

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Finasteride Viatris 5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg finasteride.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 97,58 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Lichtblauwe, biconvexe filmomhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Finasteride Viatris is geïndiceerd voor de behandeling en beheersing van benigne prostaathyperplasie (BPH) bij patiënten met een vergrote prostaat om:

- regressie van de vergrote prostaat te verkrijgen, de urinestroom te verbeteren en de symptomen die gepaard gaan met BPH te verbeteren.
- de incidentie van acute urineretentie en de noodzaak van chirurgie, met inbegrip van transurethrale resectie van de prostaat (TURP) en prostatectomie, te beperken.

Finasteride Viatris mag alleen worden toegediend aan patiënten met een vergrote prostaat (prostaatvolume meer dan ca. 40 ml).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is één tablet van 5 mg per dag met of zonder voedsel. Zelfs als er binnen korte tijd verbetering optreedt, kan het nodig zijn de behandeling ten minste zes maanden voort te zetten om objectief te bepalen of er een bevredigende respons op de behandeling is bereikt. Finasteride Viatris kan alleen worden toegediend of in combinatie met de alfablokker doxazosine (zie rubriek 5.1 "Farmacodynamische eigenschappen").

Dosering bij leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Dosering bij nierinsufficiëntie

Het is niet nodig de dosering aan te passen bij patiënten met lichte tot ernstige nierinsufficiëntie (zelfs met een creatinineklaring van 9 ml/min), omdat uit farmacokinetische onderzoeken is gebleken dat nierinsufficiëntie de eliminatie van finasteride niet beïnvloedt. Finasteride is niet onderzocht bij patiënten die gedialyseerd worden.

Dosering bij ouderen

Het is niet nodig de dosering aan te passen, hoewel uit farmacokinetische onderzoeken is gebleken dat de eliminatiesnelheid van finasteride bij patiënten ouder dan 70 jaar iets lager ligt (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Finasteride Viatrix is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen. De veiligheid en de werkzaamheid bij kinderen zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Alleen voor oraal gebruik.

De tablet moet in zijn geheel worden ingeslikt en mag niet worden verdeeld of geplet (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Finasteride is gecontra-indiceerd bij vrouwen (zie rubrieken 4.4, 4.6 en 6.6) en kinderen.

Finasteride is gecontra-indiceerd in de volgende gevallen:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- zwangerschap - gebruik bij vrouwen die zwanger zijn of zouden kunnen zijn (zie 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding, blootstelling aan finasteride - risico voor de mannelijke foetus).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen:

Patiënten met een groot residueel urinevolume en/of een ernstig verminderde urinestroom moeten zorgvuldig worden gevolgd om obstructieve complicaties te voorkomen. Overleg met een uroloog dient te worden overwogen bij patiënten die behandeld worden met finasteride. De mogelijkheid van chirurgie moet een optie zijn.

Effecten op prostaatspecifiek antigeen (PSA) en opsporing prostaatkanker

Er is nog geen klinisch voordeel aangetoond bij patiënten met prostaatkanker die worden behandeld met finasteride 5 mg. Patiënten met BPH en een verhoogde serumspiegel van prostaatspecifiek antigeen (PSA) werden gevolgd in gecontroleerde klinische studies met seriële meting van het PSA en prostaatbiopsies. In die studies bij BPH had finasteride 5 mg geen effect op de frequentie van detectie van prostaatkanker en was er geen significant verschil in de totale incidentie van prostaatkanker tussen de patiënten die met finasteride 5 mg werden behandeld, en de patiënten in de placebogroep.

Een digitaal rectaal onderzoek en andere onderzoeken voor prostaatkanker zoals bepaling van het prostaatspecifieke antigeen (PSA) in het serum worden aanbevolen bij patiënten vóór een behandeling met finasteride 5 mg wordt gestart, en periodiek tijdens de behandeling om prostaatkanker uit te sluiten. Over het algemeen is verdere evaluatie wenselijk en moet een biopsie worden overwogen als het initiële PSA hoger is dan 10 ng/ml (Hybritech); als de PSA-spiegel 4 tot 10 ng/ml bedraagt, is verdere evaluatie raadzaam. Er is een aanzienlijke overlapping in het PSA-gehalte bij mannen met en zonder prostaatkanker. Daarom sluit een PSA-waarde binnen het normale referentiegebied prostaatkanker niet uit bij mannen met BPH, los van de behandeling met finasteride 5 mg. Een initieel PSA < 4 ng/ml sluit prostaatkanker niet uit.

