

### **1.3.1.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Finasteride Accord 5 mg Filmomhulde Tabletten

#### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Eén filmomhulde tablet bevat 5 mg finasteride

Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat (90,95 mg)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

#### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Blauwe, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk 'F5' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

#### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

##### **4.1 Therapeutische indicatie**

Finasteride Accord 5 mg filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling en controle van benigne prostaathyperplasie (BPH), met als doel:

- regressie van de vergrote prostaat, verbetering van de urinestroom en verbetering van de symptomen die met BPH geassocieerd worden.
- vermindering van de incidentie van acute urineretentie en de noodzaak van een chirurgische ingreep, inclusief transurethrale resectie van de prostaat (TURP) en prostatectomie.

Finasteride Accord 5 mg filmomhulde tabletten dienen te worden toegediend aan patiënten met een vergrote prostaat (prostaatvolume boven ca. 40 ml).

##### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Alleen voor oraal gebruik.

De aanbevolen dosering is één tablet van 5 mg per dag met of zonder voedsel. De tablet dient in z'n geheel ingenomen te worden en mag niet gedeeld of fijngemaakt worden (zie rubriek 6.6). Ondanks het feit dat verbetering binnen afzienbare tijd waargenomen kan worden, kan het nodig zijn gedurende 6

maanden te behandelen om objectief te kunnen beoordelen of een bevredigende reactie op de behandeling is bereikt.

#### *Dosering bij ouderen*

Aanpassing van de dosering is niet nodig, hoewel farmacokinetisch onderzoek heeft aangetoond dat de eliminatiesnelheid van finasteride bij patiënten ouder dan 70 jaar enigszins is verlaagd.

#### *Dosering bij een leverinsufficiëntie*

Het effect van een leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van finasteride is niet onderzocht (zie rubriek 4.4).

#### *Dosering bij een nierinsufficiëntie*

Aanpassing van de dosering is niet nodig bij patiënten met een wisselende mate van nierinsufficiëntie (tot een creatinineklaring van slechts 9 ml/min), aangezien bij farmacokinetisch onderzoek niet is gebleken dat een nierinsufficiëntie invloed had op de eliminatie van finasteride. Finasteride is niet onderzocht bij patiënten die hemodialyse ondergaan.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gecontraïndiceerd bij vrouwen en kinderen (zie rubriek 4.4, 4.6 en 6.6).

Zwangerschap – Gebruik bij vrouwen die zwanger zijn of mogelijk zwanger zijn (zie rubriek 4.6 ‘Zwangerschap en borstvoeding’; Blootstelling aan finasteride – risico voor de mannelijke foetus).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### *Algemeen:*

- patiënten met een groot urineresidu en/of ernstig verminderde urineflow moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op obstructieve uropathie.
- voor patiënten die met finasteride worden behandeld dient een urologisch consult te worden overwogen.
- obstructie als gevolg van een drielobbig groeipatroon van de prostaat dient uitgesloten te worden voordat met de behandeling van finasteride begonnen wordt.
- er is geen ervaring in patiënten met leverinsufficiëntie. Omdat finasteride gemetaboliseerd wordt in de lever, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een leverinsufficiëntie, aangezien de plasmaconcentraties van finasteride bij hen verhoogd kunnen zijn (zie rubriek 5.2).
- Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke afwijkingen van galactose tolerantie, personen met Lapp-lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen deze medicatie niet te gebruiken.
- Om complicaties ten gevolge van obstructies te voorkomen, is het belangrijk dat patiënten met een groot urineresidu en/of sterk verminderde urinestroom

zorgvuldig worden gecontroleerd. De mogelijkheid van een chirurgische ingreep moet een optie zijn.

*Invloed op het prostaatspecifieke antigeen (PSA) en de detectie van prostaatkanker:*

Het klinische voordeel van de behandeling met finasteride is tot nu toe niet aangetoond bij patiënten met prostaatkanker. In gecontroleerde klinische studies werden patiënten met BPH en verhoogd prostaatspecifiek antigeen (PSA) door middel van seriële PSA-metingen en prostaatbiopsies gemonitord. Tijdens deze BPH-studies bleek finasteride het detectiepercentage van prostaatkanker niet te veranderen en verschilde de totale incidentie van prostaatkanker niet significant tussen patiënten die finasteride of placebo kregen toegediend.

