

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Finasteride Mylan 5 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg finasteride.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 79,6 mg lactose (als lactosemonohydraat). Zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Blauwe, ronde, filmomhulde tabletten, met een opdruk van een 'H' aan de ene zijde en '37' aan de andere zijde, ongeveer 6,5 mm in doorsnee.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Finasteride Mylan 5 mg, filmomhulde tabletten is geïndiceerd voor de behandeling en controle van benigne prostaathyperplasie (BPH) en preventie van urologische complicaties met als doel:

- Het risico te verkleinen op acute urineretentie
- Het risico te verkleinen op chirurgisch ingrijpen, waaronder transurethrale resectie van de prostaat (TURP) en prostatectomie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Finasteride Mylan is uitsluitend bestemd voor gebruik door mannen (zie rubrieken 4.3 en 4.6). Dosering
De aanbevolen dosering bedraagt een tablet van 5 mg per dag, met of zonder voedsel ingenomen.

Finasteride Mylan kan worden toegediend als monotherapie of in combinatie met de alfablokker doxazosine (zie rubriek 5.1).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Aanpassing van de dosering is niet nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie in uiteenlopende mate (vanaf een creatinineklaring van slechts 9 ml/min), aangezien uit farmacokinetisch onderzoek niet is gebleken dat een verminderde nierfunctie invloed had op de eliminatie van finasteride (zie rubriek 5.1).

Ouderen

Aanpassing van de dosering is niet nodig hoewel farmacokinetische onderzoeken hebben aangetoond dat de eliminatiesnelheid van finasteride bij patiënten boven de leeftijd van 70 jaar iets lager is (zie rubriek 5.1 Eliminatie).

Pediatrische populatie

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tablet dient in zijn geheel ingenomen te worden en mag niet gedeeld of fijngemaakt worden. De tablet kan worden ingenomen met of zonder voedsel (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Finasteride is niet bestemd voor gebruik bij vrouwen of kinderen.

Finasteride Mylan is gecontra-indiceerd in de volgende gevallen:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Het gebruik bij vrouwen die zwanger zijn of mogelijk zwanger zijn (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

- Patiënten met een groot urineresidu en/of een ernstig belemmerde urinestroom dienen zorgvuldig op een obstructieve aandoening van de urinewegen te worden gecontroleerd.
- De mogelijkheid van chirurgie moet een optie zijn.

Effecten op het Prostaat Specifiek Antigeen (PSA) en de detectie van prostaatkanker

Er is nog geen klinisch gunstig effect aangetoond bij patiënten met prostaatkanker die met finasteride zijn behandeld. Patiënten met BPH en een verhoogd serum-prostaatspecifiek antigeen (PSA) werden in gecontroleerd klinisch onderzoek gemonitord met seriële PSA's en prostaatbiopsen. In deze BPH-studies bleek Finasteride Mylan de detectie van prostaatkanker niet te beïnvloeden en de algehele incidentie van prostaatkanker was bij met Finasteride Mylan behandelde patiënten niet significant anders dan met placebo.

Aanbevolen wordt om rectaal toucher en ander onderzoek op prostaatkanker uit te voeren vóór instelling van de behandeling met Finasteride Mylan en periodiek daarna. Het serum-PSA wordt ook gebruikt voor detectie van prostaatkanker. Over het algemeen is een baseline-PSA van >10 ng/ml (Hybritech) reden voor verder onderzoek en overweging van biopsie; voor een PSA tussen 4 en 10 ng/ml wordt nadere beoordeling aangeraden. Er is een aanzienlijke overlap in PSA-waarden tussen mannen met en zonder prostaatkanker. Daarom sluiten PSA-waarden binnen het normale bereik bij mannen met BPH prostaatkanker niet uit, ongeacht behandeling met Finasteride Mylan. Een baseline-PSA <4 ng/ml sluit de mogelijkheid op prostaatkanker niet uit.