Finasteride 5 mg veroorzaakt een verlaging in de serumconcentratie van PSA van ongeveer 50% bij patiënten met BPH, zelfs als er prostaatkanker aanwezig is. Bij het evalueren van de PSA-gegevens moet er rekening mee worden gehouden dat patiënten met BPH die worden behandeld met finasteride 5 mg, een daling zullen vertonen van het PSA-gehalte in het serum, die evenwel gelijktijdige prostaatkanker niet uitsluit. Deze daling is voorspelbaar voor het hele bereik van de PSA-waarden, hoewel ze van patiënt tot patiënt kan variëren. Analyse van gegevens over het PSA van meer dan 3.000 patiënten in de dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 4 jaar 'Long-Term Efficacy and Safety Study' (PLESS) bevestigde dat de PSA-waarden bij typische patiënten die gedurende zes maanden of langer worden behandeld met finasteride 5 mg, moeten worden verdubbeld om ze te kunnen vergelijken met de normaalwaarden bij onbehandelde mannen. Door deze aanpassing blijft de gevoeligheid en specificiteit van de PSA-test behouden en daarmee het vermogen van de test om prostaatkanker op te sporen.

Elke duurzame verhoging van de PSA-waarde bij patiënten behandeld met finasteride 5 mg moet zorgvuldig worden geëvalueerd en daarbij moet ook worden gedacht aan gebrekkige therapietrouw met betrekking tot finasteride 5 mg. De vrije PSA-fractie (de verhouding vrije tot totale PSA) daalt niet aanzienlijk door finasteride 5 mg en blijft constant, zelfs onder invloed van finasteride 5 mg. Als de vrije PSA wordt gebruikt als hulpmiddel bij de opsporing van prostaatkanker, is geen bijstelling volgens de concentratie noodzakelijk.

Stemmingswisselingen en depressie

Stemmingswisselingen, waaronder depressieve stemming, depressie en, minder vaak, zelfmoordgedachten zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met 5 mg finasteride. Patiënten moeten worden gecontroleerd op psychische symptomen. Wanneer deze zich voordoen, moet de patiënt worden geadviseerd een arts te raadplegen.

Interacties met laboratoriumtests

Effect op de PSA-spiegel

De serumconcentratie van PSA is gecorreleerd met de leeftijd van de patiënt en het prostaatvolume, en het prostaatvolume is gecorreleerd met de leeftijd van de patiënt. Bij bepaling van de PSA-spiegel moet er rekening mee worden gehouden dat de PSA-spiegels dalen bij patiënten die worden behandeld met finasteride 5 mg. Bij de meeste patiënten wordt een snelle daling van de PSA-spiegel gezien tijdens de eerste maanden van de behandeling. Daarna stabiliseren de PSA-spiegels op een nieuw niveau. Dat laatste niveau is ongeveer de helft van de waarde voor behandeling. Bij typische patiënten die gedurende zes maanden of meer met finasteride 5 mg worden behandeld, moet de PSA-waarde dus worden verdubbeld om ze te kunnen vergelijken met de normaalwaarden bij onbehandelde mannen. Voor de klinische interpretatie zie '4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, effecten op PSA en detectie van prostaatkanker'.

Borstkanker bij mannen

Bij mannen die finasteride 5 mg innamen tijdens de klinische studies en in de post-marketing periode is borstkanker gerapporteerd. Artsen moeten hun patiënten instrueren om elke verandering in hun borstweefsel, zoals knobbeltjes, pijn, gynaecomastie of afscheiding uit de tepel, onmiddellijk te melden.

Pediatrische patiënten

Finasteride is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen.
De veiligheid en de werkzaamheid bij kinderen zijn niet vastgesteld.

Leverinsufficiëntie

Het effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van finasteride is niet onderzocht. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verminderde leverfunctie aangezien de

plasmaconcentraties van finasteride bij dergelijke patiënten kunnen stijgen (zie rubriek 4.2).

Lactose

De tablet bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen klinisch belangrijke medicamenteuze interacties vastgesteld. Finasteride wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door het cytochroom P450 3A4-systeem, maar blijkt zelf geen significant effect te hebben op dat systeem. Hoewel de kans dat finasteride invloed heeft op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen, klein wordt geacht, is het waarschijnlijk dat remmers en inductoren van cytochroom P450 3A4 invloed zullen hebben op de plasmaconcentraties van finasteride. Op grond van de vastgestelde veiligheidsmarges zal een stijging als gevolg van concomiterend gebruik van dergelijke remmers waarschijnlijk niet klinisch significant zijn. De volgende geneesmiddelen zijn onderzocht bij mannen en vertoonden geen klinisch significant interacties: propranolol, digoxine, glibenclamide, warfarine, theofylline en fenazon.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Finasteride is gecontra-indiceerd voor gebruik bij vrouwen als ze zwanger zijn of zouden kunnen zijn (zie 4.3 Contra-indicaties).

