

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PROSCAR 5 mg, filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg finasteride.

Hulpstof met bekend effect:
PROSCAR bevat 106,4 mg lactose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

PROSCAR is aangewezen bij volwassen mannen voor de behandeling en controle van benigne prostaathyperplasie (BPH) en voor de preventie van urologische complicaties: om het risico op acute urineretentie en op een chirurgische ingreep te verminderen, inclusief transurethrale resectie van de prostaat en prostatectomie.

PROSCAR zorgt voor een regressie van het toegenomen prostaatvolume, verbetert de urineflow en verbetert de symptomen geassocieerd met benigne prostaathyperplasie.

Patiënten met een vergrote prostaat zijn geschikte kandidaten voor een behandeling met PROSCAR.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is één tablet van 5 mg per dag, ingenomen gedurende of buiten de maaltijd.

Dosering bij leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Dosering bij nierinsufficiëntie

Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie met een creatinineklaring groter of gelijk aan 9 ml/min, gezien farmacokinetische studies geen verandering aangetoond hebben in de biologische beschikbaarheid van finasteride.

Dosering bij ouderen

Er is geen dosisaanpassing vereist alhoewel farmacokinetische studies aangetoond hebben dat de eliminatie van finasteride enigszins verlaagd is bij patiënten ouder dan 70 jaar.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van PROSCAR bij kinderen zijn niet vastgesteld.
Er zijn geen gegevens beschikbaar.
Het gebruik van PROSCAR is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen.

Wijze van toediening

Orale toediening.

PROSCAR kan alleen toegediend worden of in combinatie met de alfa-blokker, doxazosine (zie 5.1 *Farmacodynamische eigenschappen*).

Alhoewel een snelle verbetering waargenomen zou kunnen worden, kan een proefbehandeling van minstens 6 maanden nodig zijn alvorens te kunnen oordelen over het therapeutisch voordeel. Wanneer geen klinische verbetering waargenomen werd na een behandeling van 1 jaar, dient de patiënt opnieuw geëvalueerd te worden vooraleer te beslissen over het stopzetten of het voortzetten van de behandeling.

4.3 Contra-indicaties

PROSCAR is niet geïndiceerd bij vrouwen en kinderen.

PROSCAR is gecontra-indiceerd in de volgende gevallen:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap – Bij vrouwen die zwanger zijn of zwanger kunnen worden (zie rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding, Blootstelling aan finasteride – Risico voor mannelijke foetussen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Patiënten met een groot urineresiduvolume en/of een ernstig verminderde urinestroom moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op obstructieve uropathie. De mogelijkheid van een operatie moet overwogen worden.

Effecten op de PSA-spiegel en op de detectie van prostaatkanker

Er werd tot op heden nog geen klinisch positief effect aangetoond bij patiënten met prostaatkanker die met PROSCAR behandeld worden. Patiënten met BPH en met hoge PSA-spiegels van het prostaatspecifieke antigeen (PSA) werden gevolgd in gecontroleerde klinische studies met regelmatige PSA-bepalingen en prostaatbiopsies. In deze BPH studies leek PROSCAR de frequentie van prostaatkanker detectie niet te veranderen. De incidentie van prostaatkanker was niet significant verschillend bij de patiënten behandeld met PROSCAR in vergelijking met de placebogroep.

Het wordt aanbevolen om rectaal toucher en ander onderzoek op prostaatkanker uit te voeren vóór instelling van de behandeling met PROSCAR en daarna periodiek. Het PSA wordt ook gebruikt voor de detectie van prostaatacarcinoom. Over het algemeen zal een PSA-waarde > 10 ng/ml (Hybritech) aanzetten tot andere onderzoeken en tot het overwegen van een biopsie; wanneer de PSA-waarde tussen 4 en 10 ng/ml ligt, worden bijkomende onderzoeken aanbevolen. Er bestaat een aanzienlijke overlapping van de PSA-waarden bij mannen met en zonder prostaatkanker. Dus, bij mannen met BPH met of zonder behandeling met finasteride, sluit een PSA-waarde binnen de normale referentiewaarden een prostaatkanker niet uit. Een uitgangswaarde van PSA < 4 ng/ml sluit prostaatkanker niet uit.

