

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Finasteride AmaroX 5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg finasteride.

Hulpstoffen met bekend effect: Elke filmomhulde tablet bevat 84 mg lactosemonohydraat en minder dan 1 mmol (23 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Blauwe, ronde, filmomhulde tabletten met een diameter van 7 mm en de opdruk 'H' op de ene kant en '37' op de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Finasteride AmaroX is geïndiceerd voor de behandeling en controle van benigne prostaathyperplasie (BPH) bij patiënten met een vergrote prostaat, 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 AmaroX 5 mg tabletten dienen alleen te worden toegediend aan patiënten met een vergrote prostaat (prostaatvolume boven 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.

Finasteride AmaroX kan afzonderlijk worden toegediend of in combinatie met de alfablokker doxazosine (zie rubriek 5.1 'Farmacodynamische eigenschappen').

Zelfs als verbetering binnen afzienbare tijd waargenomen wordt, 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 leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

Dosering bij 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 verminderde nierfunctie invloed had op de eliminatie van finasteride. Finasteride is niet onderzocht bij patiënten die hemodialyse ondergaan.

Pediatrische patiënten

Finasteride AmaroX is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen. De veiligheid en werking bij kinderen is niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Alleen voor oraal gebruik.

De tablet dient in z'n geheel ingenomen te worden en mag niet gedeeld of fijn gemaakt worden (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Finasteride AmaroX is niet geïndiceerd bij vrouwen en kinderen.

Finasteride AmaroX is gecontra-indiceerd bij de volgende situaties:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap – Gebruik bij vrouwen die zwanger zijn of zwanger kunnen worden (zie rubriek 4.6 Zwangerschap en borstvoeding).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemene informatie

- Het is belangrijk dat patiënten met een groot urineresiduvolume en/of een ernstig verminderde urinestroom zorgvuldig gecontroleerd worden, ter voorkoming van obstructieve complicaties. Een mogelijke chirurgische ingreep moet worden overwogen als alternatief.
- Voor patiënten die met finasteride worden behandeld dient een urologisch consult te worden overwogen.
- Finasteride AmaroX bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke afwijkingen van galactosetolerantie, personen met totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
- Finasteride AmaroX bevat natrium. Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus in wezen 'natriumvrij'.

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

Men heeft nog geen klinische voordelen kunnen aantonen bij patiënten met prostaatkanker die behandeld worden met finasteride 5 mg. Patiënten met BPH en verhoogde waarden van het serum prostaat-specifieke antigeen (PSA) werden onderzocht in gecontroleerde onderzoeken met regelmatig uitgevoerde PSA-bepalingen en prostaatbiopsies. Deze BPH-onderzoeken duiden er op dat finasteride 5 mg de ontdekkingsgraad van prostaatkanker niet leek te beïnvloeden en er was geen statistisch aantoonbaar verschil tussen de totale incidentie van prostaatkanker bij patiënten die finasteride 5 mg gebruikten en patiënten met placebo.

Voordat met de finasteride 5 mg behandeling wordt begonnen dient digitaal onderzoek van het rectum 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. Algemeen gesproken vereist een PSA-referentiewaarde van > 10 ng/ml (Hybritech) verdere beoordeling en moet biopsie overwogen worden; bij PSA-waarden tussen 4 en 10 ng/ml wordt verdere beoordeling aanbevolen. Er is een aanzienlijke overlap 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 5 mg worden behandeld. Een PSA-referentiewaarde van < 4 ng/ml sluit prostaatkanker niet uit.

Finasteride 5 mg 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 5 mg 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. Analyse van PSA-gegevens van meer dan 3000 patiënten in het 4-jarige, dubbelblinde, placebogecontroleerde finasteride langdurige werkzaamheids- en veiligheidsonderzoek (PLESS) bevestigt dat bij typische patiënten die gedurende zes maanden of langer zijn behandeld met finasteride 5 mg, PSA-waarden verdubbeld dienen te worden voor vergelijking met normale bereiken bij niet-behandelde mannen. Hierdoor blijft de PSA-bepaling nauwkeurig en specifiek en kan prostaatkanker opgespoord worden.