Net als andere type II-5 α -reductaseremmers remt finasteride de omzetting van testosteron in dihydrotestosteron. Dat kan leiden tot afwijkingen van de externe genitalia bij de mannelijke foetus, indien toegediend aan een zwangere vrouw (zie rubriek 4.3, 5.3 en 6.6).

Blootstelling aan finasteride - risico voor de mannelijke foetus

Vrouwen mogen geplette of gebroken tabletten finasteride niet vastpakken als ze zwanger zijn of zouden kunnen zijn gezien de mogelijkheid van absorptie van finasteride en het daaruit voortvloeiende potentiële risico voor een mannelijke foetus (zie '4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding', *Zwangerschap*). Finasteride tabletten zijn omhuld en dat voorkomt contact met de werkzame stof tijdens een normale manipulatie op voorwaarde dat de tabletten niet gebroken of geplet zijn.

Er zijn kleine hoeveelheden finasteride aangetoond in het zaadvocht van patiënten die finasteride 5 mg/dag kregen. Het is niet bekend of een mannelijke foetus schade kan ondervinden als zijn moeder in contact komt met het zaadvocht van een patiënt die wordt behandeld met finasteride. Als de seksuele partner van de patiënt zwanger is of kan zijn, wordt aanbevolen dat de patiënt zijn partner zo weinig mogelijk in contact laat komen met zijn zaadvocht (zie rubriek 5.2 en 5.3).

Borstvoeding

Finasteride Viatrix is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen. Het is niet bekend of finasteride bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen

Er zijn geen gegevens beschikbaar die aangeven dat finasteride invloed zou hebben op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De frequentste bijwerkingen zijn impotentie en een verlaagd libido.

Die bijwerkingen treden vroeg in het verloop van de behandeling op en verdwijnen bij de meeste patiënten naarmate de behandeling wordt voortgezet.

De bijwerkingen die zijn gerapporteerd in klinische studies en/of de postmarketingbewaking, worden in de onderstaande tabel opgesomd.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt bepaald:

zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$),

zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De frequentie van bijwerkingen die tijdens de postmarketingbewaking werden gerapporteerd, kan niet worden bepaald aangezien ze afgeleid zijn van spontane rapporten.

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Niet bekend</i> : overgevoeligheidsreacties zoals angio-oedeem (met zwelling van de lippen, de tong, de keel en het gezicht)
Psychische stoornissen	<i>Vaak</i> : verminderde libido <i>Niet bekend</i> : depressie, blijvend verminderde libido na stopzetting van de behandeling met finasteride, angst.
Hartaandoeningen	<i>Niet bekend</i> : hartkloppingen
Lever- en galaandoeningen	<i>Niet bekend</i> : verhoogde leverenzymen
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Soms</i> : huiduitslag <i>Niet bekend</i> : jeuk, urticaria
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<i>Vaak</i> : impotentie <i>Soms</i> : ejaculatiestoornis, gevoelige borsten, vergroting van de borsten <i>Zeer zelden</i> : secretie van de borsten, noduli in de borsten die bij enkele patiënten chirurgisch werden verwijderd <i>Niet bekend</i> : pijn aan de testis, hematospermie, blijvende erectiestoornissen na beëindiging van de behandeling; mannelijke onvruchtbaarheid en/of een slechte zaadkwaliteit*
Onderzoeken	<i>Vaak</i> : verminderd ejaculaatvolume

Voorts is nog het volgende gerapporteerd in klinische studies en de postmarketingbewaking: borstkanker bij mannen (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

* Na stopzetting van finasteride werd een normalisering of verbetering van de kwaliteit van het zaadvocht waargenomen.

Medische therapie voor prostaatsymptomen (MTOPS)

De MTOPS-studie heeft finasteride 5 mg/dag (n = 768), doxazosine 4 of 8 mg/dag (n = 756), een combinatietherapie met finasteride 5 mg/dag en doxazosine 4 of 8 mg/dag (n = 786) en een placebo (n = 737) vergeleken. In die studie strookte het veiligheids- en tolerantieprofiel van de combinatiebehandeling doorgaans met dat van de componenten apart. De incidentie van ejaculatiestoornissen bij patiënten die een combinatietherapie kregen, was vergelijkbaar met de som van de incidenties van die bijwerkingen met de twee monotherapieën.