PROSCAR veroorzaakt een verlaging van de serum PSA-concentraties van ongeveer 50% bij patiënten met BPH, zelfs indien een prostaatkanker aanwezig is (zie “Interacties met laboratoriumresultaten”). Deze vermindering van de serum PSA-gehalten bij patiënten met BPH

behandeld met PROSCAR moet in overweging genomen worden bij de evaluatie van de PSA-waarden en sluit een gelijktijdige prostaat­kanker niet uit. Deze vermindering is voorspelbaar over heel het interval van de PSA-waarden, alhoewel ze kan variëren bij de individuele patiënt. Analyse van de PSA-gegevens van meer dan 3000 patiënten in de 4 jaar durende, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde PLESS-studie, heeft bevestigd dat bij de typische patiënt die gedurende 6 maanden of meer met PROSCAR behandeld werd, de PSA waarden verdubbeld moeten worden om deze te kunnen vergelijken met de normale waarden bij onbehandelde mannen. Door deze aanpassing blijven de sensib­iliteit en de specificiteit van de PSA-bepaling en het vermogen om prostaat­kanker te detecteren, behouden.

Elke aanhoudende verhoging van PSA-spiegels bij patiënten die met finasteride behandeld worden, dient zorgvuldig te worden geëvalueerd waaronder ook de mogelijkheid van een slechte therapietrouw.

Het percentage vrij PSA (verhouding vrij op totaal PSA) wordt niet significant verlaagd door PROSCAR. De verhouding vrij op totaal PSA blijft constant, zelfs onder invloed van PROSCAR. Wanneer het percentage vrij PSA wordt gebruikt als parameter om prostaat­kanker te detecteren, hoeft de waarde niet aangepast te worden.

Interacties met laboratoriumresultaten

Effect op de PSA-waarden

De concentratie van PSA in het serum is gecorreleerd met de leeftijd van de patiënt en het volume van de prostaat; het volume van de prostaat is gecorreleerd met de leeftijd van de patiënt. Bij de evaluatie van de laboratoriumresultaten van PSA, moet het feit dat de PSA-waarden dalen bij patiënten die behandeld worden met PROSCAR in overweging genomen worden. Bij de meeste patiënten wordt in de eerste maanden van de behandeling een snelle daling van het PSA gezien, waarna de PSA-spiegels stabiliseren tot een nieuwe waarde die ongeveer de helft is van de waarde vóór de behandeling. Bijgevolg, moeten de PSA-waarden bij de typische patiënt welke gedurende 6 maanden of langer met PROSCAR behandeld is, verdubbeld worden om ze te kunnen vergelijken met de normale waarden bij de niet behandelde mannen. (zie rubriek 4.4 *Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, effecten op de PSA-spiegel en op de 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.

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.

Leverinsufficiëntie

Het effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van finasteride is niet bestudeerd.

Pediatri­sche patiënten

PROSCAR is niet aangewezen voor gebruik bij kinderen. De veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld bij kinderen.

Lactose-intolerantie

De tablet van PROSCAR bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, 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 werden geen geneesmiddelinteracties van klinisch belang aangetoond. Finasteride wordt voornamelijk via het cytochroom P450 3A4 enzymstelsel gemetaboliseerd, zonder dit laatste te beïnvloeden. Hoewel het risico dat finasteride de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen beïnvloed klein geacht wordt, is het waarschijnlijk dat remmers en induceerders van het cytochroom P450 3A4 de plasmaconcentratie van finasteride zullen wijzigen. Op basis van de vastgestelde veiligheidsmarges zal een verhoging door gelijktijdig gebruik van dergelijke remmers echter geen klinisch gevolg hebben.

Bestanddelen die bij de mens uitgetest werden zijn propranolol, digoxine, glibenclamide, warfarine, theophylline en phénazone en geen enkele klinisch significante interactie werd gevonden.

De resultaten voor de PSA-serumconcentratie moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd (zie rubriek 4.4).

Andere gelijktijdige behandelingen

Alhoewel geen specifieke interactiestudies uitgevoerd werden, werd PROSCAR in klinische studies gelijktijdig gebruikt met angiotensine-conversie-enzym-inhibitoren, paracetamol, acetylsalicylzuur, alfa-blokkers, bèta-blokkers, calciumantagonisten, nitraatderivaten, diuretica, H₂-antagonisten, HMG-CoA reductase inhibitoren, niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDS), quinolones en benzodiazepines, zonder evidentie voor klinisch significante ongewenste interacties.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

PROSCAR is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen of vrouwen die eventueel zwanger zouden kunnen zijn (zie rubriek 4.3.).

