

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PROPECIA®

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje: finasteridum 1 mg

### 3. LÉKOVÁ FORMA

potahované tablety

Žlutohnědé osmihranné potahované oboustranně vypouklé tablety, na jedné straně vyraženo P, na druhé straně vyraženo po obvodu tablety PROPECIA.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Časná stadia androgenní alopecie u mužů. PROPECIA stabilizuje proces androgenní alopecie u mužů ve věku 18-41 let. Účinnost na bitemporální úbytek vlasů a konečné stadium ztrátu vlasů nebyla hodnocena.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Jedna 1mg tableta denně s jídlem nebo bez něj.

Není známo, že by zvýšení dávky vedlo ke zlepšení účinnosti. Účinnost a trvání léčby by měly být pravidelně hodnoceny ošetřujícím lékařem. Obvykle je zapotřebí 3 až 6 měsíců léčby přípravkem 1 x denně, než bude možné očekávat stabilizaci úbytku vlasů. K udržení účinku se nesmí léčba přerušovat. Po vysazení léčby začne účinek ustupovat během 6 měsíců a k návratu do původního stavu dojde během 9 až 12 měsíců.

Při renální insuficienci není třeba dávkování upravovat.

#### 4.3 Kontraindikace

Přípravek je kontraindikován u žen (viz 4.6 Těhotenství a kojení).

Hypersenzitivita na finasterid nebo jakékoli pomocné látky.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Přípravek PROPECIA nesmí být podáván dětem.

V klinických studiích s přípravkem PROPECIA u mužů ve věku 18 - 41 let byla průměrná hodnota sérového antigenu specifického pro prostatu (PSA) po 12 měsících léčby snížena z 0,7 ng/ml na 0,5 ng/ml. Před hodnocením výsledku tohoto testu musí být zváženo zdvojnásobení hodnoty PSA u mužů, kteří užívají přípravek PROPECIA.

Dlouhodobé údaje o plodnosti u člověka nejsou k dispozici a konkrétní studie s muži se sníženou plodností nebyly provedeny. Studie provedené se třemi živočišnými druhy, u nichž byly použity vysoké dávky finasteridu, však neprokázaly závažné negativní účinky na plodnost. Navíc byla u mužů

s genetickou deficiencí 5 $\alpha$ -reduktázy typu 2, kteří trpí celoživotní inhibicí tvorby DHT, popsána normální spermatogeneze a zdravé potomstvo (viz 5.1 Farmakodynamické vlastnosti a 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti).

Vliv jaterní nedostatečnosti na farmakokinetiku finasteridu zatím nebyl hodnocen. Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami jako nesnášenlivost galaktózy, Lappova laktázová deficiencie nebo malabsorpce glukózy-galaktózy nesmí tento přípravek užívat.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Finasterid je primárně metabolizován přes, ale neovlivňuje metabolismus spojený s cytochromem P450, systémem 3A4. I když se předpokládá, že je riziko ovlivnění farmakokinetiky jiných léků finasteridem malé, je možné, že inhibitory a induktory cytochromu P450 3A4 budou mít na plazmatické koncentrace finasteridu vliv. Pokud se však vychází ze zjištěných hodnot bezpečnosti, není pravděpodobné, že by případné zvýšení plazmatických koncentrací v důsledku současného podávání těchto inhibitorů mělo nějaký klinický význam.

#### 4.6 Těhotenství a kojení

##### Těhotenství:

Přípravek PROPECIA je kontraindikován u žen kvůli riziku otěhotnění. Kvůli schopnosti finasteridu inhibovat konverzi testosteronu na dihydrotestosteron (DHT), může PROPECIA vyvolat u dětí mužského pohlaví abnormality na zevních genitáliích, pokud se je podán těhotným ženám (viz 6.6 Návod k použití přípravku a zacházení s ním).

##### Kojení:

Není známo, zda finasterid prochází do mateřského mléka.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou známy informace, které by naznačovaly, že PROPECIA ovlivňuje schopnost řídit a obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky byly obvykle přechodné během léčby nebo vymizely po jejím ukončení.

##### Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích

Méně časté 1/100-1/1000*	<i>Genitourinární:</i>	Erekttilní dysfunkce, porucha ejakulace (včetně sníženého obsahu ejakulátu).
	<i>Jiné:</i>	Snížené libido.

---

\*Incidence je uváděna jako rozdíl od placeba ve 12. měsíci klinických studií.

