metaolize olmaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Finasteridin farmakokinetiği 18 yaşından küçük hastalarda çalışılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

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

Cinsiyet:

Finasterid farmakokinetiği kadınlarda çalışılmamıştır.

Irk:

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 tümörejenik etki gözlenmemiştir. Bu dozlar sıçanlarda, insanlarda önerilen doz olan 5 mg/güne göre ardışık olarak 111 ve 274 kez daha fazla sistemik maruz kalım meydana getirmiştir. Maruz kalımla ilgili tüm ölçümler hayvanlar için hesaplanan EAA₀₋₂₄ değerleri ve insanlar için hesaplanan ortalama (0.4 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 228 katı) dozlarda, testislerdeki leydig hücreleri adenomları insidensinde istatistiksel olarak belirgin (p≤0.05) bir artış gözlemlenmiştir. Farelerde 25 mg/kg/gün dozlarda (insanda maruz kalınan dozun 23 katı) ve sıçanlarda ≥40mg/kg/gün (insanda maruz kalınan dozun 39 katı) dozlarda leydig hücreleri hiperplazisi insidensinde artış gözlemlenmiştir. Yüksek doz finasterid tedavisinin, leydig hücrelerindeki proliferatif değişiklikler ve serum LH seviyelerindeki artışa (kontrol gurubunun 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 30 ve 350 katı) veya farelerde 19 ay boyunca 2.5 mg/kg/gün dozlarda (insanların maruz kaldığı dozun yaklaşık olarak 2.3 katı) uygulandığında leydig hücrelerinde ilaçla ilişkili değişiklikler görülmemiştir.

In vitro bakteriyel mutajenite tahlilinde, memeli hücresi mutajenite tahlilinde ve bir *in vitro* alkalın elüsyon tahlilinde mutajenite kanıtı gözlemlenmemiştir. Çin hamsteri ovaryum hücreleri kullanılarak yapılan bir *in vitro* kromozom sapma testinde kromozom sapmalarında hafif bir artış vardır. Bu konsantrasyonlar insanlara verilen pik plazma seviyelerindeki 5 mg dozun yaklaşık 4000-5000 katına karşılık gelmektedir. Farelerde yapılan bir *in vivo* kromozom sapma testinde, karsinojenite çalışmasında belirlendiği gibi maksimum tolere edilebilen doz olan 250 mg/kg/gün (insanın maruz kaldığı dozun yaklaşık 228 katı) dozlarda tedavi ile ilişkili kromozom sapmalarında artış gözlemlenmemiştir.

Gebelik dönemi

Gebe sıçanlara 100 µg/kg/gün ila 100 mg/kg/gün dozlarda finasterid uygulanması (insanlar için önerilen doz olan 5mg/günden 1-1000 kez daha fazla) erkek yavrularda doza bağlı olarak % 3.6-%100 arasında hipospadiyaz oluşumunda artış ile sonuçlandı. Gebe sıçanlara ≥ 30 µg/kg/gün (insanlar için önerilen doz olan 5mg/günün ≥3/10'u) finasterid verildiğinde erkek yavrularda prostatik ve seminal veziküler ağırlıkta azalma, prepusyal ayrılmada gecikme ve geçici meme gelişimi gözlenirken ≥3 µg/kg/gün (insanlar için önerilen doz olan 5mg/günün ≥3/100'ü) 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 61 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 doz olan 5mg/günün 30 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 5mg/günün 1000 katı) 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 5 mg finasterid alan bir erkeğin semeninden gebe kadının maruz kaldığı dozun en az 60-120 katı) 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 insanlar için önerilen doz olan 5mg/günün 20 katı veya günde 5mg finasterid alan erkeğin semeninden maruz kalındığı tahmin edilen en yüksek dozun yaklaşık 1-2 milyon katı) uygulanması erkek fetüslerde dış genital organ anomalilerine neden olmuştur. Erkek fetüslerde başka anomali gözlenmemiş olup dişi fetüslerde hiç bir dozda finasteridle ilişkili anomali gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Dokusat sodyum
Laktoz monohidrat
Magnezyum stearat
Prejelatinize mısır nişastası
Sodyum nişasta glikolat
Hidroksipropil selüloz
Metilhidroksipropil selüloz
Talk
Sarı demir oksit
Titanyum dioksit
İndigo karmin alüminyum lak

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, opak PVC/PE/PVDC blisterde, 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 Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13
Levent 34394 İstanbul
Tel: 0212 336 10 00
Fax: 0212 355 02 02
E-posta: msdturkeyinfo@merck.com

8. RUHSAT NUMARASI

94/99

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.6.1994

Ruhsat yenileme tarihi: 27.06.2004

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