Laboratoriumonderzoeken:

Bij de evaluatie van de PSA-waarden in het laboratorium moet rekening worden gehouden met het feit dat de PSA-waarde doorgaans daalt bij patiënten behandeld met finasteride (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Andere langetermijngegevens

In een placebogecontroleerd onderzoek over zeven jaar waaraan 18882 gezonde mannen deelnamen, van wie er 9060 een prostaat-naaldbiopsie beschikbaar hadden voor analyse, werd bij 803 (18,4%) van de met finasteride 5 mg behandelde mannen prostaatkanker gediagnosticeerd, tegenover 1147 (24,4%) van de mannen die een placebo kregen. In de finasteride 5 mg-groep hadden 280 (6,4%) van de mannen prostaatkanker met een Gleason-score van 7-10, opgespoord met de naaldbiopsie tegenover 237 mannen (5,1%) in de placebogroep. Aanvullende analyses wijzen erop dat de hogere prevalentie van hooggradige prostaatkanker die werd geobserveerd in de finasteride 5 mg-groep, mogelijk toe te schrijven is aan een detectiebias door het effect van finasteride 5 mg op het prostaatvolume. Van het totale aantal gevallen van prostaatkanker dat werd gediagnosticeerd in dit onderzoek, werd ongeveer 98% van de gevallen van prostaatkanker geclassificeerd als intracapsulair (klinisch stadium T1 of T2) bij de diagnose. De klinische betekenis van de gegevens over een Gleasonscore van 7-10 zijn niet bekend.

Borstkanker

In een placebogecontroleerde, vergelijkende studie van 4 tot 6 jaar (de MTOPS-studie) die werd uitgevoerd bij 3.047 mannen, werden vier gevallen van borstkanker gedetecteerd bij mannen die werden behandeld met finasteride, en geen enkel bij de mannen die niet werden behandeld met finasteride. In de PLESS-studie, een placebogecontroleerde studie van 4 jaar bij 3.040 mannen, werden twee gevallen van borstkanker gedetecteerd bij de mannen die werden behandeld met de placebo, maar geen enkel bij de mannen die finasteride innamen. In de PCPT-studie (Prostate Cancer Prevention Trial), een placebogecontroleerde studie van 7 jaar die werd uitgevoerd bij 18.882 mannen, werd één geval van borstkanker gedetecteerd bij de mannen die werden behandeld met finasteride, en ook één geval bij de mannen die werden behandeld met de placebo. In de postmarketingbewaking zijn gevallen gerapporteerd van borstkanker bij mannen bij gebruik van finasteride (zie rubriek 4.4). De relatie tussen langdurig gebruik van finasteride en borstkanker bij mannen is niet bekend.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 Brussel

Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Er zijn patiënten die een enkele dosis finasteride tot 400 mg hebben gekregen en meervoudige doses tot 80 mg/dag gedurende drie maanden zonder schadelijke gevolgen te ervaren. Er wordt geen specifieke behandeling aanbevolen voor overdosering van finasteride.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: testosteron 5-alfareductaseremmer

ATC-code: G04CB01

Werkingsmechanisme

Finasteride is een synthetische 4-azasteroïde, die het intracellulaire enzym type-II-5-alfareductase selectief en competitief remt. Het enzym converteert testosteron in het meer krachtige androgeen dihydrotestosteron (DHT). De prostaatklier en bijgevolg ook het hyperplastische prostaatweefsel zijn voor hun normale functie en groei afhankelijk van de omzetting van testosteron in DHT. Finasteride heeft geen affiniteit voor de androgeenreceptor.

Farmacodynamische effecten

Uit klinische onderzoeken blijkt dat het DHT-gehalte in het serum snel daalt, met 70%, wat leidt tot een verlaging van het prostaatvolume. Na 3 maanden is een afname van ongeveer 20% in het volume van de klier bereikt en het krimpen gaat door tot ongeveer 27% na 3 jaar. De PSA-spiegel daalt met ongeveer 50% ten opzichte van de beginwaarde, wat wijst op een vermindering van de groei van de prostaatepitheelcellen. De onderdrukking van de DHT-spiegel en de regressie van de hyperplastische prostaat met daardoor daling van de PSA-spiegel bleven gehandhaafd in studies tot vier jaar. In die studies stegen de testosteronserumspiegels met ongeveer 10%-20%, maar vielen ze nog binnen de fysiologische limieten. Er vindt een opvallende afname plaats in het periurethrale gebied direct rond de urethra. Uit urodynamische metingen is ook gebleken dat de druk van de detrusor significant daalt door de afname van de obstructie.