Omdat 5 α -reductaseremmers de omzetting van testosteron in dihydrotestosteron kunnen remmen, kunnen deze geneesmiddelen, waaronder finasteride, afwijkingen in de uitwendige geslachtsorganen van een mannelijke foetus veroorzaken wanneer ze aan een zwangere vrouw worden toegediend (zie rubriek 5.3).

Blootstelling aan finasteride – Risico voor mannelijke foetussen

Vrouwen die (mogelijk) zwanger zijn, mogen geen fijngemaakte of gebroken PROSCAR tabletten aanraken wegens de mogelijkheid van absorptie van finasteride en het daaruit voortvloeiende potentiële risico voor mannelijke foetussen (zie rubriek 6.6). PROSCAR tabletten zijn filmomhuld, waardoor contact met het werkzame bestanddeel bij normaal gebruik wordt voorkomen, op voorwaarde dat de tabletten niet worden fijngemaakt of gebroken.

Er zijn kleine hoeveelheden finasteride aangetroffen in het sperma van patiënten die 5 mg finasteride per dag kregen. Het is niet bekend of een mannelijke foetus een nadelige invloed ondervindt als de moeder wordt blootgesteld aan het sperma van een patiënt die met finasteride wordt behandeld. Als de partner van de patiënt (mogelijk) zwanger is, wordt aan de patiënt aangeraden zijn partner zo min mogelijk bloot te stellen aan zijn sperma.

Borstvoeding

PROSCAR is niet aangewezen bij zwangere vrouwen. Het is niet bekend of finasteride uitgescheiden wordt in de moedermelk.

Vruchtbaarheid

Behandeling met PROSCAR gedurende 24 weken ter evaluatie van de parameters van het sperma bij gezonde mannelijke vrijwilligers, heeft geen enkel klinisch relevant effect aangetoond op de concentratie, de beweeglijkheid, de morfologie of de pH van de zaadcellen.

Er werd een mediane vermindering in het ejaculaatvolume van 0,6 ml waargenomen, met een gelijktijdige afname van het totale aantal zaadcellen per ejaculaat. Deze parameters bleven binnen de normale waarden en bleken omkeerbaar na stopzetting van de behandeling.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens bekend waaruit blijkt dat PROSCAR de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloedt.

4.8 Bijwerkingen

a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen zijn impotentie en een verminderd libido. Deze bijwerkingen treden vroeg bij het begin van de behandeling op en verdwijnen bij de meeste patiënten wanneer de behandeling wordt voortgezet.

b) Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen die tijdens de klinische studies en/of in de post-marketing periode zijn gerapporteerd, worden in onderstaande tabel weergegeven:

De frequentie van de bijwerkingen is als volgt bepaald:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$); Soms ($\geq 1/1000$ tot $<1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $<1/1000$); Zeer zelden ($<1/10.000$); Onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De frequentie van de bijwerkingen die in de post-marketing periode zijn gerapporteerd, kan niet bepaald worden omdat deze spontaan werden gemeld.

Systeem- of orgaanklasse	Frequentie: bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Onbekend</i> : overgevoeligheidsreacties, zoals huida eruptie, jeuk, urticaria, angio-oedeem (met o.a. zwelling van de lippen, tong, keel en het gezicht).
Psychische stoornissen	<i>Vaak</i> : verminderd libido <i>Onbekend</i> : verminderd libido dat kan aanhouden na stopzetting van de behandeling, depressie, angst
Hartaandoeningen	<i>Onbekend</i> : palpitaties
Lever- en galaandoeningen	<i>Onbekend</i> : verhoogde leverenzymwaarden
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Soms</i> : huiduitslag <i>Onbekend</i> : pruritus, urticaria
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<i>Vaak</i> : impotentie <i>Soms</i> : ejaculatiestoornis, gevoelige borsten, borstvergroting <i>Onbekend</i> : pijn in de testes, hematospermie, seksuele functiestoornissen (erectie- en ejaculatiestoornissen) die kunnen aanhouden na stopzetting van de behandeling; mannelijke onvruchtbaarheid en/of verminderde

	spermakwaliteit. Er is een normalisatie of verbetering van de zaadkwaliteit gemeld na beëindiging van de inname van finasteride.
Onderzoeken	<i>Vaak:</i> verminderd ejaculaatvolume