Nežádoucí účinky na funkci pohlavních orgánů v souvislosti s užíváním léku se vyskytovaly častěji u mužů léčených finasteridem než u těch, kteří dostávali placebo, přičemž frekvence v prvních 12 měsících dosahovala 3,8 % vs 2,1 % (v uvedeném pořadí). Incidence těchto účinků v následujících čtyřech letech klesla u mužů léčených finasteridem na 0,6 %. Přibližně 1 % mužů v obou léčebných

skupinách léčbu v důsledku nežádoucích účinků na funkci pohlavních orgánů v prvních 12 měsících ukončilo a incidence těchto účinků se poté snížila.

Kromě nežádoucích účinků uváděných v klinických studiích byly při užívání léku po jeho uvedení na trh popsány následující účinky.

Další nežádoucí účinky uváděné při užívání léku po jeho uvedení na trh

Vzácné <1/1000	<i>Organismus jako celek:</i> Reakce přecitlivělosti včetně vyrážky, pruritu, urtikárie a otoků rtů a obličeje; zvýšené citlivosti a zvětšení prsů.
	<i>Genitourinární:</i> Bolest varlat.

#### 4.9 Předávkování

Jednotlivé dávky finasteridu do 400 mg a opakované dávky finasteridu do 80 mg/den po dobu 3 měsíců nevyvolaly v klinických studiích žádné nežádoucí účinky závislé na dávce.

Pro předávkování přípravkem PROPECIA není doporučena žádná specifická terapie.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

ATC kód: D11AX10

Finasterid je 4-azasteroid, který inhibuje lidskou 5-alfa-reduktázu typu 2 (přítomnou ve vlasových folikulech) s více než 100násobnou selektivitou než k lidské 5-alfa-reduktáze typu 1 a blokuje konverzi testosteronu na dihydrotestosteron (DHT).

U mužů, trpících mužským typem vypadávání vlasů, obsahuje plešatá část hlavy zmenšené vlasové folikuly a zvýšené množství DHT. Finasterid inhibuje proces zmenšování vlasových folikulů, který vede k reverzibilní plešatosti.

#### Studie u mužů:

Účinnost přípravku PROPECIA byla prokázána ve třech studiích s 1 879 muži ve věku 18 až 41 let s mírnou až středně těžkou, ne však úplnou ztrátou vlasů v oblasti temene a čela/střední části hlavy. V těchto studiích byl růst vlasů hodnocen pomocí čtyř samostatných kritérií zahrnujících počítání vlasů, hodnocení fotografií hlavy panelem odborníků, složeným z dermatologů, hodnocení ošetřujícím lékařem a samotným pacientem.

Ve dvou studiích mužů s vypadáváním vlasů na temeni pokračovala léčba přípravkem PROPECIA po dobu 5 let; během této doby došlo u pacientů ke zlepšení ve srovnání s výchozím stavem a léčbou placebem po 3 až 6 měsících. I když byly hodnoty zlepšení vlasové pokrývky ve srovnání s výchozí hodnotou největší u mužů po 2 letech léčby přípravkem PROPECIA a potom se postupně snižovaly (např. zvýšení počtu o 88 vlasů reprezentuje po 2 letech zarostlou oblast o ploše 5,1 cm<sup>2</sup> a zvýšení počtu vlasů o 38 po 5 letech), vypadávání vlasů se ve placebové skupině ve srovnání s výchozím vyšetřením postupně zhoršovalo (snížení počtu o 50 vlasů po 2 letech a o 239 vlasů po 5 letech). Proto, i když zlepšení ve srovnání s výchozí hodnotou u mužů léčených přípravkem PROPECIA po 2 letech dále nepokračovalo, rozdíl mezi léčebnými skupinami se po celou 5letou dobu studií dále zvětšoval.

Léčba přípravkem PROPECIA po dobu 5 let vedla ke stabilizaci vypadávání vlasů - na základě fotografického hodnocení u 90 % mužů a na základě hodnocení ošetřujícím lékařem u 93 % mužů. Kromě toho byl u mužů léčených přípravkem PROPECIA uváděn zvýšený růst vlasů v 65 % případů

na základě počítání vlasů, v 48 % případů na základě fotografického hodnocení a v 77 % případů na základě hodnocení ošetřujícím lékařem. Naproti tomu ve skupině s placebem bylo pozorováno postupné vypadávání u 100 % mužů na základě počítání vlasů, u 75 % mužů na základě fotografického hodnocení a u 38% mužů na základě hodnocení ošetřujícím lékařem. Kromě toho hodnocení samotným pacientem během 5 let léčby přípravkem PROPECIA (viz tabulka níže) prokázalo významně zvýšenou hustotu vlasů, snížené vypadávání vlasů, a zlepšení vzhledu vlasů.