Finasteride Mylan geeft een verlaging van de serum-PSA-concentratie van ongeveer 50% bij patiënten met BPH, zelfs in de aanwezigheid van prostaatkanker. Deze verlaging in serum-PSA bij patiënten met BPH die met Finasteride Mylan worden behandeld, moet bij de beoordeling van PSA-gegevens in ogenschouw worden genomen en sluit gelijktijdige prostaatkanker niet uit. Deze verlaging is voorspelbaar voor het gehele bereik van PSA-waarden maar kan per patiënt verschillen. Bij analyse van PSA-gegevens van meer dan 3000 patiënten in het 4-jarige, dubbelblinde, placebogecontroleerde Finasteride Mylan Long-Term Efficacy and Safety Study (PLESS) werd bevestigd dat bij de gemiddelde patiënt die 6 maanden of langer met Finasteride Mylan wordt behandeld, de PSA-waarde moet worden verdubbeld voor vergelijking met het normale bereik bij onbehandelde mannen. Door deze aanpassing blijven de sensitiviteit en specificiteit van de PSA-bepaling en het vermogen ervan om prostaatkanker te detecteren, behouden.

Elke aanhoudende verhoging van PSA-spiegels bij patiënten die met finasteride 5 mg worden behandeld dient zorgvuldig te worden geëvalueerd met inbegrip van gebrek aan therapietrouw.

Het percentage vrij PSA (ratio vrij tot totaal PSA) wordt niet significant verlaagd door Finasteride Mylan. De ratio vrij tot totaal PSA blijft constant, zelfs in aanwezigheid van finasteride. Wanneer het percentage vrij PSA wordt gebruikt om prostaatkanker te detecteren hoeft de waarde niet aangepast te worden.

Geneesmiddel/laboratoriumonderzoek interacties

Effect op PSA-spiegel

De serum-PSA-concentratie hangt samen met de leeftijd van de patiënt en het prostaatvolume en het prostaatvolume hangt samen met de leeftijd van de patiënt. Als het PSA in het laboratorium wordt beoordeeld, moet er rekening mee worden gehouden dat bij patiënten die met Finasteride Mylan worden behandeld het PSA daalt. Bij de meeste patiënten wordt in de eerste maanden van de behandeling een snelle daling van het PSA gezien; na verloop van tijd stabiliseert het PSA zich op een nieuwe baseline. De baseline na behandeling ligt op ongeveer de helft van de waarde vóór behandeling. Daarom moet bij karakteristieke patiënten die zes maanden of langer met Finasteride Mylan worden behandeld het PSA worden verdubbeld om te kunnen vergelijken met het normale bereik bij onbehandelde mannen. Voor klinische interpretatie zie Effecten op het Prostaat Specifiek Antigeen (PSA) en de detectie van prostaatkanker in deze rubriek.

Effecten op de vruchtbaarheid

Zie rubriek 4.6

Borstkanker bij mannen

Bij mannen die tijdens klinisch onderzoek en sinds de introductie van het product finasteride 5 mg hebben gebruikt, is borstkanker gemeld. Artsen moeten hun patiënten instrueren om alle veranderingen in het borstweefsel zoals knobbels, pijn, gynaecomastie of tepelafscheiding direct 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.

Pediatrische patiënten

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

Leverfunctiestoornis

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

Hulpstoffen

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

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 interacties met andere geneesmiddelen geïdentificeerd.

Finasteride wordt primair gemetaboliseerd via, maar lijkt geen belangrijke invloed te hebben op, het cytochroom-P450 3A4-systeem. Hoewel het risico op beïnvloeding van de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen door finasteride vermoedelijk gering is, is het waarschijnlijk dat remmers en inductoren van het cytochroom-P450 3A4-systeem invloed hebben op de plasmaconcentratie van finasteride. Op grond van de vastgestelde veiligheidsmarges zal een verhoging door gelijktijdig gebruik van zulke remmers echter niet klinisch belangrijk zijn. De stoffen die zijn onderzocht op interacties bij de mens zijn propranolol, digoxine, glibenclamide, warfarine, theofylline en fenazon en er zijn geen klinisch significante interacties waargenomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Finasteride Mylan is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger zijn of mogelijk zwanger zijn (zie rubriek 4.3).

Remmers van 5 α -reductase type II hebben het vermogen om de omzetting van testosteron in dihydrotestosteron te remmen en deze geneesmiddelen, waaronder finasteride, kunnen bij toediening aan vrouwen die zwanger zijn, afwijkingen veroorzaken aan de uitwendige geslachtsorganen van een mannelijke foetus (zie rubriek 6.6).