Er zijn na enkele weken significante verbeteringen bereikt in de maximale urinestroom en symptomen, vergeleken met de start van de behandeling. Er zijn verschillen met placebo gedocumenteerd op respectievelijk 4 en 7 maanden.

Alle parameters voor de effectiviteit zijn gehandhaafd in een follow-up periode van 4 jaar.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De effecten van vier jaar behandeling met finasteride op de incidentie van acute urineretentie, de noodzaak van chirurgie, de symptoomscore en het prostaatvolume:

In klinische onderzoeken van patiënten met matige tot ernstige symptomen van BPH, een vergrote prostaat bij digitaal rectaal onderzoek en een laag residueel urinevolume, verlaagde finasteride de incidentie van acute urineretentie van 7/100 tot 3/100 over een periode van vier jaar en de noodzaak van chirurgie (TURP of prostatectomie) van 10/100 tot 5/100. Deze dalingen werden geassocieerd met een verbetering van twee punten in de QUASI-AUA-

symptoomscore (bereik 0-34), een blijvende afname van het prostaatvolume van ongeveer 20% en een blijvende toename van de urinestroom.

Finasteride 5 mg/dag werd eerst geëvalueerd door middel van een digitaal rectaal onderzoek bij patiënten met symptomen van BPH en prostaathyperplasie in twee, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde fase III-studies van 1 jaar en een open extensie van 5 jaar. Van de 536 patiënten die oorspronkelijk waren gerandomiseerd naar finasteride 5 mg/dag, waren er 234 die de aanvullende behandeling van 5 jaar hebben voltooid en konden worden geëvalueerd. De eindpunten van werkzaamheid waren het piekurinedebiet, het prostaatvolume en de symptoomscore.

Finasteride werd ook geëvalueerd in de multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde finasteride PLESS-studie (Long-Term Efficacy and Safety Study) die 4 jaar heeft geduurd. In die studie werden de effecten van een behandeling met finasteride 5 mg/dag geëvalueerd op de symptomen van BPH en de daarmee samenhangende urologische gebeurtenissen (chirurgie [bijv. transurethrale resectie van de prostaat en prostatectomie] of acute urineretentie waarvoor een katheterisatie vereist was). Drieduizendveertig patiënten van 45-78 jaar met matige tot ernstige symptomen van BPH en prostaathyperplasie gediagnosticeerd via een rectaal toucher werden gerandomiseerd (1.524 naar finasteride en 1.516 naar de placebo). De werkzaamheid werd geëvalueerd bij 3.016 patiënten. Duizendachthonderddrieëntachtig patiënten hebben de studie van 4 jaar voltooid (1.000 in de finasteridegroep en 883 in de placebogroep). Ook werden het piekurinedebiet en het prostaatvolume gemeten.

EFFECTEN OP ACUTE URINERETENTIE EN NOODZAAK TOT CHIRURGIE

In de PLESS-studie diende chirurgie te worden uitgevoerd of is een acute urineretentie opgetreden bij 13,2% van de patiënten in de placebogroep en bij 6,6% van de patiënten die werden behandeld met finasteride. Dat stemt overeen met een daling van het risico op chirurgie of optreden van acute urineretentie met 51% over een periode van 4 jaar. Finasteride verlaagde het risico op chirurgie met 55% (10,1% met de placebo vs. 4,6% met finasteride) en het risico op acute urineretentie met 57% (6,6% met de placebo vs. 2,8% met finasteride). De daling van het relatieve risico tussen de behandelgroepen was duidelijk bij de eerste evaluatie (4 maanden) en bleef gehandhaafd tijdens de 4 jaar durende studie.

EFFECT OP HET OPTREDEN VAN SYMPTOMEN

In twee fase III-studies van 1 jaar werd een daling van de totale symptoomscore gezien vanaf de tweede week van de behandeling. In die studies werd een significante verbetering van de symptomen in vergelijking met de placebo vastgesteld in maand 7 en maand 10. Hoewel bij sommige patiënten een snelle verbetering van de symptomen werd gezien, waren doorgaans minstens 6 maanden nodig om na te gaan of er een gunstig effect op de symptomen was verkregen. De verbetering van de symptomen van BPH bleef gehandhaafd tijdens het eerste jaar en tijdens de aanvullende extensies van 5 jaar.