Daarnaast is tijdens de klinische studies en in de post-marketing periode borstkanker bij mannen vastgesteld (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik paragraaf Borstkanker bij mannen).

c) Beschrijving van bijwerkingen

MTOPS-studie (Medical Therapy of Prostate Symptoms)

In de MTOPS-studie werden finasteride 5 mg per dag (n=768), doxazosine 4 of 8 mg per dag (n=756), combinatietherapie van finasteride 5 mg per dag en doxazosine 4 of 8 mg per dag (n=786), en placebo (n=737) met elkaar vergeleken. In deze studie was het veiligheids- en tolerantieprofiel van de combinatietherapie in het algemeen gelijk aan de profielen van de individuele geneesmiddelen. De incidentie van ejaculatiestoornissen bij patiënten die een combinatietherapie kregen, was vergelijkbaar met de som van de incidenties van deze bijwerking voor de twee monotherapieën.

Andere langetermijngegevens

Er vond een 7 jaar durende placebogecontroleerde studie plaats waaraan 18.882 gezonde mannen deelnamen. Van 9060 van hen waren naaldbiopsiegegevens van de prostaat beschikbaar voor analyse. Bij 803 (18,4%) mannen die PROSCAR kregen en bij 1147 (24,4%) mannen die placebo kregen werd prostaatkanker ontdekt. In de groep met PROSCAR hadden 280 mannen (6,4%) prostaatkanker, met een Gleason-score van 7-10, bepaald met naaldbiopsie, versus 237 mannen (5,1%) in de placebogroep.

Aanvullende analyses suggereren dat de verhoging van de incidentie van hooggradige prostaatkanker in de groep met PROSCAR verklaard kan worden door een detectieverstoring wegens het effect van PROSCAR op het prostaatvolume. Van het totale aantal gevallen van prostaatkanker in deze studie werd ongeveer 98% geïnclassificeerd als intracapsulair (klinisch stadium T1 of T2) bij de diagnose. De klinische relevantie van de gegevens over de kankers met een Gleason-score van 7-10 is onbekend. PROSCAR is niet goedgekeurd ter vermindering van het risico op het krijgen van prostaatkanker.

Borstkanker

In het 4 tot 6 jaar durend placebo-gecontroleerd, comparator-gecontroleerd klinisch onderzoek MTOPS bij 3.047 mannen werden 4 gevallen van borstkanker waargenomen bij mannen die met finasteride behandeld werden, tegen geen enkel geval bij mannen die niet met finasteride behandeld werden. In het vier jaar durend placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek PLESS bij 3.040 mannen werden 2 gevallen van borstkanker waargenomen bij de mannen die werden behandeld met placebo, tegen geen enkel geval bij mannen die werden behandeld met finasteride.

In een 7 jaar durend, placebo-gecontroleerd onderzoek PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial [onderzoek ter preventie van prostaatkanker]) bij 18.882 mannen werd 1 geval van borstkanker bij mannen waargenomen die met finasteride behandeld werden, en 1 geval van borstkanker werd gemeld bij mannen die behandeld werden met placebo. Gevallen van mannelijke borstkanker werden gemeld bij behandeling door finasteride na het in de handel brengen van het geneesmiddel. Het verband tussen het langdurig gebruik van finasteride en de ontwikkeling van tumoren in de borst bij de man is nog niet bekend.

Ervaring na het in de handel brengen:

De volgende bijkomende bijwerkingen zijn na het op de markt brengen gemeld tijdens behandelingen door PROSCAR en/of finasteride bij lage doses. Omdat deze bijwerkingen op een vrijwillige basis in een populatie van onbepaalde omvang werden gemeld, is het niet altijd mogelijk om hun frequentie op een betrouwbare manier in te schatten of een oorzakelijk verband met de blootstelling aan het geneesmiddel vast te stellen.

Aandoeningen van het immuunsysteem

Psychiatrische stoornissen: depressie

Aandoeningen van voortplantingsorganen en borst: erectiestoornissen die aanhouden na beëindiging van de behandeling; mannelijke onvruchtbaarheid en/of slechte kwaliteit van het zaad. Normalisatie of verbetering van de zaadkwaliteit is gemeld nadat is gestopt met de behandeling met finasteride.