Blootstelling aan finasteride – risico voor de mannelijke foetus

Verpulverde of gebroken tabletten Finasteride Mylan mogen niet worden aangeraakt door vrouwen die zwanger zijn of kunnen zijn vanwege de mogelijke absorptie van finasteride en het daaruit voortvloeiende potentiële gevaar voor de mannelijke foetus.

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

Bij proefpersonen die finasteride 5 mg/dag kregen, zijn geringe hoeveelheden finasteride in het sperma aangetroffen. Het is niet bekend of een mannelijke foetus nadelig wordt beïnvloed als zijn moeder wordt blootgesteld aan het sperma van een patiënt die met finasteride wordt behandeld. Als de seksuele partner van de patiënt zwanger is of kan zijn, wordt de patiënt aangeraden zijn partner zo weinig mogelijk aan zijn sperma bloot te stellen.

Borstvoeding

Finasteride Mylan is niet bestemd voor gebruik bij vrouwen.

Het is niet bekend of finasteride bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen langetermijngegevens over de fertiliteit bij mensen, en er zijn geen specifieke studies bij subfertiele mannen verricht. De mannelijke patiënten die van plan waren vader te worden, werden in eerste instantie uitgesloten van klinisch onderzoek. Hoewel onderzoek bij dieren geen relevante negatieve effecten lieten zien op de vruchtbaarheid zijn er post-marketing spontane meldingen geweest van onvruchtbaarheid en/of slechte zaadkwaliteit. Bij sommige van deze meldingen hadden patiënten ook andere risicofactoren die bijgedragen kunnen hebben aan de onvruchtbaarheid.

Normalisatie of verbetering van de zaadkwaliteit is gemeld na stopzetting van de therapie met finasteride.

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

Er zijn geen gegevens bekend die suggereren dat Finasteride Mylan invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

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

De tijdens klinisch onderzoek en/of na introductie op de markt gemelde bijwerkingen staan in de tabel hieronder.

De frequentie van bijwerkingen is als volgt weergegeven:

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 na introductie op de markt werden gemeld, kan niet worden vastgesteld omdat deze gebaseerd is op spontane meldingen.

Systeem/orgaanklassen	Frequentie van bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen:	Niet bekend: overgevoeligheidsreacties, zoals angio-oedeem (met o.a. zwelling van de lippen, tong, keel en gezicht)
Psychische stoornissen:	Vaak: verminderd libido Niet bekend: depressie, angst, zelfmoordgedachten, verminderd libido dat aanhield na stopzetting van de behandeling
Hartaandoeningen:	Niet bekend: hartkloppingen
Lever- en galaandoeningen:	Niet bekend: verhoogde leverenzymwaarden
Huid- en onderhuidaandoeningen:	Soms: uitslag Niet bekend: pruritus, urticaria
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:	Vaak: impotentie Soms: ejaculatiestoornis, gevoelige borsten, borstvergroting Niet bekend: pijn aan de testes, erectiele disfunctie die aanhield na stopzetting van de behandeling, hematospermie, mannelijk onvruchtbaarheid en/of verminderde zaadkwaliteit
Onderzoeken:	Vaak: 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).

Medical Therapy of Prostate Symptoms (MTOPS)

In de MTOPS-studie werd finasteride 5 mg/dag (n=768) vergeleken met doxazosine 4 of 8 mg/dag (n=756), combinatietherapie met finasteride 5 mg/dag en doxazosine 4 of 8 mg/dag (n=786) en placebo (n=737). In dit onderzoek was het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van de combinatietherapie over het algemeen consistent met de profielen van de afzonderlijke bestanddelen. De incidentie van ejaculatiestoornis bij patiënten die combinatietherapie kregen was

vergelijkbaar met de som van de incidenties van deze bijwerking voor de twee monotherapieën.

Andere langetermijngegevens

In een 7-jarig placebogecontroleerd onderzoek waaraan 18.882 gezonde mannen deelnamen, waarvan 9060 gegevens van een naaldbiopsie van de prostaat beschikbaar hadden voor analyse, werd prostaatkanker gedetecteerd bij 803 mannen (18,4 %) die Finasteride Mylan kregen en 1147 mannen (24,4 %) die placebo kregen. In de Finasteride Mylan-groep hadden 280 mannen (6,4 %) prostaatkanker met een Gleason-score van 7-10, gedetecteerd met een naaldbiopsie, versus 237 mannen (5,1 %) in de placebogroep. Aanvullende analyses maken aannemelijk dat de verhoging in prevalentie van hooggradige prostaatkanker die in de Finasteride Mylan-groep werd waargenomen verklaard kan worden door een detectiebias vanwege het effect van Finasteride Mylan op het prostaatvolume. Van alle gevallen van in dit onderzoek gediagnosticeerde prostaatkanker werd ongeveer 98 % bij de diagnose geclassificeerd als intracapsulair (klinisch stadium T1 of T2). De klinische significantie van de Gleason 7-10 score is niet bekend.

Laboratoriumbevindingen

Bij de evaluatie van PSA-bepalingen dient men er rekening mee te houden dat behandeling met Finasteride Mylan de PSA-spiegel verlaagt (zie rubriek 4.4).

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.

4.9 Overdosering

Patiënten hebben eenmalige doses Finasteride Mylan tot 400 mg en gedurende drie maanden meermalige doses Finasteride Mylan tot 80 mg per dag gekregen zonder bijwerkingen.

In geval van overdosering met Finasteride Mylan wordt geen specifieke behandeling geadviseerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: testosteron-5 α -reductase-remmers
ATC code: G04CB01

Werkingsmechanisme

Finasteride, een synthetische 4-azasteroïdverbinding, is een specifieke competitieve remmer van 5 α -reductase type II, een intracellulair enzym dat testosteron omzet in het krachtiger androgeen dihydrotestosteron (DHT). Bij BPH hangt vergroting van de prostaatklier onder andere samen met de omzetting van testosteron in DHT in de prostaat. Finasteride Mylan geeft een zeer effectieve verlaging van het DHT in de circulatie en in de prostaat. Finasteride heeft geen affiniteit voor de androgeenreceptor.

DHT stimuleert de ontwikkeling van de prostaatklier en bevordert het ontstaan van BPH. Door remming van de synthese van DHT wordt een vergrote prostaat verkleind en verbeteren de verminderde urinestroom en andere symptomen van BPH. Tevens worden de spiegels van het PSA verlaagd.

Prostaatvolume als predictor van de therapeutische respons

De mate van symptomatische respons en van verbetering in maximale urineflow bij gebruik van

Finasteride Mylan lijkt samen te hangen met de grootte van de prostaat bij aanvang van de behandeling. Bij patiënten met een vergrote prostaat (40 cc en groter) wordt een sterkere reactie op Finasteride Mylan gezien.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gegevens uit de 1-jarige placebogecontroleerde fase-III-studies (met finasteride behandelde patiënten, n=536), de 5-jarige open extensie van deze studies (n=234) en de 4-jarige placebogecontroleerde Finasteride Mylan Long-Term Efficacy and Safety Study (PLESS) (met finasteride behandelde patiënten, n=1524; placebo, n=1516), wijzen op een afname van het risico op acute urineretentie en operatief ingrijpen, verbetering van de met BPH samenhangende symptomen en een toename van de maximale urineflow, en een vermindering van het prostaatvolume, waaruit valt op te maken dat Finasteride Mylan de progressie van BPH bij mannen met een vergrote prostaat omkeert.

Er kan een behandelingsduur van ten minste een halfjaar nodig zijn om te beoordelen of een gunstig effect is verkregen. Het risico op acute urineretentie en prostaatchirurgie wordt na 4 maanden behandeling verminderd.

Behandeling met Finasteride Mylan kan gepaard gaan met een lichte stijging van het serumtestosteron en luteïniserend hormoon, maar deze stijgingen bleven binnen de normale grenzen.