De patiënten in de PLESS-studie van 4 jaar vertoonden bij de start van de studie matige tot ernstige symptomen (gemiddeld ongeveer 15 punten op een schaal van 0-34). Bij patiënten die gedurende de volle 4 jaar werden behandeld, verbeterde finasteride het optreden van symptomen met 3,3 punten vs. 1,3 punten in de placebogroep ($p < 0,001$). Na 1 jaar werd de verbetering van het optreden van symptomen duidelijk bij de patiënten die werden behandeld met finasteride, en bleef die gehandhaafd tot het 4e jaar. Het optreden van symptomen verbeterde tijdens het eerste jaar bij de patiënten die werden behandeld in de placebogroep, maar daarna namen de symptomen toe. Patiënten met matige tot ernstige symptomen bij inclusie vertoonden een trend tot verbetering van de symptomen.

EFFECT OP HET PIEKURINEDEBIET

In beide fase III-studies van 1 jaar was het urinedebiet na 2 weken significant hoger dan bij de start van de studie. In die studies werd na 4 en 7 maanden een significante stijging van het piekuredebiet gezien in vergelijking met de placebo. Dat effect bleef gehandhaafd tijdens het eerste jaar en tijdens de aanvullende extensiestudies van 5 jaar.

In de PLESS-studie van 4 jaar was er tijdens de 4e maand een duidelijk verschil in het piekuredebiet in het voordeel van finasteride tussen de behandelgroepen en dat verschil bleef gehandhaafd tijdens de studie. Het gemiddelde piekuredebiet bij de start van de studie was ongeveer 11 ml/sec. in beide behandelgroepen. Bij de patiënten die onder behandeling bleven tijdens de studie met evalueerbare debieten, verhoogde finasteride het piekuredebiet met 1,9 ml/sec. tegen 0,2 ml/sec. met de placebo.

EFFECT OP HET PROSTAATVOLUME

In de twee fase II-studies van 1 jaar lag het gemiddelde prostaatvolume bij de start van de studie tussen 40-50 cc. In beide studies daalde het prostaatvolume bij de eerste evaluatie (3 maanden) significant in vergelijking met het begin van de studie en de placebo. Dat effect bleef tijdens het eerste jaar en de aanvullende extensiestudies van 5 jaar gehandhaafd.

In de PLESS-studie van 4 jaar werd het prostaatvolume in een subgroep van 284 patiënten gemeten met magnetische kernspinresonantie (MRI). Bij de patiënten die werden behandeld met finasteride daalde het prostaatvolume ten opzichte van het begin van de studie en de placebo over de periode van 4 jaar. Bij de patiënten in de MRI-subgroep die gedurende de hele studie onder behandeling bleven, verlaagde finasteride het prostaatvolume met 17,9% (van 55,9 cc bij de start van de studie tot 45,8 cc na 4 jaar). In de placebogroep steeg het volume met 14,1% (van 51,3 cc naar 58,5 cc ($p < 0,001$)).

PROSTAATVOLUME ALS VOORSPELLER VAN RESPONS OP BEHANDELING

In een meta-analyse van de gegevens na 1 jaar van zeven dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met een vergelijkbare studieopzet met in het totaal 4.491 patiënten met een symptomatische BPH werd aangetoond dat de symptomen en het piekuredebiet bij de patiënten die met finasteride werden behandeld, sterker verbeterden bij de patiënten met prostaathyperplasie bij de start van de studie (ongeveer 40 cc en hoger).

KLINISCHE BEHANDELING VAN PROSTAATSYMPTOMEN

De MTOPS-studie (Medical Treatment of Prostatic Symptoms study) duurde 4 tot 6 jaar en werd uitgevoerd bij 3.047 mannen met een symptomatische BPH die werden gerandomiseerd naar een behandeling met finasteride 5 mg/dag, doxazosine 4 of 8 mg/dag, een combinatietherapie van finasteride 5 mg/dag en doxazosine 4 of 8 mg/dag of een placebo. Het primaire eindpunt was de tijd tot progressie van de BPH, gedefinieerd als een bewezen stijging van de symptoomscore met ≥ 4 punten ten opzichte van de beginwaarde, acute urineretentie, nierinsufficiëntie als gevolg van BPH, recidiverende urineweginfecties, urosepsis of incontinentie. Een behandeling met finasteride, doxazosine of de combinatie van beide resulteerde in een significante daling van het risico op progressie van BPH met respectievelijk 34, 39 en 67% in vergelijking met de placebo. De meeste evenementen (274 op de 351) van ziekteprogressie werden bevestigd door een stijging van de symptoomscore ≥ 4 punten; het risico op toename van de symptoomscore daalde met respectievelijk ongeveer 30% met finasteride, 46% met doxazosine en 64% met de combinatietherapie in vergelijking met de placebo. Acute urineretentie was goed voor 41 van de 351 evenementen van verergering van de BPH; finasteride, doxazosine en de combinatietherapie verlaagden het risico op ontwikkeling van een acute urineretentie met respectievelijk 67, 31 en 79% in

vergelijking met de placebo. Het verschil met de placebo was alleen significant met finasteride en de combinatietherapie.

AANVULLENDE KLINISCHE STUDIES

De urodynamische effecten van finasteride bij de behandeling van urinewegobstructie als gevolg van BPH werden met invasieve technieken geëvalueerd in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 24 weken bij 36 patiënten met matige tot ernstige symptomen van urinewegobstructie en een piekuredebiet van minder dan 15 ml/sec. De patiënten die werden behandeld met finasteride 5 mg, vertoonden een vermindering van de obstructie in vergelijking met de placebo, te oordelen naar de significante verbetering van de detrusordruk en de stijging van het gemiddelde debiet.

Het effect van finasteride op het volume van de perifere en de peri-urethrale zones van de prostaat bij 20 mannen met BPH werd geëvalueerd met een MRI in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van één jaar. De patiënten die met finasteride werden behandeld, vertoonden in tegenstelling tot de patiënten die de placebo ontvingen, een significante daling van het totale volume van de prostaat [$11,5 \pm 3,2$ cc (SE)] die grotendeels toe te schrijven was aan een daling [$6,2 \pm 3$ cc] van de grootte van de peri-urethrale zone. Aangezien de peri-urethrale zone verantwoordelijk is voor de obstructie van het uitstroomkanaal, kan die daling verantwoordelijk zijn voor de gunstige klinische respons die bij die patiënten wordt waargenomen.

Informatie van een recentelijk voltooide placebogecontroleerde studie van 7 jaar bij 18.882 mannen ≥ 55 jaar met een normaal rectaal toucher en een PSA $\leq 3,0$ ng/ml zou relevant kunnen zijn voor mannen met BPH die momenteel worden behandeld met finasteride. Op het einde van de studie waren er gegevens van een naaldbiopsie van de prostaat beschikbaar van 9.060 mannen. Prostaatkanker werd gedetecteerd bij 803 (18,4%) van de mannen die werden behandeld met finasteride en bij 1.147 (24,4%) van de mannen die werden behandeld met de placebo (zie ook rubriek 4.8 Bijwerkingen, andere langetermijngegevens). Finasteride is niet geïndiceerd om het risico op ontwikkeling van prostaatkanker te verlagen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biologische beschikbaarheid van finasteride is ongeveer 80% in vergelijking met een intraveneuze referentiedosis. De piekplasmaconcentratie wordt bereikt ongeveer 2 uur na inname en de absorptie is compleet na 6-8 uur. De biologische beschikbaarheid wordt niet beïnvloed door voedsel.

Distributie

De binding aan plasma-eiwitten is ongeveer 93%.

Klaring en distributievolume zijn respectievelijk ongeveer 165 ml/min (70-279 ml/min) en 76 liter (44-96 liter). De accumulatie van kleine hoeveelheden finasteride is waargenomen bij herhaalde toediening. Na een dagelijkse dosis van 5 mg is de laagste steady state concentratie van finasteride bepaald op 8-10 ng/ml. Deze concentratie blijft stabiel in de loop van de tijd.

Biotransformatie:

Finasteride wordt gemetaboliseerd in de lever. Finasteride wijzigt het cytochroom P450-enzymstelsel niet significant. Er zijn twee metabolieten met een laag 5-alfareductaseremmend effect geïdentificeerd.