Een blijvende verhoging van PSA-concentraties bij patiënten die finasteride 5 mg 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 5 mg, en blijft zelfs onder invloed van finasteride 5 mg constant. Als het percentage vrij PSA gebruikt wordt voor het opsporen van prostaatkanker, is een aanpassing niet nodig.

Interacties met geneesmiddelen/laboratoriumtesten

Effect op PSA-spiegels

De PSA-concentratie in het serum hangt samen met de leeftijd van de patiënt en het prostaatvolume en het prostaatvolume hangt samen met de leeftijd van de patiënt. Bij het evalueren van PSA-laboratoriumbepalingen dient aandacht te worden besteed aan het feit dat PSA-spiegels afnemen bij met finasteride 5 mg behandelde patiënten. Bij de meeste patiënten wordt een snelle daling in PSA binnen de eerste maanden van de behandeling gezien, waarna de PSA-spiegels zich stabiliseren tot een nieuwe uitgangswaarde. De uitgangswaarde post-behandeling benadert de helft van de prebehandelingswaarde. Daarom dienen de PSA-waarden van typische, gedurende zes maanden of langer met finasteride 5 mg behandelde patiënten, te worden verdubbeld voor vergelijking met normale bereiken bij niet-behandelde mannen. Voor klinische interpretatie, zie 'Effecten op PSA en prostaatkankerdetectie' in deze rubriek. Bij standaard laboratoriumonderzoek werden geen andere verschillen waargenomen bij patiënten die met placebo of finasteride behandeld werden.

Borstkanker bij mannen

Borstkanker is gerapporteerd bij mannen die finasteride 5 mg gebruikten tijdens klinische trials en de postmarketingperiode. Artsen dienen hun patiënten op te dragen alle veranderingen in hun borstweefsel zoals knobbels, pijn, gynaecomastie of uitscheiding uit de tepel onmiddellijk te rapporteren.

Pediatrische patiënten

Finasteride 5 mg is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen. De veiligheid en werking bij kinderen is niet vastgesteld.

Leverinsufficiëntie

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

Stemmingswisselingen en depressie

Bij patiënten die zijn behandeld met Finasteride 5 mg zijn stemmingsveranderingen zoals depressieve stemming, depressie en, minder vaak, suïcidale gedachten gemeld. Patiënten moeten worden gecontroleerd op psychiatrische symptomen en indien deze optreden, moet de patiënt worden geadviseerd om medisch advies te vragen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen klinisch belangrijke geneesmiddeleninteracties gezien. Finasteride wordt voornamelijk via het cytochroom P450-3A4 enzymstelsel gemetaboliseerd maar blijkt dat niet in belangrijke mate te beïnvloeden. Hoewel het risico dat finasteride het metabolisme van andere geneesmiddelen beïnvloed klein geacht wordt, is het mogelijk dat remmers en inductoren van het cytochroom P450 3A4 effect hebben op de plasmaconcentratie van finasteride. Gebaseerd op de vastgestelde veiligheidsmarges, zal een verhoging daarvan door het gelijktijdige gebruik van zulke inhibitoren echter geen klinisch relevante waarde hebben. De volgende geneesmiddelen zijn onderzocht bij de mens en daarbij zijn geen interacties van betekenis waargenomen: propranolol, digoxine, glibenclamide, warfarine, theofylline en phenazone.fenazon.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Finasteride is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger zijn of mogelijk zwanger 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 externe genitaliën van de mannelijke foetus veroorzaken als het middel aan een zwangere vrouw wordt toegediend (zie rubriek 5.3 en 6.6).

Blootstelling aan finasteride – risico voor de mannelijke foetus

Vrouwen mogen fijngemaakte of gebroken tabletten finasteride niet aanraken als ze zwanger zijn of mogelijk zwanger zijn, gezien de mogelijkheid van absorptie van finasteride via de huid en de daaraan verbonden risico's voor een mannelijke foetus (zie 'Zwangerschap' in deze rubriek).