Laboratoriumtestresultaten

Wanneer de PSA-waarde in een laboratorium wordt bepaald, moet er rekening mee gehouden worden dat deze verlaagd is bij patiënten die met PROSCAR behandeld worden (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Pediatrische patiënten

PROSCAR is gecontra-indiceerd bij kinderen.

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 het nationale meldsysteem: **voor België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou. Website: www.fagg.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Patiënten kregen eenmalige doses PROSCAR tot 400 mg en herhaalde doses PROSCAR tot 80 mg/dag toegediend gedurende 3 maanden zonder ongewenste effecten. Er bestaan geen specifieke therapeutische aanbevelingen bij overdosering met PROSCAR.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: testosteron-5-alfa-reductaseremmers, ATC-code: G04CB01

Werkingsmechanisme

PROSCAR (finasteride, MSD), een synthetische 4-azasteroid component, is een specifieke inhibitor van het 5-alfa-reductase type II, een intracellulair enzym dat testosteron metaboliseert tot het krachtiger androgeen dihydrotestosteron (DHT).

De ontwikkeling en de vergroting van het volume van de prostaatklier en bijgevolg de benigne prostaathyperplasie (BPH) zijn afhankelijk van de omzetting van testosteron naar dihydrotestosteron in de prostaat. PROSCAR reduceert efficiënt het circulerend en het intra-prostaatgehalte van DHT. Finasteride heeft geen enkele affiniteit voor de androgeenreceptoren.

Farmacodynamische effecten

Een éénmalige dosis van 5 mg finasteride veroorzaakte een snelle daling van de serumconcentratie van DHT, waarbij het maximaal effect waargenomen werd na 8 uren. Hoewel de plasmaconcentraties van finasteride variëren in de loop van 24 uren, blijven de serumconcentraties van DHT constant in de loop van dezelfde periode, hetgeen aantoont dat er geen directe correlatie is tussen de plasmaconcentratie van het geneesmiddel en de serumconcentratie van DHT.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In dubbel blind gecontroleerde klinische studies gedurende een periode van 12 maanden en in de 5-jarige open extensie van deze studies, waarbij de patiënten behandeld werden met 5 mg finasteride per

dag, ging de daling van de DHT-spiegel gepaard met een merkbare regressie van het prostaatvolume, een verhoging van de maximale urineflow en een vermindering van het geheel van de symptomen met inbegrip van de obstructieve symptomen. Vergeleken met de beginwaarden, vertoonden de patiënten een verbetering wat betreft de 3 belangrijkste doeltreffendheidsparameters bij de eerste controle - na 3 maanden voor het prostaatvolume en na 2 weken voor de urineflow en de symptomen. Na 3 maanden werd een statistisch significant verschil t.o.v. placebo waargenomen wat betreft de afname van het prostaatvolume en de PSA-spiegels (Prostaat Specifiek Antigen). In vergelijking met placebo werden ook statistisch significante verschillen waargenomen vanaf de 4^{de} maand voor wat betreft de maximale urineflow en vanaf de 7^{de} maand voor wat betreft een verbetering in de scores van zowel het geheel der symptomen als van de obstructieve symptomen. Deze controle van de benigne prostaat hyperplasie is behouden gebleven over het verloop van de 5 jaar van de follow-up.

In PLESS (PROSCAR Long-Term Efficacy and Safety Study), een studie over de efficaciteit en de veiligheid van PROSCAR op lange termijn, werd het effect van een behandeling met PROSCAR op met BPH-gerelateerde urologische complicaties (chirurgische ingreep (bv.transurethrale resectie van de prostaat en prostatectomie) of urineretentie die catheterisatie vereist) gedurende 4 jaar geëvalueerd bij 3016 patiënten met matige tot ernstige symptomen van BPH. In deze dubbel-blinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde multicentrische studie, verminderde een behandeling met PROSCAR het risico op het geheel van urologische complicaties met 51% en werd ook geassocieerd met een waargenomen en behouden volumevermindering van de prostaat, een behouden verhoging van de maximale urineflow, alsook een verbetering van de symptomen.