Eliminatie:

De plasmahalfwaardetijd is gemiddeld 6 uur (bereik 4-12 uur). Bij mannen >70 jaar is de gemiddelde plasmahalfwaardetijd 8 uur (bereik 6-15 uur). Na toediening van radioactief gelabelde finasteride wordt ongeveer 39% (32-46%) van de dosis uitgescheiden in de urine, in de vorm van metabolieten. Er wordt vrijwel geen ongewijzigde finasteride aangetroffen in de urine. Ongeveer 57% (51 - 64%) van de totale dosis wordt uitgescheiden in de feces. Bij patiënten met een verstoorde nierfunctie (creatinineklaring 9-55 ml/min) zijn er geen veranderingen waargenomen in de eliminatie van finasteride (zie rubriek 4.2). Ook de eiwitbinding verschilde niet bij patiënten met nierinsufficiëntie. Een gedeelte van de metabolieten die normaal door de nieren worden uitgescheiden, werd uitgescheiden in de feces. Het lijkt er dus op dat de fecale excretie toeneemt naarmate de urinaire excretie van metabolieten afneemt. Een aanpassing van de dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie die niet worden gedialyseerd, is niet noodzakelijk.

Er is gebleken dat finasteride de bloedhersenbarrière passeert. Er zijn kleine hoeveelheden finasteride aangetoond in het zaadvocht van behandelde mannen. In twee onderzoeken van gezonde proefpersonen (n=69) die 6-24 weken lang finasteride 5 mg/dag kregen, varieerde de finasterideconcentratie in het zaadvocht van onopspoorbaar (<0,1 ng/ml) tot 10,54 ng/ml. In een eerder onderzoek met een minder gevoelige test varieerde de finasterideconcentratie in het zaadvocht van 16 proefpersonen die finasteride 5 mg/dag kregen van onopspoorbaar (<0,1 ng/ml) tot 21 ng/ml. Op basis van een ejaculaatvolume van 5 ml werd de hoeveelheid finasteride in het zaadvocht geschat op 50 tot 100 keer minder dan de dosis finasteride (5 mg), die geen invloed heeft op het circulerend DHT-gehalte bij mannen (zie ook rubriek 5.3).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Uit reproductietoxicologie-onderzoeken bij mannelijke ratten bleek een verlaagd gewicht van de prostaat en zaadblaasjes, een verlaagde secretie van de bijkomstige genitale klieren en een verlaagde vruchtbaarheidsindex (hoofdzakelijk door het primaire farmacologische effect van finasteride). De klinische relevantie van deze resultaten is niet duidelijk.

Net als bij andere 5-alfareductaseremmers is er bij ratten femininisatie waargenomen bij mannelijke foetussen, bij toediening van finasteride tijdens de dracht. Intraveneuze toediening van finasteride aan zwangere rhesusapen in doses tot 800 ng/dag tijdens de hele embryonale en foetale ontwikkeling heeft niet geleid tot afwijkingen bij de mannelijke foetussen. Deze dosis is ongeveer 60-120 keer hoger dan de geschatte hoeveelheid in het zaadvocht van een man die 5 mg finasteride heeft ingenomen en waaraan een vrouw zou kunnen worden blootgesteld via het zaadvocht. De relevantie van het rhesusmodel voor de ontwikkeling van de menselijke foetus is bevestigd door de orale toediening van finasteride 2 mg/kg/dag (waarbij de systemische blootstelling (AUC) van apen iets hoger was (3x) dan die van mannen die 5 mg finasteride hadden genomen, of ongeveer 1-2 miljoen keer de geschatte hoeveelheid finasteride in het zaadvocht) aan zwangere apen, wat leidde tot afwijkingen in de externe genitalia bij mannelijke foetussen. Er werden geen andere afwijkingen waargenomen bij mannelijke foetussen en er werden in geen enkele dosis afwijkingen die verband hielden met finasteride waargenomen bij vrouwelijke foetussen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Natriumdocusaat
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Natriumzetmeelglycolaat, type A
Povidon 30

Filmomhulling

Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Titaniumdioxide E171
Talk
Indigokarmijn aluminiumlak E132

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium blisterverpakkingen van 15, 20, 28 (kalenderverpakking), 30, 60, 90, 100, 112 en 112 (kalenderverpakking) tabletten. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vrouwen die zwanger zijn of zwanger kunnen worden mogen geen geplette of gebroken tabletten finasteride aanraken, omdat de mogelijkheid bestaat dat er finasteride wordt geabsorbeerd, wat mogelijk een risico inhoudt voor een mannelijke foetus (zie rubriek 4.6).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatrix GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE321151

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08/2008

Datum van laatste verlenging: 07/2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2023

Datum van goedkeuring van de tekst: 08/2023