**Procento pacientů vykazujících zlepšení (hodnoceno podle každého ze 4 uvedených kritérií)**

	První rok <sup>†</sup>		Druhý rok <sup>††</sup>		Pátý rok <sup>††</sup>	
	PROPECIA	placebo	PROPECIA	placebo	PROPECIA	Placebo
<b>Počet vlasů</b>	(N=679) 86	(N=672) 42	(N=433) 83	(N=47) 28	(N=219) 65	(N=15) 0
<b>Celkové hodnocení podle fotografie</b>	(N=720) 48	(N=709) 7	(N=508) 66	(N=55) 7	(N=279) 48	(N=16) 6
<b>Hodnocení hodnotícím lékařem</b>	(N=748) 65	(N=747) 37	(N=535) 80	(N=60) 47	(N=271) 77	(N=13) 15
<b>Hodnocení samotným pacientem: celková spokojenost s vzhledem své vlasové pokrývky</b>	(N=750) 39	(N=747) 22	(N=535) 51	(N=60) 25	(N=284) 63	(N=15) 20

† Randomizace 1:1 PROPECIA k placebu

†† Randomizace 9:1 PROPECIA k placebu

V 12měsíční studii u mužů s vypadáváním vlasů v oblasti nad čelem a na vrcholu hlavy se vlasy počítaly na reprezentativní ploše o velikosti 1 cm<sup>2</sup> (přibližně 1/5 velikosti plochy použité jako vzorek ve studiích růstu vlasů v oblasti vertexu). Počty vlasů, korigované na plochu 5,1 cm<sup>2</sup>, se ve srovnání s výchozím stavem zvýšily o 49 vlasů (5 %) a ve srovnání s placebem o 59 vlasů (6 %). Tato studie také prokázala statisticky významné zlepšení v subjektivním hodnocení samotným pacientem, hodnocení hodnotícím lékařem a hodnocením fotografií hlavy skupinou odborníků (dermatologů).

Dvě studie trvající 12 a 24 týdnů ukázaly, že dávka pětikrát vyšší než doporučená dávka (finasterid 5 mg denně) vedla ve srovnání s placebem k průměrnému zmenšení objemu ejakulátu přibližně o 0,5 ml (-25 %). Toto zmenšení bylo po ukončení léčby reverzibilní. Ve studii trvající 48 týdnů vedl finasterid v dávkování 1 mg denně k průměrnému zmenšení objemu ejakulátu o 0,3 ml (-11 %) na rozdíl od zmenšení objemu o 0,2 ml (-8 %) při podávání placeba. Nebyl pozorován žádný vliv na počet spermií, jejich motilitu ani morfologii. Dlouhodobější údaje nejsou k dispozici. Nebylo možno provést klinické studie, které by přímo prokázaly případné negativní účinky na plodnost. Takové účinky se však považují za velmi nepravděpodobné (viz též 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti).

Studie u žen:

Absence účinnosti byla prokázána u postmenopauzálních žen s androgenní alopecií, které byly léčeny finasteridem 1 mg po dobu 12 měsíců.

## 5.2. Farmakokinetické vlastnosti

### Biologická dostupnost:

Perorální biologická dostupnost finasteridu je přibližně 80 % a jídlo na ni nemá vliv. Maximální plazmatické koncentrace finasteridu jsou dosaženy přibližně 2 hodiny po podání dávky a vstřebávání je ukončeno po 6 až 8 hodinách.

### Distribuce:

Látka se váže na bílkoviny asi z 93 %. Distribuční objem je přibližně 76 litrů (44-96 l). Za ustáleného stavu po dávkování 1 mg/den dosahuje finasterid průměrné plazmatické koncentrace 9,2 ng/ml za 1 - 2 hodiny po podání;  $AUC_{(0-24 \text{ hod})}$  byla 53 ng x hod/ml.

Finasterid byl zjištěn v mozkomíšním moku, ale látka se pravděpodobně v mozkomíšním moku přednostně nekonzcentruje. Velmi malé množství finasteridu bylo také detekováno ve spermatu. Studie u makaků prokázaly, že toto množství není považováno za rizikové pro vývoj samčího plodu (viz 4.6 Těhotenství a laktace a 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti).

### Biotransformace:

Finasterid se primárně metabolizuje pomocí systémem 3A4 cytochromu P450. U člověka byly po perorálním podání  $^{14}\text{C}$ -finasteridu zjištěny dva metabolity, které se na celkovém inhibičním účinku finasteridu na 5-alfa-reduktázu podílejí pouze malou měrou.

### Eliminace:

Po perorálním podání  $^{14}\text{C}$ -finasteridu člověku se vyloučilo přibližně 39 % (32-46 %) z původně podané dávky močí ve formě metabolitů a 57 % (51-64 %) celkového množství se vyloučilo stolicí.

Plazmatická clearance je přibližně 165 ml/min (70-279 ml/min).

Eliminace finasteridu se poněkud snižuje s přibývajícím věkem. Biologický poločas eliminace je u mužů ve věku 18 - 60 let přibližně 5 - 6 hodin (3-14 hodin) (u mužů starších než 70 let 8 hodin (6-15 hodin)). Toto zjištění nemá klinický význam, a proto není snížení dávkování ve vyšším věku opodstatněné.

### *Jaterní insuficience:*

Účinek jaterní insuficience na farmakokinetiku finasteridu nebyl zkoumán.

### *Renální insuficience:*

U pacientů s chronickou renální insuficiencí, s hodnotou clearance kreatininu v rozmezí 9-55 ml/min, byly hodnoty plochy pod křivkou, maximální plazmatické koncentrace, poločasu a vazby finasteridu na proteiny po jednorázové dávce  $^{14}\text{C}$ -finasteridu podobné hodnotám naměřeným u zdravých dobrovolníků.

## 5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

### *Mutagenita/kancerogenita*

Studie genotoxicity a kancerogenity neprokázaly žádné nebezpečí pro člověka.

### *Vliv na poruchy reprodukce včetně plodnosti.*

Účinky na vývoj embryí a plodů byly studovány u potkanů králíků a makaků. U potkanů, kteří dostali dávky 5-5 000krát vyšší než je klinická dávka, byl u mužských plodů pozorován výskyt hypospadie v závislosti na dávce. U makaků vedlo perorální podávání dávek 2 mg/kg/den také k abnormalitám zevního pohlavního ústrojí. Intravenózní dávky ve výši až 800 ng/den podané makakům nevyvolávaly u mužských plodů žádné účinky. Uvedená dávka je minimálně 750násobkem nejvyšší odhadované

expozice gravidních žen finasteridu v semeni mužů užívajících dávku 1 mg/den (viz 5.2 Farmakokinetické vlastnosti). Ve studii s králíky nebyly plody během období kritického pro vývoj genitálií finasteridu vystaveny.

Ani objem ejakulátu, počet spermií, ani plodnost nebyly ovlivněny u králíků po podávání dávky 80 mg/kg/den, což je dávka, při níž byl v jiných studiích prokázán výrazný účinek na snížení hmotnosti přídatných pohlavních žláz. U potkanů, které po dobu 6 a 12 týdnů dostávaly dávku 80 mg/kg/den (přibl. 500násobek expozice v klinické praxi), nebyl pozorován žádný vliv na plodnost. Po léčbě v délce 24-30 týdnů byl pozorován jistý pokles plodnosti a výrazné snížení hmotnosti prostaty a semenných váčků. Všechny změny byly po 6 týdnech reverzibilní. Ukázalo se, že snížení plodnosti je důsledkem poruchy tvorby seminální zátky, což je účinek bez jakéhokoli významu u mužů. Vývin novorozenců a jejich reprodukční schopnost v době pohlavní zralosti nebyly ovlivněny. Po oplodnění samic potkanů epididymálními spermii potkaních samečků, kteří dostávali po dobu 36 týdnů dávku 80 mg/kg/den, nebyl pozorován žádný účinek na parametry plodnosti.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1. Seznam pomocných látek**

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy, mikrokrystalická celuloza, předbobtnalý škrob, sodná sůl karboxymethylškrobu, sodná sůl dokusátu, magnesium-stearát.

Potah:

Mastek, hydroxypropylmethylceluloza 2910/6, hyprolosa, oxid titaničitý (barvivo E171), žlutý oxid železitý a červený oxid železitý (barvivo E172).

### **6.2. Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3. Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání**

Při teplotě 15 – 30 °C, v původním vnitřním obalu.

### **6.5. Druh obalu a velikost balení**

Al/Al blister, příbalová informace v jazyce českém, papírová skládačka.

velikost balení: 28 potahovaných tablet

### **6.6. Návod k použití přípravku, zacházení s ním (a k jeho likvidaci)**

S rozdrčenými nebo rozlomenými tabletami přípravku PROPECIA nesmí manipulovat ženy, které jsou, nebo by případně mohly být gravidní, protože by mohlo dojít k možnosti vstřebání finasteridu s následným potenciálním rizikem pro plod mužského pohlaví (viz 4.6 Těhotenství a kojení).

Tablety PROPECIA jsou potahované a za normálních okolností, pokud nejsou rozlomeny nebo rozdrčeny, zabrání kontaktu s léčivou látkou.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN HAARLEM

Nizozemsko

## **8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO**

87/244/99-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

21.4.1999 / 25.8.2004

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

25.8.2004

® Registrovaná ochranná známka firmy MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

© Copyright MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 1999

Všechna práva vyhrazena.