

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Propecia 1 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 1 mg finasteridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 110,4 mg laktoosimonohydraattia. Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol per tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Kellertävän ruskea, kahdeksankulmainen, kalvopäällysteinen, kupera tabletti, jonka toisella puolella on merkintä 'P' ja toisella 'PROPECIA'.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Propecia on tarkoitettu 18–41-vuotiaiden miesten varhaisvaiheen androgeenisen alopesian hoitoon. Propecia pysäyttää androgeenisen alopesian etenemisen. Tehoa hiusrajan vetäytymisessä ohimoilta ja pitkälle edenneessä kaljuuntumisessa ei ole osoitettu.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yksi tabletti (1 mg) vuorokaudessa joko ruokailun yhteydessä tai muuna ajankohtana.

Annoksen nostamisen ei ole osoitettu lisäävän tehoa.

Hoitavan lääkärin tulee seurata hoidon tehoa ja kestoa jatkuvasti. Yleensä tarvitaan 3–6 kuukauden mittainen hoito kerran vuorokaudessa annosteltuna ennen kuin vaikutusta hiustenlähtöön on havaittavissa. Lääkkeen jatkuva käyttö on suositeltavaa, jotta voidaan ylläpitää hoidosta saatavaa hyötyä. Jos hoito lopetetaan, suotuisa vaikutus alkaa hävitä kuuden kuukauden kuluessa ja palaa lähtötasolle 9–12 kuukauden kuluessa.

Antotapa

Naiset, jotka ovat raskaana tai jotka voivat tulla raskaaksi, eivät saa käsitellä murskattuja tai puolitettyjä Propecia-tabletteja, koska on mahdollista, että finasteridi imeytyy ja siitä voi aiheutua vaaraa miespuoliselle sikiölle (ks. kohta 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys). Propecia-tableteissa on päällyste, joka estää kosketuksen vaikuttavan aineen kanssa tabletteja tavanomaisesti käsiteltäessä edellyttäen, että tabletteja ei ole puolitettu tai murskattu.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa.

4.3 Vasta-aiheet

Vasta-aiheinen naisilla: ks. kohta 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys sekä kohta 5.1 Farmakodynamiikka.
Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pediatriset potilaat

Propeciaa ei pidä antaa lapsille. Finasteridin tehosta tai turvallisuudesta alle 18-vuotiaille lapsille ei ole tietoa.

Vaikutus prostataspesifiseen antigeeniin (PSA)

Propecialla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat olivat 18–41-vuotiaita miehiä, keskimääräinen seerumin prostataspesifinen antigeeni (PSA) laski 0,7 ng:n/ml lähtöarvosta 0,5 ng:an/ml 12 kuukaudessa. PSA-arvojen kertomista kahdella on syytä harkita ennen kuin arvioidaan Propeciaa käyttävien miesten testituloksia.

Vaikutus hedelmällisyyteen

Ks. kohta 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta finasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Rintasyöpä

Rintasyöpää on raportoitu miehillä, jotka käyttivät finasteridia 1 mg valmisteeseen tultua kliiniseen käyttöön. Lääkäreiden tulee neuvoa potilaitaan kertomaan välittömästi mistä tahansa rintakudoksessaan toteamistaan muutoksista, kuten kyhmyistä, kivusta, rintarauhasten liikakasvusta (gynekomastiasta) tai nännieritteestä.

Mielialan muutokset ja masennus

Mielialan muutoksia, mukaan lukien masentunutta mielialaa, masennusta ja harvemmissä tapauksissa itsemurha-ajatuksia on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka ovat saaneet finasteridi 1 mg -hoitoa. Potilaita on tarkkailtava psyykkisten oireiden varalta, ja jos näitä esiintyy, finasteridihoito lopetetaan ja potilasta neuvotaan hakeutumaan lääkäriin ohjeiden saamiseksi.

Laktoosi-intoleranssi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukooši-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pitäisi käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Finasteridi metaboloituu lähinnä sytokromi P450 3A4 -järjestelmän kautta vaikuttamatta siihen. Vaikka finasteridin vaara vaikuttaa muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan katsotaan pieneksi, sytokromi P450 3A4 -entsyymien estäjät ja induktorit todennäköisesti vaikuttavat finasteridin pitoisuuteen plasmassa. Kuitenkin turvallisuusmarginaalit on todettu sellaisiksi, että näiden entsyymien estäjien samanaikaisen käytön mahdollisesti aiheuttamalla pitoisuuden nousulla ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Propecia on vasta-aiheinen naisilla, koska se mahdollisesti aiheuttaa haittavaikutuksia raskauden aikana. Koska finasteridi estää testosteronin muuttumisen dihydrotestosteroniksi (DHT), Propecia

saattaa raskaana olevalle naiselle annettuna aiheuttaa miespuolisen sikiön ulkoisten sukuelinten kehityshäiriöitä (ks. kohta 6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö finasteridi ihmisen rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Pitkäaikaisia tutkimustuloksia lääkkeen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavana ja erityisiä tutkimuksia subfertiileillä miehillä ei ole tehty. Miespotilaat, jotka suunnittelivat lapsen siittämistä, suljettiin aluksi pois kliinisistä tutkimuksista. Vaikka eläinkokeet eivät osoittaneet merkityksellisiä negatiivisia vaikutuksia hedelmällisyyteen, on lääkkeen tultua markkinoille saatu spontaaniraportteja hedelmättömyydestä ja/tai siemennesteen heikosta laadusta. Joissakin näistä raporteista potilailla oli muita riskitekijöitä, jotka ovat voineet vaikuttaa hedelmättömyyteen. Siemennesteen laadun on raportoitu normalisoituneen tai parantuneen, kun finasteridin käyttö on lopetettu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Propecia-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa ja/tai lääkkeen markkinoille tulemisen jälkeen raportoidut haittavaikutukset on lueteltu alla olevassa taulukossa.