In PLESS werden patiënten met matige tot ernstige symptomen van een door BPH vergrote prostaat gedurende 4 jaar met Finasteride Mylan of placebo behandeld. Finasteride Mylan gaf een significante verbetering ($p < 0,001$) van de symptoomscore in vergelijking met placebo. De symptoomscore werd beoordeeld op basis van een vragenlijst en verbetering werd al na 12 maanden waargenomen en hield tot en met het vierde jaar aan. Een secundair eindpunt was het risico op urologische complicaties van BPH (acute urineretentie en noodzaak tot chirurgie). Behandeling met Finasteride Mylan gedurende 4 jaar leidde tot een vermindering van het relatieve risico (RR van 51 %) ($p < 0,001$) op urologische complicaties, met name acute urineretentie (RR 57 %) en chirurgie (RR 55 %). Behandeling met Finasteride Mylan gedurende 4 jaar reduceerde het absolute risico op urologische complicaties met 6,6 % (Finasteride Mylan 6,6 % vs placebo 13,2 %), op acute urineretentie met 3,8 % (Finasteride Mylan 2,8 % vs placebo 6,6 %) en op prostaatchirurgie met 5,5 % (Finasteride Mylan 4,6 % vs placebo 10,1 %). In maand 4 werd een duidelijke scheiding zichtbaar tussen de behandelingsgroepen in maximale urineflow ten gunste van Finasteride Mylan, die gedurende het hele onderzoek gehandhaafd bleef. Gedurende het 4-jarige onderzoek werd het prostaatvolume in vergelijking met de uitgangswaarden en placebo significant verminderd ($p < 0,001$).

Medical therapy of prostatic symptoms (MTOPS)

De MTOPS-studie was een 4- tot 6-jaar durend onderzoek bij 3047 mannen met symptomatische BPH die willekeurig werden toegewezen aan finasteride 5 mg/dag (n=768), doxazosine 4 of 8 mg/dag (getitreerd van 1 mg naar 4 of 8 mg gedurende een periode van 3 weken, n=756), de combinatie finasteride 5 mg/dag en doxazosine 4 of 8 mg/dag (n=786), of placebo (n=737). Het primaire eindpunt was tijd tot klinische progressie van BPH, gedefinieerd als een bevestigde verhoging ten opzichte van de baseline symptoomscore van ≥ 4 punten, acute urineretentie, met BPH verband houdende nierinsufficiëntie, recidiverende urineweginfecties of urosepsis, of incontinentie. In vergelijking met placebo resulteerde behandeling met finasteride, doxazosine of combinatietherapie in een significante vermindering van het risico op klinische progressie van BPH van respectievelijk 34, 39 en 67 %.

Gedurende het onderzoek was de frequentie van algehele klinische progressie bij mannen in de placebo-, finasteride-, doxazosine- en combinatiegroepen respectievelijk 4,5, 2,9, 2,7 en 1,5 per 100 persoonjaren. Finasteride verminderde de absolute frequentie van klinische progressie met 1,6 %, doxazosine met 1,8 % en combinatietherapie met 3 % per jaar. Het merendeel van de events (274 van de 351) die progressie van BPH vertegenwoordigden waren bevestigde verhogingen van ≥ 4 punten van de symptoomscore; het risico op progressie van de symptoomscore werd in de groepen met finasteride, doxazosine en combinatietherapie in vergelijking met placebo verminderd met

respectievelijk 30, 46 en 64 %. Acute urineretentie vertegenwoordigde 41 van de 351 events van BPH-progressie; het risico op het optreden van acute urineretentie werd in de groepen met finasteride, doxazosine en de combinatietherapie in vergelijking met placebo verminderd met respectievelijk 67, 31 en 79 %. Alleen de finasteride- en combinatietherapiegroepen verschilden significant van placebo.

Het risico van het nodig hebben van invasieve behandeling voor BPD (secondair eindpunt) werd verminderd met 64% ($p=0,0004$), 3% ($p=0,8686$) en 67% ($p=0,0001$) in respectievelijk de finasteride-, doxazosine- en combinatiegroep vergeleken met placebo. Dit komt overeen met 40 gevallen (5,4%) in de placebo groep, 15 (2%) in de finasteride groep, 41 (5,4%) in de doxazosine groep en 14 (1,8%) in de combinatie groep. Alleen de finasteride- en combinatietherapiegroep verschilden significant met de placebo.

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 “zenuwstelselaandoeningen” en “urogenitaal systeem” werden echter vaker waargenomen wanneer de twee geneesmiddelen gecombineerd werden gebruikt (zie rubriek 4.8).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Ongeveer twee uur na toediening worden maximale finasterideplasmaconcentraties bereikt en de absorptie is na 6-8 uur volledig. De orale biologische beschikbaarheid van finasteride is ongeveer 80 %. De biologische beschikbaarheid wordt niet door voedsel beïnvloed.

Distributie

De eiwitbinding bedraagt ongeveer 93 %. Het verdelingsvolume van finasteride bedraagt ongeveer 76 l. Uit een onderzoek met meermalige doses kwam naar voren dat mettertijd een langzame accumulatie van kleine hoeveelheden finasteride plaatsvindt. Na dagelijkse toediening van 5 mg werden dalplasmaconcentraties van finasteride van ongeveer 8-10 ng/ml bereikt en deze bleven in de loop der tijd stabiel.

Finasteride is teruggevonden in de liquor van mannen die 7-10 dagen met finasteride werden behandeld, maar het middel blijkt zich niet bij voorkeur in de liquor te concentreren. Finasteride is ook teruggevonden in het semen van mannen die Finasteride Mylan 5 mg per dag kregen.

Biotransformatie

Finasteride wordt in de lever oxidatief gemetaboliseerd. Na orale toediening van een dosis finasteride aan mannen werden twee metabolieten van finasteride geïdentificeerd, die slechts een klein deel van de 5 α -reductase-remmende activiteit van finasteride hebben.

Eliminatie

Finasteride heeft een gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd van zes uur. De plasmaklaring is ongeveer 165 ml/min. Na orale toediening van finasteride aan mannen werd 39 % van de dosis in de urine uitgescheiden in de vorm van metabolieten, terwijl 57 % van de totale dosis in de feces werd uitgescheiden. Er werd in de urine vrijwel geen onveranderd geneesmiddel 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 heeft geen klinische betekenis en vandaar dat doseringsverlaging niet nodig is.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is dosisaanpassing niet nodig. 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

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 naar toxische effecten op de voortplanting bij mannetjesratten gaf een verminderd gewicht van de prostaat en zaadblaasjes te zien, een verminderde afscheiding uit de accessoire geslachtsklieren en een verminderde fertiliteitindex (veroorzaakt door het primaire farmacologische effect van finasteride). De klinische relevantie van deze bevindingen is onduidelijk.

Net als met andere 5 α -reductaseremmers is bij toediening van finasteride tijdens de dracht feminisatie van mannelijke rattenfoetussen gezien. Intraveneuze toediening van finasteride aan drachtige resusapen in doses tot 800 ng/dag gedurende de gehele periode van de embryonale en foetale ontwikkeling leidde niet tot afwijkingen aan de mannelijke foetussen. Deze dosis 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 kan worden blootgesteld. Ter bevestiging van de relevantie van het resusmodel voor de foetale ontwikkeling bij mensen, leidde 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 hebben gebruikt, of ongeveer 1-2 miljoen maal de geschatte hoeveelheid finasteride in sperma) aan drachtige apen tot afwijkingen aan de uitwendige geslachtsdelen bij mannelijke foetussen. Bij geen van de doses werden er bij mannelijke foetussen andere afwijkingen geconstateerd of werden er bij vrouwelijke foetussen met finasteride samenhangende afwijkingen gezien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet kern

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose (PH 102) (E460(i))

Gepregelatineerd zetmeel

Natriumzetmeelglycolaat, Type A

Natriumdocusaat (E480)

Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling

Hypromellose 2910 (6 mPa.s) (E464)

Talk (E553b)

Titaandioxide (E171)

Indigotine (E132)

Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit medicijn zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVdC-Alu blisterverpakking

Verpakkingsgroottes: 15, 28, 30, 60, 100 en 112 tabletten.

PVC/PE/PVdC-Alu kalenderblisterverpakking

Verpakkingsgroottes: 28 en 112 tabletten.

PVC/PE/PVdC-Alu eenheidsdosisblisterverpakking

Verpakkingsgroottes: 60 x 1 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Vrouwen die zwanger zijn of mogelijk zwanger zijn mogen fijngemaakte of gebroken Finasteride Mylan tabletten niet aanraken vanwege de mogelijkheid van opname van finasteride en het daaruit voortvloeiende potentiële risico voor de mannelijke foetus (zie rubriek 4.6). Finasteride Mylan tabletten zijn omhuld waardoor contact met het werkzame bestanddeel tijdens normale handelingen wordt voorkomen, mits de tabletten niet gebroken of verpulverd zijn.

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

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

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

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

RVG 134310

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juli 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.geneesmiddeleninformatiebank.nl