Finasteride AmaroX tabletten zijn voorzien van een beschermende laag, waardoor er bij normaal gebruik geen contact met de werkzame stof is, mits de tabletten niet zijn gebroken of fijngemaakt.

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 wordt uitgescheiden.

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

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

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn impotentie en een verminderd libido. Deze bijwerkingen treden gewoonlijk vroeg in de behandeling op en verdwijnen bij de meeste patiënten bij voortzetting van de behandeling.

Bijwerkingen die tijdens klinisch onderzoek of postmarketing zijn gemeld, zijn in de onderstaande tabel weergegeven.

De frequentie van de bijwerkingen wordt als volgt bepaald:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De frequentie van bijwerkingen die gemeld zijn bij postmarketing surveillance, kan niet vastgesteld worden omdat het spontane meldingen betreffen.

Stelsel / orgaanklasse	Frequentie van bijwerking
Immuunsysteemaandoening	<i>Niet bekend:</i> Overgevoeligheidsreacties, waaronder angio-oedeem (met

gen	zwellings van lippen, tong, keel en gezicht).
Psychische stoornissen	<i>Vaak:</i> verminderd libido <i>Niet bekend:</i> depressie, verminderd libido die na stopzetting van de behandeling voortduurde, angst
Hartaandoeningen	<i>Niet bekend:</i> palpities
Lever- en galaandoeningen	<i>Niet bekend:</i> verhoging van leverenzymwaarden
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Soms:</i> uitslag <i>Niet bekend:</i> pruritus, urticaria
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<i>Vaak:</i> impotentie <i>Soms:</i> ejaculatiestoornissen, gevoelige borsten, borstvergroting <i>Niet bekend:</i> pijn in de testes, hematospermie, erectiestoornis die aanhield na stopzetting van de behandeling, onvruchtbaarheid bij de man en/of slechte kwaliteit van het semen
Onderzoeken	<i>Vaak:</i> verminderd volume van het ejaculaat

Daarnaast is in klinisch onderzoek en sinds de introductie van het product het volgende gemeld: borstkanker bij mannen (zie rubriek 4.4).

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.

Gelijktijdige behandeling met doxazosine

De volgende bijwerkingen werden vaker waargenomen als finasteride in combinatie met de alfareceptorantagonist doxazosine werd gebruikt: Asthenie (16,8%, placebo 7,1%), orthostatische hypotensie (17,8%, placebo 8,0%), duizeligheid/draaierigheid (23,2%, placebo 8,1%) en ejaculatiestoornissen (14,1%, placebo 2,3%).

Laboratoriumwaarden:

Als de PSA-bepalingen worden geëvalueerd, dient rekening te worden gehouden met het feit dat de PSA-concentraties meestal dalen bij patiënten die met finasteride behandeld worden (zie rubriek 4.4 'Interacties met geneesmiddelen/laboratoriumtesten').

Andere langetermijngegevens

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 kregen en bij 1147 (24,4%) mannen die een placebo kregen, werd prostaatkanker ontdekt. In de finasteridegroep hadden 280 mannen (6,4%) prostaatkanker, met Gleason-scores van 7-10, ontdekt na naaldbiopsie, versus 237 (5,1%) mannen in de placebogroep. Aanvullende analyses maken aannemelijk dat de verhoging in prevalentie van hooggradige prostaatkanker die in de prostaatgroep werd waargenomen verklaard kan worden door een detectiebias vanwege het effect van finasteride op het prostaatvolume. Van alle gevallen van in dit onderzoek opgespoorde prostaatkanker werd ongeveer 98% geïdentificeerd als intracapsulair (stadium T1 of T2). De klinische significantie van de Gleason 7-10 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Testosteron-5 α -reductaseremmers
ATC-code: G04CB 01

Werkingsmechanisme

Finasteride is een synthetisch 4-azasteroïde, een specifiek competitieve remmer van het intracellulaire enzym type-II-5 α -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. Finasteride heeft geen affiniteit voor de androgeenreceptor.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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 zet zich voort 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 detrusoractiviteit 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.