Haittavaikutusten esiintymistiheys:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); Yleinen ($\geq 1/100$, $<1/10$); Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $<1/100$); Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1000$); Hyvin harvinainen ($<1/10\ 000$); Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Lääkkeen markkinoille tulemisen jälkeen raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheyttä ei voida määrittellä, koska ne ovat peräisin spontaaniraporteista.

Immuunijärjestelmä	<i>Tuntematon</i> : Yliherkkyysreaktiot, kuten ihottuma, kutina, nokkosihottuma sekä angioedeema (mukaan lukien huulien, kielen, nielun ja kasvojen turpoaminen)
Psyykkiset häiriöt	<i>Melko harvinainen*</i> : Heikentynyt libido <i>Melko harvinainen</i> : Masennus [†] <i>Tuntematon</i> : Ahdistuneisuus
Sydän	<i>Tuntematon</i> : Sydämentykytys
Maksa ja sappi	<i>Tuntematon</i> : Maksaentsyymien kohoaminen
Sukupuolielimet ja rinnat	<i>Melko harvinainen*</i> : Erektiohäiriöt, ejakulaatiohäiriöt (mukaan lukien pienentynyt ejakulaatin määrä) <i>Tuntematon</i> : Rintojen arkuus ja suureneminen, kiveskipu, hematospermia, hedelmättömyys**

* Esiintyvyys esitetty erona plaseboon kliinisissä tutkimuksissa 12 kuukauden hoidon jälkeen.

** Ks. kohta 4.4

[†] Tämä haittavaikutus havaittiin lääkkeen markkinoille tulon jälkeen, mutta esiintymistiheydessä ei ollut eroa finasteridin ja plasebon välillä satunnaistetuissa, kontrolloiduissa faasin III kliinisissä tutkimuksissa (Protokollat 087, 089 ja 092).

Lääkkeen tultua markkinoille on lisäksi raportoitu pysyviä seksuaalisen toiminnan häiriöitä (heikentynyt libido, erektiohäiriöt ja ejakulaatiohäiriöt) finasteridin käytön lopettamisen jälkeen ja miesten rintasyöpää (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Lääkkeen käyttöön liittyneet seksuaalitoimintoihin kohdistuvat haittavaikutukset olivat yleisempiä finasteridihoitoa saaneilla miehillä (esiintyvyys ensimmäisten 12 kuukauden aikana 3,8 %) kuin plaseboa saaneilla miehillä (esiintyvyys ensimmäisten 12 kuukauden aikana 2,1 %). Näiden haittavaikutusten esiintyvyys väheni 0,6 %:in finasteridihoitoa saaneilla miehillä seuraavien neljän vuoden aikana. Noin 1 % miehistä lopetti hoidon kummassakin ryhmässä ensimmäisten 12 kuukauden aikana, koska lääke aiheutti seksuaalitoimintoihin kohdistuvia haittavaikutuksia. Haittavaikutusten esiintyvyys väheni tämän jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa 400 mg:n kerta-annokset finasteridia ja 80 mg:n toistuvat päivittäiset finasteridiannokset kolmen kuukauden ajan (n=71) eivät aiheuttaneet annokseen suhteessa olevia haittavaikutuksia.

Propecia-yliannostustapauksissa ei suositella mitään erityistä hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: 5 α -reduktaasin estäjä, ATC-koodi D11AX10.

Vaikutusmekanismi

Finasteridi on 4-atsasteroidi, joka estää ihmisen (karvatupessa olevaa) tyyppi 2:n 5 α -reduktaasia yli 100-kertaa selektiivisemmin kuin ihmisen tyyppi 1:n 5 α -reduktaasia ja estää ääreiskudoksessa testosteronin muuttumisen dihydrotestosteroni-androgeeniksi (DHT). Miestyypisessä hiustenlähdössä kaljuuntuvan päänahan karvatupet ovat pienentyneet ja dihydrotestosteronipitoisuus on kohonnut. Finasteridi estää päänahan karvatuppien pienentymistä aiheuttavaa prosessia ja tämän seurauksena mahdollisesti kaljuuntumista.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tutkimukset miehillä

Propecia- tehokkuus osoitettiin kolmessa tutkimuksessa, joissa koehenkilöinä oli 1879 lievästi tai kohtalaisesti, muttei täysin, pääläelä ja etu/keskialueelta kaljuuntunutta 18–41-vuotiasta miestä. Näissä tutkimuksissa hiustenkasvua arvioitiin neljällä erillisellä mittarilla, joita olivat hiusten lukumäärä, ihotautilääkäreistä koostuvan asiantuntijaryhmän suorittama päästä otettujen valokuvien arviointi, tutkijoiden suorittama arviointi sekä potilaan itse suorittama arviointi.

Kahdessa tutkimuksessa, joihin osallistui pääläelä kaljuuntuvia miehiä, Propecia-hoitoa jatkettiin 5 vuotta. Tänä aikana potilaiden tila parani sekä lähtötilanteeseen että plaseboryhmään verrattuna 3. - 6. hoitokuukaudesta alkaen. Vaikka paranemista ilmaisevat arvot olivat Propecia-hoitoa saaneilla

miehillä suurimmillaan lähtöarvoihin verrattuna yleensä 2 vuoden kohdalla ja pienenevät vähitellen sen jälkeen (esim. hiuksia oli edustavalla 5,1 cm²:n laajuisella alueella lähtötilanteeseen verrattuna 88 enemmän 2 vuoden kohdalla ja 38 enemmän 5 vuoden kohdalla), hiustenlähtö plaseboryhmässä lisääntyi etenevästi lähtötilanteeseen verrattuna (50 hiusta vähemmän 2 vuoden kohdalla ja 239 hiusta vähemmän 5 vuoden kohdalla). Vaikka paranemista ei Propecia-hoitoa saaneilla miehillä lähtötilanteeseen verrattuna enää tapahtunut 2 vuoden jälkeen, hoitoryhmien välinen ero kasvoi edelleen 5 vuoden tutkimusjakson loppuun saakka. Viisi vuotta kestänyt Propecia-hoito stabiloi hiustenlähtöä 90 %:lla miehistä valokuva-arvioinnin perusteella ja 93 %:lla tutkijoiden suorittaman arvioinnin perusteella. Lisäksi hiustenkasvun lisääntymistä havaittiin 65 %:lla Propecia-hoitoa saaneista miehistä hiusten lukumäärän perusteella, 48 %:lla valokuva-arvioinnin perusteella ja 77 %:lla tutkija-arvioinnin perusteella. Plaseboryhmässä puolestaan havaittiin asteittain ajan myötä etenevää hiustenlähtöä 100 %:lla miehistä hiusten lukumäärän perusteella, 75 %:lla valokuva-arvioinnin perusteella ja 38 %:lla tutkija-arvioinnin perusteella. Lisäksi potilaiden itse suorittama arviointi osoitti hiustiheyden lisääntyneen, hiustenlähdon vähentyneen sekä hiusten ulkonäön parantuneen merkitsevästi 5 vuotta kestäneen Propecia-hoidon jälkeen (ks. alla oleva taulukko).

Paraneminen neljällä eri tavalla mitattuna, potilaiden prosentuaalinen määrä

	Vuosi 1 ⁺		Vuosi 2 ⁺⁺		Vuosi 5 ⁺⁺	
	Propecia	plasebo	Propecia	plasebo	Propecia	plasebo
Hiusten lukumäärä	(n=679) 86	(n=672) 42	(n=433) 83	(n=47) 28	(n=219) 65	(n=15) 0
Valokuva-arviointi	(n=720) 48	(n=709) 7	(n=508) 66	(n=55) 7	(n=279) 48	(n=16) 6
Tutkija-arviointi	(n=748) 65	(n=747) 37	(n=535) 80	(n=60) 47	(n=271) 77	(n=13) 15
Potilaiden itse suorittama arviointi: Tyytyväisyys hiusten ulkonäköön yleensä	(n=750) 39	(n=747) 22	(n=535) 51	(n=60) 25	(n=284) 63	(n=15) 20

+ Satunnaistettu 1:1 Propecian suhde plaseboon

++ Satunnaistettu 9:1 Propecian suhde plaseboon

Vuoden kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistuneilla miehillä oli hiusrajan vetäytymistä/päälakikaljuisuutta, laskettiin hiukset edustavalta 1 cm²:n alueelta (noin 1/5 päälakikaljuisuustutkimuksen näytealueesta). Hiusten lukumäärä muunnettuna vastaamaan 5,1 cm²:n aluetta lisääntyi 49 hiuksella (5 %) lähtöarvosta ja 59 hiuksella (6 %) verrattuna plaseboon. Tutkimuksessa todettiin lisäksi merkitsevä tulosten paraneminen potilaiden suorittamassa itsearvioinnissa, tutkijoiden suorittamassa arvioinnissa ja ihotautilääkäreistä koostuneen asiantuntijaryhmän suorittamassa päävalokuvien arvioinnissa.