Voordat met de finasteride behandeling wordt begonnen dient digitaal rectaal onderzoek en zo nodig een bepaling van het prostaatspecifieke antigeen (PSA) in het serum te worden uitgevoerd; dit onderzoek dient tijdens de behandeling periodiek herhaald te worden om prostaatkanker uit te sluiten. De serum PSA-waarde wordt ook gebruikt voor de detectie van prostaatkanker. Over het algemeen moet bij een PSA-uitgangswaarde  $> 10$  ng/ml (Hybritech) verder onderzoek worden verricht en een biopsie worden overwogen; bij PSA-waarden van 4-10 ng/ml wordt verder onderzoek geadviseerd. Er is een aanzienlijke overlapping van de PSA-waarden bij mannen met en zonder prostaatkanker. Daarom kan prostaatkanker niet worden uitgesloten bij mannen met BPH wanneer hun PSA binnen de normale referentiewaarden ligt, ongeacht of ze met finasteride behandeld worden.

Een PSA-uitgangswaarde  $< 4$  ng/ml sluit prostaatkanker niet uit.

Finasteride verlaagt de PSA-concentraties in het serum met ongeveer 50% bij patiënten met BPH, zelfs bij aanwezigheid van prostaatkanker. Met deze verlaging van de PSA-concentraties bij patiënten met BPH die finasteride gebruiken dient rekening gehouden te worden bij het beoordelen van het PSA, en een gelijktijdig prostaatkanker kan niet worden uitgesloten. De afname is voorspelbaar bij alle PSA-waarden, hoewel deze per persoon kan verschillen. Bij patiënten die zes maanden of langer met finasteride behandeld zijn moeten de PSA-waarden verdubbeld worden om ze te kunnen vergelijken met de normale range bij onbehandelde mannen. Door deze aanpassing blijft de beoordeling van PSA nauwkeurig en specifiek en kan prostaatkanker opgespoord worden.

Een blijvende verhoging van PSA-concentraties bij patiënten die finasteride gebruiken moet zorgvuldig beoordeeld worden, waarbij ook de therapietrouw in aanmerking genomen moet worden.

Het percentage vrij PSA (verhouding vrij tot totaal PSA) neemt niet significant af door finasteride en blijft zelfs onder invloed van finasteride constant.

Als het percentage vrij PSA gebruikt wordt voor het opsporen van prostaatkanker is aanpassing niet nodig.

Vrouwen die zwanger zijn of zwanger kunnen worden mogen fijngemaakte of gebroken finasteridetabletten niet aanraken vanwege de mogelijke absorptie van finasteride en het daaruit voortvloeiende risico voor een mannelijke foetus. Finasteridetabletten zijn filmomhuld, zodat men niet in aanraking kan komen met het actieve bestanddeel, mits de tabletten niet gebroken of fijngemaakt zijn (zie rubriek 4.6 en 6.6).

#### *Interacties met geneesmiddelen/laboratoriumtests*

##### *Effecten op PSA-waarden*

De PSA-concentratie in het serum hangt samen met de leeftijd van de patiënt en het prostaatvolume, het prostaatvolume hangt samen met de leeftijd van de patiënt. Bij het evalueren van PSA-waarden moet rekening worden gehouden met het feit dat de PSA-waarden kunnen dalen bij patiënten die worden behandeld met finasteride. Bij de meeste patiënten wordt binnen de eerste maand van de behandeling een snelle daling in PSA-waarden gezien, waarna de PSA-waarden zich stabiliseren op een nieuwe uitgangswaarde. De uitgangswaarde na de behandeling is ongeveer de helft van die vóór de behandeling. Daarom moeten bij de gemiddelde patiënt die 6 maanden of langer met finasteride is behandeld, de PSA-waarden worden verdubbeld om deze te vergelijken met de normale waarden in onbehandelde mannen. Zie voor de klinische interpretatie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik; Invloed op het prostaatspecifieke antigeen (PSA) en de detectie van prostaatkanker'.

##### *Borstkanker bij mannen*

Bij mannen die finasteride 5 mg gebruiken tijdens het klinisch onderzoek en in de postmarketing periode is borstkanker gerapporteerd. Artsen moeten hun patiënten instrueren om elke verandering in hun borstweefsel, zoals knobbeltjes, pijn, gynaecomastia of afscheiding uit de tepel direct door geven.

##### *Gebruik bij pediatrische patiënten*

Finasteride is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen.

De veiligheid en werkzaamheid is niet vastgesteld bij kinderen.

##### *Lactose*

De tablet bevat lactosemonohydraat. Patiënten met een van de volgende genetisch bepaalde deficiënties mogen dit middel niet gebruiken: Galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

##### *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.

##### *Natrium*

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per doseringseenheid en is dus in wezen ‘natriumvrij’.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen klinisch belangrijke interacties met andere geneesmiddelen geïdentificeerd. Het is gebleken dat finasteride het cytochroom P450-enzymstelsel niet in belangrijke mate beïnvloedt.

Hoewel het risico dat finasteride de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen beïnvloedt klein wordt geacht, is het waarschijnlijk dat remmers en inductoren van cytochroom-P450 3A4 de plasmaconcentratie van finasteride beïnvloeden. Gegeven de vastgestelde veiligheidsmarges is het echter onwaarschijnlijk dat een toename door gelijktijdig gebruik van zulke remmers van klinische betekenis zal zijn.

De volgende geneesmiddelen die onderzocht zijn op interacties in de mens en waarbij geen klinisch significante interacties waargenomen zijn, zijn: propranolol, digoxine, glibenclamide, warfarine, theofylline, fenazon en antipyrine. Er zijn geen klinisch belangrijke interacties waargenomen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Zwangerschap: Finasteride is niet geïndiceerd bij vrouwen die zwanger of mogelijk zwanger zijn (zie rubriek 4.3, contra-indicaties).

Omdat type II 5 $\alpha$ -reductase remmers de omzetting van testosteron in dihydrotestosteron kunnen remmen, kunnen deze geneesmiddelen, waaronder ook finasteride, afwijkingen in de externe genitaliën van de mannelijke foetus veroorzaken als het middel aan een zwangere vrouw wordt.

##### *Blootstelling aan finasteride – risico voor de mannelijke foetus*

Vrouwen mogen fijngemaakte of gebroken finasteridetabletten niet aanraken als ze zwanger zijn of zwanger zouden kunnen zijn, vanwege de mogelijke absorptie van finasteride en het daaruit voortvloeiende risico voor een mannelijke foetus (zie rubriek 6.6, Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding).

Finasteridetabletten zijn voorzien van een filmlaagje om tijdens normale hantering contact met het actieve bestanddeel te voorkomen, als de tabletten tenminste niet gebroken of verpulverd zijn.

In het sperma van mannen die 5 mg finasteride per dag innemen, zijn kleine hoeveelheden finasteride aangetroffen. Het is niet bekend of er risico's zijn voor een mannelijke foetus als zijn moeder wordt blootgesteld aan het sperma van een patiënt die met finasteride wordt behandeld. Als de partner van een patiënt (mogelijk) zwanger is, wordt de patiënt aangeraden zijn partner zo weinig mogelijk bloot te stellen aan zijn sperma.

*Borstvoeding:* Finasteride 5 mg tabletten zijn niet geïndiceerd bij vrouwen. Het is niet bekend of finasteride in moedermelk bij de mens wordt uitgescheiden.

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

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

#### 4.8 **Bijwerkingen**

De meest voorkomende bijwerkingen zijn impotentie en een verminderd libido. Deze bijwerkingen treden doorgaans aan het begin van de behandeling op, en zijn bij de meeste patiënten van voorbijgaande aard als de behandeling wordt voortgezet.

Bijwerkingen die tijdens klinische studies en/of postmarketing gebruik van finasteride 5 mg en/of finasteride in lagere doseringen zijn waargenomen, staan hieronder in de tabel vermeld op orgaansysteemklasse en frequentie.

De frequentie van de bijwerkingen worden als volgt bepaald:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), onbekend (kan niet geschat worden met de beschikbare gegevens).

De frequentie van bijwerkingen die na introductie op de markt werd gemeld, kan niet worden vastgesteld omdat deze gebaseerd is op spontane meldingen.

<b>Systeem orgaan klasse</b>	<b>Frequentie: bijwerking</b>
Onderzoeken	<i>Vaak:</i> verminderd ejaculatievolume
Hartaandoeningen	<i>Niet bekend:</i> palpitaties
Huid- en onderhuid-aandoeningen	<i>Soms:</i> huiduitslag <i>Niet bekend:</i> pruritus, urticaria
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Niet bekend:</i> overgevoeligheidsreacties waaronder angio-oedeem (zwellings van lippen, tong, keel en gezicht)
Lever- en galaandoeningen	<i>Niet bekend:</i> verhoging van de leverenzymen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<i>Soms:</i> impotentie <i>Soms:</i> ejaculatiestoornissen, gevoeligheid van de borsten, vergroting van de borsten <i>Niet bekend:</i> pijn in de testes, erectiestoornissen die voortduren na stopzetten van de behandeling; onvruchtbaarheid bij mannen en/of slechte kwaliteit van het sperma.
Psychische stoornissen	<i>Vaak:</i> verminderd libido <i>Niet bekend:</i> Afgenomen libido wat voortduurt na stopzetting van de behandeling, depressie, angst.

Bovendien is tijdens klinische onderzoeken en postmarketing gebruik het volgende gemeld: borstkanker bij mannen (zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

#### *Medische therapie van prostaatsymptomen (MTOPS)*

Bij het MTOPS-onderzoek 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. Bij dit onderzoek was het veiligheids- en tolerantieprofiel van de combinatietherapie in het algemeen gelijk aan de profielen van de individuele componenten. De frequentie van het optreden van ejaculatiestoornissen bij patiënten die de combinatietherapie kregen, was vergelijkbaar met de som van het optreden van bijwerkingen van de twee monotherapieën.

#### *Andere gegevens op de lange termijn:*

Er is een placebo-gecontroleerd onderzoek van 7 jaar uitgevoerd, waaraan 18.882 gezonde mannen deelnamen; van 9060 van hen waren gegevens beschikbaar van een prostaatbiopsie. Bij 803 (18,4%) mannen die finasteride 5 mg kregen en bij 1147 (24,4%) mannen die een placebo kregen, werd prostaatkanker ontdekt. In de finasteride 5 mg-groep hadden 280 mannen (6,4%) prostaatkanker met Gleason-scores van 7-10, ontdekt na naaldbiopsie, versus 237 (5,1%) bij de placebogroep. Verdere analyses duiden aan dat de hogere prevalentie van hoge graad prostaatkanker in de finasteride 5 mg-groep kan worden verklaard aan de hand van een verschil in detectie, vanwege het effect van finasteride 5 mg op het prostaatvolume. Van alle gevallen van in dit onderzoek opgespoorde prostaatkanker werd ongeveer 98% geclassificeerd als intracapsulair (stadium T1 of T2). De klinische significantie van de Gleason 7-10-gegevens is onbekend.

*Laboratoriumwaarden:* Als de PSA-bepalingen worden geëvalueerd, dient rekening te worden gehouden met het feit dat de PSA-concentraties dalen bij patiënten die met finasteride behandeld worden. (Zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.)

#### 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Patiënten hebben eenmalige doses finasteride tot 400 mg en meermalige doses tot 80 mg per dag gekregen zonder bijwerkingen. Er wordt geen specifieke behandeling geadviseerd bij een overdosis finasteride.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Testosteron-5 $\alpha$ -reductaseremmers

ATC-code: G 04 CB 01

Finasteride is een synthetisch 4-azasteroïde, een specifiek competitieve remmer van het intracellulaire enzym type-II-5 $\alpha$ -reductase. Het enzym zet testosteron om in het krachtiger androgeen dihydrotestosteron (DHT). De prostaatklier en dus ook het hyperplastische prostaatweefsel zijn voor hun normale functioneren en groei afhankelijk van deze omzetting van testosteron in DHT. Bij benigne prostaathyperplasie (BPH) is de vergroting van de prostaat afhankelijk van de omzetting van testosteron in DHT in de prostaat. Finasteride verlaagt zeer effectief het DHT in het bloed en de prostaat. Finasteride heeft geen affiniteit voor de androgeenreceptor.

Klinische onderzoeken laten een snelle verlaging van de DHT-concentraties in het serum van 70% zien, wat leidt tot een afname van het prostaatvolume. Na 3 maanden is de afname van het prostaatvolume ongeveer 20%, en deze afname blijft doorgaan tot na 3 jaar een afname van ongeveer 27% is bereikt. Er treedt een duidelijke afname op in het periurethrale gebied vlak om de urethra heen. Urodynamische metingen hebben ook aangetoond dat er een significante vermindering ontstaat van de activiteit van de detrusor als gevolg van een verminderde obstructie.

Na enkele weken wordt, in vergelijking met het begin van de behandeling, een significante verbetering verkregen van de maximale urinestroom en de symptomen. De verschillen met placebo zijn na resp. 4 en 7 maanden vastgesteld.

Tijdens een 3-jarige follow-up periode bleven alle parameters die betrekking hebben op de werkzaamheid hetzelfde.

Effecten van vier jaar behandelen met finasteride op de incidentie van acute urineretentie, de noodzaak van chirurgisch ingrijpen, de hoeveelheid symptomen en het prostaatvolume:

In klinisch onderzoek bij patiënten met matige tot ernstige symptomen van BPH, een vergrote prostaat bij digitaal rectaal onderzoek en een laag urineresidu, verlaagde finasteride de incidentie van acute urineretentie van 7/100 tot 3/100 gedurende vier jaar, en de noodzaak van chirurgisch ingrijpen (TURP of prostatectomie) van 10/100 tot 5/100. Deze afnames werden in verband gebracht met een verbetering van 2 punten op de QUASI-AUA-symptoomscore (range 0-34), een aanhoudende regressie van het prostaatvolume van ongeveer 20% en een aanhoudende verhoging van de urinestroomsnelheid.



### **Medische therapie van prostaatsymptomen**

Het onderzoek Medische Therapie van Prostaatsymptomen (MTOPS) was een 4 tot 6 jaar durend onderzoek onder 3047 mannen met symptomatische BPH die willekeurig finasteride 5 mg per dag, doxazosine 4 of 8 mg per dag\*, de combinatie van finasteride 5 mg per dag en doxazosine 4 of 8 mg per dag\* of placebo kregen toegediend.

Het primaire eindpunt was de tijd tot klinische progressie van BPH, gedefinieerd als een bewezen stijging ten opzichte van baseline van  $\geq 4$  punten in de symptoomscore, acute urinaire retentie, BPH-gerelateerde nierinsufficiëntie, terugkerende urineweginfecties of urosepsis of incontinentie. Vergeleken met placebo resulteerde de behandeling met finasteride, doxazosine of combinatietherapie in een significante verlaging van het risico van klinische progressie van BPH met respectievelijk 34 ( $p=0,002$ ), 39 ( $p<0,001$ ) en 67% ( $p<0,001$ ).

De meeste gebeurtenissen (274 van de 351) die een progressie van BPH vormden, hielden een bewezen stijging van de symptoomscore van  $\geq 4$  punten in; het risico van progressie van de symptoomscore werd verminderd met 30 (95% BI 6 tot 48%), 46 (95% BI 25 tot 60%) en 64% (95% BI 48 tot 75%) in respectievelijk de finasteride-, doxazosine- en combinatiegroep vergeleken met placebo. Acute urinaire retentie was verantwoordelijk voor 41 van de 351 gebeurtenissen van BPH-progressie; het risico van het ontstaan van acute urinaire retentie werd verminderd met 67% ( $p=0,011$ ), 31 ( $p=0,296$ ) en 79% ( $p=0,001$ ) in respectievelijk de finasteride-, doxazosine- en combinatiegroep vergeleken met placebo. Alleen de finasteride- en combinatietherapiegroep verschilden significant met placebo.

\* Getitreerd van 1 mg tot 4 of 8 mg voorzover verdragen werd gedurende een periode van 3 weken

Bij dit onderzoek was het veiligheids- en tolerantieprofiel van de combinatietherapie in grote lijnen gelijk aan het profiel van elk geneesmiddel afzonderlijk. Bijwerkingen met betrekking tot de orgaanklassen "zenuwstelsel-aandoeningen" en "uro-genitaal systeem" werden echter vaker waargenomen wanneer de twee geneesmiddelen gecombineerd werden gebruikt (zie rubriek 4.8).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### ***Absorptie:***

De orale biologische beschikbaarheid van finasteride is ongeveer 80%. De maximale plasmaconcentraties worden ongeveer 2 uur na inname van het geneesmiddel bereikt, en de absorptie is volledig na 6-8 uur.

### ***Distributie:***

De binding aan plasmaproteïnen is ongeveer 93%.

De plasmaklaring en het distributievolume zijn respectievelijk ongeveer 165ml/min (70-279 ml/min) en 76 l (44-96 l). Bij herhaalde toediening werd accumulatie van kleine hoeveelheden finasteride waargenomen. Na een dagelijkse dosis van 5 mg werd de laagste steady-state concentratie finasteride berekend op 8-10 ng/ml, die met de tijd stabiel blijft.

***Biotransformatie:***

Finasteride wordt in de lever gemetaboliseerd. Finasteride heeft geen significante invloed op het cytochroom P450-enzymstelsel. Er zijn twee metabolieten met geringe 5 $\alpha$ -reductaseremmende effecten geïdentificeerd.

***Eliminatie:***

De gemiddelde plasmahalfwaardetijd is 6 uur (4-12 uur) (bij mannen >70 jaar 8 uur, variërend van 6-15 uur). Na toediening van radioactief gelabeld finasteride werd ongeveer 39% (32-46%) van de gegeven dosis in de urine uitgescheiden als metabolieten. Er wordt praktisch geen onveranderd finasteride in de urine aangetroffen. Ongeveer 57% (51-64%) van de totale dosis wordt in de feces uitgescheiden.

Finasteride kan de bloed-hersenbarrière passeren. Kleine hoeveelheden finasteride zijn teruggevonden in de seminale vloeistof van behandelde personen. Bij 2 onderzoeken met gezonde proefpersonen (n=69) die gedurende 6 tot 24 weken 5 mg finasteride per dag kregen, varieerden de finasterideconcentraties in semen van niet-detecteerbaar (<0,1 ng per ml) tot 10,54 ng per ml. Bij een eerder onderzoek waarbij een minder gevoelige gehaltebepaling werd gebruikt, varieerden de finasterideconcentraties in semen van niet-detecteerbaar (< 1,0 ng per ml) tot 21 ng per ml. Gebaseerd op een ejaculatievolume van 5 ml was de geschatte hoeveelheid finasteride in semen 50 tot 100 keer minder dan de dosis finasteride (5  $\mu$ g) die geen effect had op circulerende DHT-spiegels bij mannen (zie ook rubriek 5.3).

Bij patiënten met een chronisch nierinsufficiëntie die een creatinineklaring hadden van 9 - 55 ml/min, verschilde de dispositie van een enkelvoudige dosis <sup>14</sup>C-finasteride niet van die bij gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.2). Ook was de proteïnebinding niet anders bij patiënten met een nierinsufficiëntie. Een gedeelte van de metabolieten die normaliter uitgescheiden worden via de nieren werd uitgescheiden in de feces. Hieruit kan worden afgeleid dat de uitscheiding via de feces evenredig toeneemt met de afname in metabolieten uitgescheiden via de urine. Het is niet nodig de dosis aan te passen bij patiënten met nierinsufficiëntie die niet gedialyseerd worden.

**5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens, gebaseerd op conventionele onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeniteit, hebben geen bijzonder extra risico voor de mens aangetoond.

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

Zoals ook bij andere 5 $\alpha$ -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 hele 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 menselijke ontwikkeling resulteerde de orale toediening van finasteride 2 mg/kg/dag (de systemische blootstelling (AUC) van apen was iets hoger (3x) dan die van mannen die 5 mg finasteride gebruikten, of ongeveer 1 à 2 miljoen maal de geschatte hoeveelheid finasteride in sperma) aan drachtige apen in externe genitale afwijkingen bij mannelijke foetussen. Geen andere afwijkingen zijn waargenomen bij de mannelijke foetussen en bij vrouwelijke foetussen zijn, bij willekeurige doses, geen afwijkingen gevonden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

***Kern van de tablet:***

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Gepregelatineerd zetmeel (maïs)  
Lauroyl macrogolglycerides  
Natriumzetmeelglycollaat (type A)  
Magnesiumstearaat (E572)

***Filmcoating:***

Hypromellose (E464)  
Titaandioxide (E171)  
Indigotine (E132)  
Macrogol 6000

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3. Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

Een opake, witte (PVC-PVdC/Alu) blisterverpakking

De finasteride Accord 5 mg filmomhulde tabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen van 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 en 120 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Vrouwen die zwanger zijn of zwanger kunnen worden mogen finasteride filmomhulde tabletten niet aanraken, vooral niet als deze fijngemaakt of gebroken zijn, vanwege de mogelijke absorptie van finasteride en het daaruit voortvloeiende risico voor een mannelijke foetus (zie rubriek 4.6).

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Nederland

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

Nationaal te implementeren RVG 100578

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 maart 2009

Datum van laatste verlenging: 1 april 2016

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 8 september 2022