Bij patiënten die gedurende 3 maanden behandeld werden, nam het prostaatvolume terug toe tot ongeveer het beginvolume ongeveer 3 maanden na stopzetting van de behandeling.

Zoals andere androgeen-gemedieerde processen, is benigne prostaat hyperplasie (BPH) een traag evoluerende pathologie, waardoor een regressie in het klinisch beeld van BPH een behandeling van verschillende maanden kan vereisen.

Medische behandeling van benigne prostaathyperplasie (BPH)

De studie MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms) duurde 4 à 6 jaar en werd uitgevoerd bij 3.047 mannen met een symptomatische BPH, die gerandomiseerd werden om 5 mg finasteride per dag te krijgen, 4 of 8 mg doxazosine per dag (geleidelijke verhoging van de dosering van 1 mg tot 4 of 8 mg over een periode van 3 weken), de combinatie van 5 mg finasteride per dag en 4 of 8 mg doxazosine per dag (geleidelijke verhoging van de dosering van 1 mg tot 4 of 8 mg over een periode van 3 weken), of een placebo. Het voornaamste eindpunt van de studie was de tijdsduur tot de klinische progressie van de BPH, gedefinieerd als een verhoging ≥ 4 punten in vergelijking met de basiswaarde van de symptomatische score, acute urineretentie, nierinsufficiëntie gekoppeld aan BPH, recidiverende of ernstige urine-infecties, of incontinentie. De behandeling met finasteride, doxazosine of de combinatie leidde tot een significante daling van het risico op klinische progressie van de BPH met respectievelijk 34, 39 en 67%, in vergelijking met placebo. De meeste voorvallen (274 op 351) die bijdroegen tot de progressie van de BPH, gingen gepaard met een stijging ≥ 4 punten van de symptomatische score ; het risico op stijging van de symptomatische score werd verminderd met respectievelijk 30, 46 en 64% in de groepen finasteride, doxazosine en de combinatie in vergelijking met placebo. 41 van de 351 voorvallen die bijdroegen tot de progressie van de BPH, waren acute urineretenties; het risico om acute urineretenties te ontwikkelen werd respectievelijk verminderd met 67, 31 en 79% in de groepen finasteride, doxazosine en de combinatie in vergelijking met placebo. Enkel de groepen finasteride en de combinatie waren significant verschillend van de placebogroep.

Andere gegevens op lange termijn

In een placebogecontroleerde studie die 7 jaar duurde, uitgevoerd bij 18.882 gezonde mannen waarvan er 9.060 een prostaatnaaldbiopsie ondergingen, werd prostaatkanker vastgesteld bij 803 mannen (18,4%) die PROSCAR kregen en bij 1.147 mannen (24,4%) die een placebo kregen ($p < 0,001$). In de groep PROSCAR hadden 280 mannen (6,4%) een prostaatkanker met een Gleasonscore

van 7-10, vastgesteld door een naaldbiopsie, versus 237 mannen (5,1%) in de placebogroep ($p = 0,005$). Ongeveer 98% van het totaal aantal gevallen van prostaatkanker dat in het onderzoek gediagnosticeerd werd, werd geïnclassificeerd als intracapsulair (stadium T1 of T2). Het verband tussen het langdurig gebruik van PROSCAR en de tumoren met Gleasonscores 7-10 is niet bekend.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Vergeleken met een intraveneuze referentiedosis, is de biologische beschikbaarheid van oraal toegediend finasteride ongeveer 80%. De biologische beschikbaarheid wordt niet beïnvloed door de inname van voedsel. Maximale plasmaconcentraties van finasteride worden ongeveer 2 uren na toediening bereikt en de absorptie is volledig na 6 tot 8 uren.

Distributie

De eiwitverbinding bedraagt ongeveer 93%. Het distributievolume van finasteride is ongeveer 76 liter. Uit een onderzoek met meermalige toediening blijkt dat er een trage accumulatie plaatsvindt van kleine hoeveelheden finasteride na verloop van tijd. Na dagelijkse toediening van 5 mg/dag, was de dalplasmaconcentratie van finasteride 8-10 ng/ml en bleef deze in de loop der tijd stabiel. Finasteride is teruggevonden in het sperma van mannen die een dosis van 5 mg PROSCAR per dag kregen. De hoeveelheid finasteride in het sperma was 50 tot 100 keer lager dan de dosis finasteride (5 µg) die geen enkel effect had op het gehalte circulerend DHT bij de volwassen man.

Biotransformatie

Er werden twee metabolieten van finasteride geïdentificeerd, die slechts een klein deel van de 5-alfa-reductase-activiteit van type II van finasteride hebben.

Eliminatie

Na toediening van een orale dosis ^{14}C -finasteride werd 39% van de dosis uitgescheiden in de urine onder de vorm van metabolieten (er werd praktisch geen ongemetaboliseerd finasteride uitgescheiden in de urine) en 57% van de dosis werd uitgescheiden in de faeces. De plasmaklaring is ongeveer 165 ml/min.

Het eliminatiegehalte van finasteride is enigszins verlaagd bij oudere personen. Bij het ouder worden, verlengt de halfwaardetijd die ongeveer 6 uren bedraagt bij mannen van 18-60 jaar tot 8 uren bij mannen boven de 70 jaar. Deze bevinding heeft geen klinische gevolgen en er is dus geen dosisaanpassing nodig.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie met een creatinineklaring tussen 9 en 55 ml/min, verschilde de biologische beschikbaarheid van ^{14}C -finasteride en de plasmaproteïnenbinding niet van gezonde vrijwilligers. Een deel van de metabolieten die normaal renaal uitgescheiden worden, werden in de faeces uitgescheiden. Bijgevolg lijkt de faecale excretie evenredig te verhogen met de vermindering in de urinaire excretie van de metabolieten. Er is geen dosisaanpassing nodig bij niet-gedialyseerde patiënten met nierinsufficiëntie.

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.

Onderzoek op het gebied van reproductietoxiciteit bij mannelijke ratten laat het volgende zien: verminderd gewicht van de prostaat en zaadblaasjes, verminderde afscheiding door de accessoire genitale klieren en een verminderde vruchtbaarheidsindex (veroorzaakt door het primaire farmacologische effect van finasteride). De klinische relevantie van deze gegevens is nog onduidelijk.

Zoals ook bij andere 5-alfa-reductaseremmers werd vervrouwelijking van de mannelijke ratfoetussen waargenomen bij toediening van finasteride gedurende de dracht. Intraveneuze toediening van finasteride aan drachtige resusapen in doseringen tot zelfs > 800 ng/dag gedurende de periode van embryonale en foetale ontwikkeling gaf geen afwijkingen bij mannelijke foetussen. Deze dosering is ongeveer 60-120 maal hoger dan de geschatte hoeveelheid in het sperma van een man die 5 mg finasteride heeft gebruikt en waaraan een vrouw via het sperma zou kunnen worden blootgesteld. Ter bevestiging van de relevantie van het resusmodel voor de ontwikkeling van de menselijke foetus, resulteerde de orale toediening van finasteride 2 mg/kg/dag (de systemische blootstelling (AUC) van apen is iets (3x) groter dan die van mannen die 5 mg finasteride gebruikten, of ongeveer 1 - 2 miljoen maal de geschatte hoeveelheid finasteride in sperma) aan drachtige apen in afwijkingen van de uitwendige geslachtsorganen bij mannelijke foetussen. Er werden geen andere afwijkingen waargenomen bij de mannelijke foetussen en bij vrouwelijke foetussen werden, bij willekeurige dosissen, geen afwijkingen gevonden die aan finasteride te wijten zouden zijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose - gepregelatineerd maïszetmeel - natriumcarboxymethylzetmeel – geel ijzeroxide (E172) - natriumdocusaat - microkristallijne cellulose - magnesiumstearaat - hypromellose - hydroxypropylcellulose - titaandioxide (E171)- talk – indigotine (E132).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15 - 25° C) en beschermen tegen directe blootstelling aan licht om de mogelijkheid te minimaliseren dat de tablet na verloop van tijd zou verbleken.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tabletten met 5 mg finasteride, MSD ; verpakkingen van 28 tabletten, oraal gebruik.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vrouwen die (mogelijk) zwanger zijn, mogen geen gebroken finasteridetabletten aanraken (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

Organon Belgium
Handelsstraat 31/Rue du Commerce 31
B-1000 Brussel/Bruxelles/Brüssel
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

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

BE160124

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25.01.1993

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 01/2021