Kahdessa 12 ja 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa todettiin, että suositusannos viisinkertaisena (finasteridi 5 mg/vrk) vähensi ejakulaatin määrää mediaanisesti noin 0,5 ml (-25 %) plaseboon verrattuna. Tämä väheneminen korjaantui hoidon päättyessä. 48 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa finasteridi 1 mg/vrk alensi ejakulaatin määrää mediaanisesti 0,3 ml (-11 %), kun vastaava alenema plasebon yhteydessä oli 0,2 ml (-8 %). Vaikutusta siittiöiden määrään, liikkuvuuteen tai morfologiaan ei todettu. Pitempiaikaisia tutkimustuloksia ei ole saatavilla. Kliinisiä tutkimuksia hedelmällisyyteen mahdollisesti kohdistuvien negatiivisten vaikutusten selvittämiseksi ei ole ollut mahdollista tehdä. Tällaisia vaikutuksia pidetään kuitenkin hyvin epätodennäköisinä (ks. myös kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

Tutkimukset naisilla

Lääkkeen ei osoitettu tehoavan postmenopausaalisten naisten androgeeniseen alopesiaan, kun finasteridiannos oli 1 mg 12 kuukauden ajan.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettuna finasteridin biologinen hyötyosuus on noin 80 % eikä ruoka vaikuta siihen. Finasteridin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua lääkkeenotosta ja imeytyminen on täydellistä 6–8 tunnin kuluttua.

Jakautuminen

Finasteridi sitoutuu plasman proteiineihin noin 93 %:sti. Jakaantumistilavuus on noin 76 litraa (44–96 l). Vakaassa tilassa, joka saavutettiin annoksella 1 mg/vrk, finasteridin huippupitoisuus plasmassa oli keskimäärin 9,2 ng/ml ja se saavutettiin 1–2 tuntia annostelun jälkeen; AUC (0–24 h) oli 53 ng x h/ml.

Finasteridia on löydetty aivo-selkäydinnesteestä, mutta se ei näytä ensisijaisesti kerääntyvän siihen. Hyvin pieniä määriä finasteridia on havaittu myös finasteridihoitoa saavien henkilöiden siemennesteestä. Reesusapinoilla tehtyjen tutkimusten perusteella määrän ei katsota aiheuttavan vaaraa miespuolisen sikiön kehitykselle (ks. kohdat 4.6 Raskaus ja imetys sekä 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

Biotransformaatio

Finasteridi metaboloituu lähinnä sytokromi P450 3A4 -järjestelmän kautta vaikuttamatta siihen. Ihmiselle suun kautta annetun ¹⁴C-leimatun finasteridiannoksen jälkeen tunnistettiin kaksi finasteridin metaboliittia, joilla on vain pieni osa finasteridin 5 α -reduktaasia estävästä vaikutuksesta.

Eliminaatio

Ihmiselle suun kautta annetusta ¹⁴C-leimatusta finasteridiannoksesta keskimäärin 39 % (32–46 %) erittyi virtsaan metaboliitteina. Muuttumatonta lääkeainetta ei erittynyt virtsaan käytännöllisesti katsoen lainkaan ja 57 % (51–64 %) koko annoksesta erittyi ulosteisiin.

Plasmapuhdistuma on noin 165 ml/min (70–279 ml/min).

Iän myötä finasteridin eliminaationopeus vähenee jonkin verran. Keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika plasmassa on noin 5–6 tuntia (3–14 tuntia) (yli 70-vuotiailla miehillä 8 tuntia (6–15 tuntia)). Näillä havainnoilla ei ole kliinistä merkitystä ja siksi annoksen pienentäminen iäkkäitä hoidettaessa ei ole aiheellista.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta finasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden kreatiniinin puhdistuma oli 9–55 ml/min, muuttumattoman finasteridin AUC-arvo, huippupitoisuus plasmassa, puoliintumisaika ja proteiineihin sitoutumisaste oli ¹⁴C-leimatun finasteridin kerta-annoksen jälkeen samanlainen kuin terveillä vapaaehtoisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutagenisuus/karsinogeenisuus: Genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksissa ei ole todettu mitään haitallisia vaikutuksia ihmiselle.

Vaikutus lisääntymiskykyyn ja hedelmällisyyteen: Alkion- ja sikiönkehitykseen kohdistuvia vaikutuksia on tutkittu rotilla, kaniineilla ja reesusapinoilla. Kun rotille annettiin 5-5000 kertaa kliininen annos, koirassikiöillä todettiin siittimen alahalkioita. Vaikutus oli suhteessa annokseen. Reesusapinoilla suun kautta annettu 2 mg/kg/vrk on myös aiheuttanut ulkoisten sukupuolielinten poikkeavuutta. Reesusapinoille enimmillään annoksena 800 ng/vrk laskimoon ei aiheuttanut vaikutuksia koirassikiöissä. Tämä vastaa vähintään 750-kertaisena suurinta arvioitua finasteridialtistusta, jonka raskaana oleva nainen voi saada 1 mg/vrk finasteridia käyttävän miehen siemennesteestä (ks. kohta 5.2 Farmakokinetiikka). Kaniinin sikiöitä ei altistettu finasteridille sukupuolielinten kriittisessä kehitysvaiheessa.

Ejakulaatin määrään, siittiöiden lukumäärään tai hedelmällisyyteen ei todettu vaikutusta kaniineilla, kun niille annettiin 80 mg/kg/vrk, minkä annoksen on muissa tutkimuksissa todettu aiheuttavan huomattavaa lisäsukupuolirauhasten painon vähenemistä. Rotilla, jotka saivat 6 tai 12 viikkoa 80 mg/kg/vrk (kliininen annos noin 500-kertaisena) ei todettu vaikutusta hedelmällisyyteen. Jonkinasteista hedelmällisyyden vähenemistä ja huomattavaa eturauhasen ja siemenrakkulan painon laskua havaittiin 24–30 viikon kuluttua. Kaikki muutokset korjaantuivat 6 viikon sisällä. Hedelmällisyyden vähenemisen on osoitettu johtuvan heikentyneestä siemennestetulpan muodostumisesta, millä ei ole merkitystä ihmisen kannalta. Poikasten kehityksessä ja niiden suvunjakamiskyvyssä sukukypsässä iässä ei havaittu poikkeavaa. Kun naarasrotat keinosiemennettiin siemennesteellä, joka oli peräisin 36 viikkoa 80 mg/kg/vrk saaneiden rottien lisäkiveksistä, vaikutuksia hedelmällisyyttä kuvaaviin muuttujiin ei todettu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin: Laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, esigelatinoitu maissitärkkelys, natriumtärkkelysglykolaatti, natriumdokusaatti, magnesiumstearaatti.

Päällyste: Talkki, hypromelloosi, hydroksipropyyliselluloosa, titaanidioksidi (väriaine E 171), keltainen ja punainen rautaoksidi (väriaine E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

7 tablettia (1 x 7; PVC/alumiiniläpipainopakkaus)
28 tablettia (4 x 7; PVC/alumiiniläpipainopakkaus)
30 tablettia (3 x 10; PVC/alumiiniläpipainopakkaus)
84 tablettia (12 x 7; PVC/alumiiniläpipainopakkaus)
98 tablettia (14 x 7; PVC/alumiiniläpipainopakkaus)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Naiset, jotka ovat raskaana tai jotka voivat tulla raskaaksi, eivät saa käsitellä murskattuja tai puolitettyjä Propecia-tabletteja, koska on mahdollista, että finasteridi imeytyy ja siitä voi aiheutua vaaraa miespuoliselle sikiölle (ks. kohta 4.6 Raskaus ja imetys). Propecia-tableteissa on päällyste, joka estää kosketuksen vaikuttavan aineen kanssa tabletteja tavanomaisesti käsiteltäessä edellyttäen, että tabletteja ei ole puolitettu tai murskattu.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13713

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.11.1998/17.4.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.5.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Propecia 1 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 1 mg finasterid.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett innehåller 110,4 mg laktosmonohydrat. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.

Brun, oktagonal, filmdragerad, konvex tablett, märkt med "P" på ena sidan och PROPECIA på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Propecia är avsett för män mellan 18-41 års ålder för de tidiga faserna av androgent håravfall. Propecia stabiliserar processen vid androgent håravfall. Effekten på bitemporala flikar samt långt framskriden skallighet har inte fastställts.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

1 tablett (1 mg) dagligen med eller utan föda.

Det finns inga belegg för att en ökad dos resulterar i ökad effekt.

Effekt samt behandlingstidens längd bör kontinuerligt utvärderas av behandlande läkare. Generellt krävs tre till sex månaders daglig behandling innan tecken på att håravfallsprocessen stabiliseras kan förväntas. Fortsatt behandling rekommenderas för att bibehålla effekten. Utsättande av behandlingen leder till att den positiva effekten börjar avta inom 6 månader och återgår till utgångsstatus efter 9 till 12 månader.

Administreringsätt

Krossade eller delade tabletter ska inte hanteras av kvinnor som är eller kan tänkas bli gravida, på grund av möjlig absorption av finasterid med åtföljande eventuell risk för ett manligt foster (se avsnitt 4.6 Fertilitet, graviditet och amning). Tabletterna är filmöverdragna för att förhindra kontakt med det aktiva innehållsämnet vid normal hantering, under förutsättning att de inte delas eller krossas.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Dosjustering till patienter med njurinsufficiens krävs inte.

4.3 Kontraindikationer

Kontraindicerat för kvinnor: Se avsnitt 4.6 Fertilitet, graviditet och amning och avsnitt 5.1

Farmakodynamiska egenskaper.

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Pediatrisk population

Propecia ska inte användas av barn. Det saknas data som visar effekt eller säkerhet för finasterid hos barn yngre än 18 år.

Effekter på prostataspecifikt antigen (PSA)

I kliniska studier med Propecia på män i åldern 18-41 år minskade genomsnittliga serumhalten av PSA (prostataspecifikt antigen) från utgångsvärdet 0,7 ng/ml till 0,5 ng/ml efter 12 månader. Övervägande bör göras att dubblera PSA-värdena hos män vid utvärdering av testresultat när testet utförs under behandling med Propecia.

Effekter på fertilitet

Se avsnitt 4.6, Fertilitet, graviditet och amning.

Nedsatt leverfunktion

Effekten på farmakokinetiken för finasterid vid leverinsufficiens har inte studerats.

Bröstcancer

Bröstcancer har rapporterats efter godkännandet hos män som behandlas med finasterid 1 mg. Förskrivande läkare ska upplysa patienten att snarast kontakta sjukvården om förändringar i bröstvävnaden, såsom knutor, smärta, förstorade bröst (gynekomasti) eller utsöndring från bröstvärtan uppkommer.

Humörsvängningar och depression

Humörsvängningar, inklusive nedstämdhet, depression och, mindre vanligt, självmordstankar har rapporterats hos patienter behandlade med finasterid 1 mg. Patienter ska övervakas med avseende på psykiska symtom och om dessa inträffar ska behandlingen med finasterid avbrytas och patienten ska uppmanas att ta kontakt med läkare.

Laktosintolerans

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Finasterid metaboliseras huvudsakligen av, men påverkar inte, cytokrom P450 3A4. Även om risken för att finasterid ska påverka andra läkemedels kinetik bedöms som liten, är det troligt att inhiberare och inducerare av cytokrom P450 3A4 kan påverka plasmakoncentrationen av finasterid. Baserat på etablerade säkerhetsmarginaler är emellertid en ökning av plasmakoncentrationen beroende på samtidig användning av sådana inhibitorer troligen inte av klinisk betydelse.

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Propecia är kontraindicerat för användning av kvinnor på grund av risken för biverkningar under graviditet. Då finasterid hämmar omvandlingen av testosteron till dihydrotestosteron (DHT) kan Propecia, om det ges till en kvinna som bär på ett foster av manligt kön, hämma utvecklingen av fostrets yttre genitalia (se avsnitt 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering).

Amning

Det är okänt om finasterid passerar över i modersmjölk.

Fertilitet

Långtidsdata avseende fertilitet hos människa saknas och studier specifikt på subfertila män har inte utförts. De män som planerade att bli föräldrar exkluderades initialt från deltagande i studier. Trots att djurstudier inte visade på några relevanta negativa effekter vad gäller fertilitet så har spontanrapporter om infertilitet och/eller dålig spermiekvalitet inkommit efter godkännandet. I en del av dessa rapporter hade patienterna andra riskfaktorer som kan ha bidragit till infertilitet. Normalisering eller förbättring av spermiekvalitet har rapporterats efter utsättning av finasterid.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Propecia har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar rapporterade i kliniska studier och/eller efter godkännandet finns listade i nedanstående tabell.

Frekvens anges enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningsfrekvensen kan inte bedömas för rapporter som inkommit vid användning efter godkännandet då de härrör från spontanrapportering.

Immunsystemet	<i>Ingen känd frekvens</i> : överkänslighetsreaktioner såsom utslag, klåda, urtikaria samt angioödem (inkluderande svullnad av läppar, tunga, svalg och ansikte)
Psykiska störningar	<i>Mindre vanlig*</i> : minskad libido <i>Mindre vanlig</i> : depression [†] <i>Ingen känd frekvens</i> : ångest
Hjärtat	<i>Ingen känd frekvens</i> : palpitationer
Lever och gallvägar	<i>Ingen känd frekvens</i> : förhöjda levervärden
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<i>Mindre vanliga*</i> : erektil dysfunktion, ejakulationsstörningar (inklusive minskad mängd ejakulat) <i>Ingen känd frekvens</i> : bröstömhet och bröstförstoring, testikelsmärta, hematospermi, infertilitet**

* Incidenser presenterade som skillnaden mellan aktiv behandling och placebo i kliniska studier efter 12 månader.

** se avsnitt 4.4

† Denna biverkning identifierades genom uppföljning efter godkännandet, men incidensen i randomiserade kontrollerade kliniska prövningar i fas III (protokoll 087, 089 och 092) skiljde sig inte mellan finasterid och placebo.

Följande har även rapporterats efter godkännandet: kvarstående sexuell dysfunktion (minskad libido, erektil dysfunktion och ejakulationsstörningar) efter avbruten behandling med finasterid; manlig bröstcancer (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Läkemedelsrelaterade sexuella biverkningar var vanligare i den finasteridbehandlade gruppen män jämfört med placebogruppen, med frekvenser under de första 12 månaderna på 3,8% respektive 2,1%. Frekvensen minskade till 0,6% för finasteridbehandlade män under de följande 4 åren. Cirka 1% av männen i varje behandlingsgrupp avslutade studien pga. läkemedelsrelaterade sexuella biverkningar under de första 12 månaderna, därefter minskade incidensen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I kliniska studier har engångsdoser av finasterid upp till 400 mg och multipeldoser upp till 80 mg/dag i tre månader (n=71) inte resulterat i dosrelaterade biverkningar.

Någon specifik behandling vid överdosering med Propecia rekommenderas inte.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: 5-alfa-reduktashämmare, ATC-kod D11AX10.

Verkningsmekanism

Finasterid är en 4-azasteroid, som hämmar humant typ 2 5-alfa-reduktas (som finns i hårsäckarna) med mer än hundra gånger högre selektivitet än för humant typ 1 5-alfa-reduktas, och blockerar den perifera omvandlingen av testosteron till androgent dihydrotestosteron (DHT). Hos män med androgent håravfall har skalpen förminskade hårsäckar och ökad mängd av DHT. Finasterid hämmar den process som leder till minskning av skalpens hårsäckar och kan därmed motverka manligt håravfall.

Klinisk effekt och säkerhet

Studier på män Effekten av Propecia har visats i tre studier på 1 879 män i åldern 18–41 år med lätt till måttlig, men inte total, skallighet på hjässan och främre håravfall. I dessa studier utvärderades hårtillväxten med hjälp av fyra olika metoder inkluderande räkning av antalet hårstrån, värdering av fotografier av hjässan av en expertpanel bestående av dermatologer, utvärdering av behandlande läkare samt patienternas egen utvärdering.

I två studier hos män med håravfall på hjässan, har behandling med Propecia pågått i 5 år. Under denna tid har patienterna förbättrats både jämfört med utgångsvärdet och med placebo med början vid

3 till 6 månader. Den uppmätta förbättringen avseende hårtillväxt hos män behandlade med Propecia jämfört med utgångsvärdet var som störst vid 2 år och minskade gradvis därefter (exempelvis ökade antalet hårstrån inom ett representativt område på 5,1 cm² med 88 hårstrån utifrån utgångsvärdet vid 2 år och med 38 hårstrån jämfört med utgångsvärdet vid 5 år), fortskred hårförlusten i placebogrupperna och försämrades jämfört med utgångsvärdet (en minskning med 50 hårstrån vid 2 år och 239 hårstrån vid 5 år). Detta innebär att fastän förbättringen jämfört med utgångsvärdet hos män behandlade med Propecia inte ytterligare ökade efter 2 år, ökade skillnaden mellan de två behandlingsgrupperna fortgående under de 5 studieåren.

Behandling med Propecia i 5 år ledde till stabilisering av håravfallet hos 90% av männen baserat på utvärdering av fotografier och hos 93% baserat på läkares utvärdering. Dessutom sågs ökad hårtillväxt hos 65% av männen behandlade med Propecia baserat på beräkning av antalet hårstrån, hos 48% baserat på utvärdering av fotografier och hos 77% baserat på läkares utvärdering. I motsats sågs under tiden i placebogrupperna fortgående håravfall hos 100% av männen baserat på bestämning av antalet hårstrån, hos 75% baserat på utvärdering av fotografier och hos 38% baserat på läkares utvärdering. Dessutom visade patienternas egna utvärderingar signifikanta öknings i hårtäthet, minskat håravfall och förbättrat hårutseende under 5 års behandling med Propecia (se tabell).

Andel (%) förbättrade patienter be dömda enligt de 4 mätmetoderna

	År 1 ⁺		År 2 ⁺⁺		År 5 ⁺⁺	
	Propecia	placebo	Propecia	placebo	Propecia	placebo
Antal hårstrån	(N=679) 86	(N=672) 42	(N=433) 83	(N=47) 28	(N=219) 65	(N=15) 0
Utvärdering av fotografier	(N=720) 48	(N=709) 7	(N=508) 66	(N=55) 7	(N=279) 48	(N=16) 6
Utvärdering av behandlande läkare	(N=748) 65	(N=747) 37	(N=535) 80	(N=60) 47	(N=271) 77	(N=13) 15
Patienternas egen utvärdering: Tillfredsställelse med hårutseende generellt	(N=750) 39	(N=747) 22	(N=535) 51	(N=60) 25	(N=284) 63	(N=15) 20

⁺ Randomisering 1:1 Propecia mot placebo

⁺⁺ Randomisering 9:1 Propecia mot placebo

I en 12-månaders studie hos män med främre håravfall räknades antalet hårstrån på en representativ yta av 1 cm² (cirka 1/5 av ytan som användes i studierna hos män med skallighet på hjässan). Antalet hårstrån, justerat till en yta av 5,1 cm², ökade med 49 hårstrån (5%) jämfört med utgångsvärdet och med 59 hårstrån (6%) jämfört med placebo. Denna studie visade också signifikant förbättring i såväl patienternas och undersökarens utvärdering som i expertpanelens utvärdering av huvudfotografier.

Två studier om vardera 12 och 24 veckor visade att en dos 5 gånger högre än den rekommenderade dosen (5 mg finasterid dagligen) gav en medianminskning i ejakulationsvolym på cirka 0,5 ml (-25%) jämfört med placebo. Denna minskning var reversibel efter utsättandet av behandlingen. I en studie om 48 veckor gav 1 mg finasterid dagligen en medianminskning i ejakulationsvolym på 0,3 ml (-11%) jämfört med en minskning i placebogrupperna på 0,2 ml (-8%). Inga effekter noterades på spermieantal, motilitet eller morfologi. Långtidsdata saknas. Kliniska studier har inte kunnat genomföras som direkt belyser eventuella negativa effekter på fertiliteten. Sådana effekter bedöms emellertid som mycket osannolika (se också avsnitt 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter).

Studier på kvinnor:

Hos postmenopausala kvinnor med androgen alopeci vilka behandlades med 1 mg finasterid under 12 månader sågs ingen effekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Biotillgängligheten av finasterid vid oral administrering är cirka 80% och påverkas inte av föda. Maximal plasmakoncentration uppnås efter cirka 2 timmar och absorptionen är fullständig efter 6–8 timmar.

Distribution

Proteinbindningen är cirka 93 %. Distributionsvolymen är cirka 76 liter (44-96 l). Vid steady state efter en dagsdos på 1 mg var den maximala plasmakoncentrationen av finasterid i genomsnitt 9,2 ng/ml och uppnåddes 1–2 timmar efter dosering; AUC (0-24 h) var 53 ng x h/ml.

Finasterid har återfunnits i cerebrospinalvätskan, men läkemedlet tycks inte företrädesvis koncentreras till cerebrospinalvätskan. En mycket liten mängd finasterid har också upptäckts i sädesvätskan hos personer som behandlats med finasterid. Studier på Rhesus-apor visade att det är osannolikt att denna mängd kan utgöra en risk för utvecklingen av ett foster av manligt kön (se avsnitt 4.6 Fertilitet, graviditet och amning samt 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter).

Metabolism

Finasterid metaboliseras huvudsakligen av men påverkar inte, cytokrom P450 3A4. Efter oral tillförsel av radioaktivt märkt finasterid identifierades två metaboliter av finasterid, vilka har låg 5-alfa-reduktashämmande effekt.

Eliminering

Efter oral tillförsel av radioaktivt märkt finasterid utsöndras cirka 39% (32-46%) av given dos i urinen i form av metaboliter. Praktiskt taget ingen oförändrad substans återfanns i urinen och 57% (51-64%) av totala dosen utsöndrades i feces.

Plasmaclearance är cirka 165 ml/min (70-279 ml/min).

Eliminationshastigheten minskar något med åldern. Terminal plasma-halveringstid är i medeltal 5-6 timmar (3-14 timmar) (hos män > 70 år 8 timmar, spridning 6-15 timmar). Dessa observationer saknar klinisk betydelse varför dosreduktion hos äldre personer inte är motiverad.

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på finasterids farmakokinetik har inte studerats.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med kronisk njursvikt, med kreatininclearance mellan 9-55 ml/min, var AUC, maximal plasmakoncentration, halveringstid och proteinbindningsgrad av oförändrat finasterid efter en singeldos av radioaktivt märkt finasterid jämförbar med de värden som erhöles hos friska frivilliga.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagenitet/karcinogenitet: Studier på gentoxicitet och karcinogenitet har inte visat att någon fara för människa föreligger.

Reproduktionsstörande effekt inklusive fertilitet: Effekter på embryonal och fosterutvecklingen har studerats på råttor, kanin och rhesusapa. Hos råttor behandlade med 5-5000 gånger den kliniska dosen har en dosrelaterad förekomst av hypospadi observerats hos hanfoster. Effekten var dosrelaterad. Hos rhesusapa har behandling med orala doser på 2 mg/kg/dag också visat skador på yttre genitalia. Intravenösa doser på upp till 800 ng/dag har inte visat några effekter på hanfoster. Detta representerar åtminstone 750 gånger den högsta beräknade exponeringen av gravida kvinnor för finasterid från sperma hos män som tar 1 mg/dag (se avsnitt 5.2 Farmakokinetiska uppgifter). I kaninstudien utsattes inte fostren för finasterid under den kritiska perioden för genitalutvecklingen.

Varken ejakulationsvolym, spermieantal eller fertilitet påverkades hos kanin efter behandling med 80 mg/kg/dag, en dos som i andra studier visats orsaka en uttalad viktminskning av accessoriska könskörtlar. Hos råttor som behandlats under 6 och 12 veckor med 80 mg/kg/dag (ca 500 gånger klinisk exponering) noterades ingen effekt på fertiliteten. Efter 24-30 veckors behandling förekom en viss nedsatt fertilitet och en uttalad viktreduktion på prostata och sädesblåsa. Samtliga förändringar var reversibla inom en 6-veckorsperiod. Fertilitetsnedsättningen har visats vara orsakad av en störning i bildning av seminalpluggen, en effekt som inte har någon relevans för människa. Utvecklingen av nyfödda och deras reproduktionsförmåga vid könsmogen ålder var utan anmärkning. Efter insemination på honråttor med bitestikelspermier från råttor behandlade under 36 veckor med 80 mg/kg/dag sågs ingen påverkan på ett antal fertilitetsparametrar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna: Laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, pregelatiniserad majsstärkelse, natriumstärkelseglykollat, natriumdokusat, magnesiumstearat.

Tablettdragering: Talk, hypromellos, hydroxipropylcellulosa, titandioxid (färgämne E171), gul och röd järnoxid (färgämne E172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

7 tabletter (1x7; PVC/aluminiumblister)
28 tabletter (4x7; PVC/aluminiumblister)
30 tabletter (3x10; PVC/aluminiumblister)
84 tabletter (12x7; PVC/aluminiumblister)
98 tabletter (14x7; PVC/aluminiumblister)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Krossade eller delade tabletter ska inte hanteras av kvinnor som är eller kan tänkas bli gravida på grund av möjlig absorption av finasterid med åtföljande eventuell risk för ett manligt foster (se avsnitt 4.6 Fertilitet, graviditet och amning). Tabletterna är filmöverdragna för att förhindra kontakt med det aktiva innehållsämnet under normal hantering, under förutsättning att de inte delas eller krossas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merck Sharp & Dohme B.V., P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem, Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13713

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2.11.1998/17.4.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.5.2020