Alle parameters die betrekking hebben op de werkzaamheid bleven tijdens een 3-jarige follow-up periode 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 ≥ 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 ≥ 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 het 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 toediening van het geneesmiddel bereikt, en de absorptie is volledig na 6-8 uur. De biologische beschikbaarheid wordt niet beïnvloed door voedsel.

Distributie

De binding aan plasmaproteïnen is ongeveer 93%. De klaring 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, wat met de tijd stabiel blijft.

Finasteride werd teruggevonden in de liquor bij mannen die 7-10 dagen lang met finasteride werden behandeld, maar de stof concentreert zich niet bij voorkeur in de liquor. Finasteride werd ook teruggevonden in het semen van mannen die behandeld werden met finasteride 5 mg per dag.

Biotransformatie

Finasteride wordt in de lever geoxideerd. Na orale toediening van een dosis finasteride aan mannen werden twee metabolieten geïdentificeerd, die slechts een klein aandeel in de 5 α -reductaseremmende werking van finasteride hebben.

Eliminatie

De gemiddelde plasmahalfwaardetijd is 6 uur (4-12 uur). De plasmaklaring is ongeveer 165 ml/min. Na orale toediening van finasteride aan mannen werd 39% van de dosis in de vorm van metabolieten in de urine uitgescheiden en 57% van de totale dosis in de feces uitgescheiden. Er werd praktisch geen onveranderd geneesmiddel in de urine uitgescheiden.

De eliminatiesnelheid van finasteride is bij ouderen iets verminderd. Bij stijgende leeftijd loopt de halfwaardetijd van gemiddeld zes uur bij mannen van 18-60 jaar op tot acht uur bij mannen boven de 70 jaar. Deze bevinding is niet klinisch relevant en derhalve is doseringsverlaging niet nodig.

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met nierinsufficiëntie. Bij patiënten met een chronische nierfunctiestoornis (creatinineklaring van 9-55 ml/min) kwamen AUC, maximale plasmaconcentraties, halfwaardetijd en eiwitbinding van onveranderd finasteride na een eenmalige dosis 14C-finasteride overeen met de waarden die bij gezonde vrijwilligers werden gevonden. Bij patiënten met een nierfunctiestoornis was de uitscheiding van metabolieten via de nieren verminderd. Deze vermindering ging gepaard met een verhoogde uitscheiding van metabolieten in de feces. De plasmaconcentratie van metabolieten was significant hoger bij patiënten met een nierfunctiestoornis (gebaseerd op een verhoging van 60 % van de

totale radioactiviteit-AUC). Finasteride is echter goed verdragen door BPH-patiënten met een normale nierfunctie die 12 weken lang tot 80 mg/dag kregen, waarbij de blootstelling van deze patiënten aan metabolieten waarschijnlijk veel groter was. Bij patiënten met nierinsufficiëntie die niet worden gedialyseerd, is het dan ook niet noodzakelijk de dosering aan te passen omdat de therapeutische breedte van finasteride voldoende is en omdat een correlatie tussen de creatinineklaring en accumulatie niet aantoonbaar was.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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 α -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 werden, bij willekeurige doses, geen afwijkingen gevonden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Gepregelatineerd maïszetmeel
Natriumzetmeelglycollaat
Natriumdocusaat
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Indigotine (E132)
Talk
Geel ijzeroxide (E172)

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

Blisterstrips: Aluminium-PVC/PE/PVDC

Verpakkingsgrootten van 15, 28, 30, 50, 90, 98 of 100 filmomhulde 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 AmaroX 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).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Amarox Pharma B.V.
Rouboslaan 32,
2252TR Voorschoten
Nederland

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

RVG 123614

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 april 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST