

Finasteride Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 SmPC	Rev.nr. 2111 Pag. 1 van 11

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Finasteride Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén filmomhulde tablet bevat 5 mg finasteride.

Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat (97,5 mg)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Blauwe, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet met schuin afgesneden randen en ingeperste 'E' aan de ene kant en '61' aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Finasteride Aurobindo 5 mg is geïndiceerd voor de behandeling en het onder controle houden van benigne prostaathyperplasie (BPH) met als doel:

- regressie van de vergrote prostaat, verbetering van de urinestroom en symptomen die verband houden met BPH,
- vermindering van de incidentie van acute urineretentie en de noodzaak van chirurgisch ingrijpen waaronder transurethrale resectie van de prostaat (TURP) en prostatectomie.

Finasteride Aurobindo dient toegediend te worden 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 Finasteride Aurobindo 5 mg per dag (overeenkomend met 5 mg finasteride).

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

Behandeling

Dosering bij volwassenen

Finasteride Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 SmPC	Rev.nr. 2111 Pag. 2 van 11

Ondanks dat in korte tijd verbetering kan worden waargenomen, kan het nodig zijn gedurende minstens 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 farmacokinetische onderzoeken hebben aangetoond dat de eliminatiesnelheid van finasteride bij patiënten boven de leeftijd van 70 jaar iets lager is.

Dosering bij leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de dosering bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Dosering bij 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. Finasteride is niet onderzocht bij patiënten die hemodialyse ondergaan.

Wijze van toediening

Alleen voor oraal gebruik.

De filmomhulde tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt en mogen niet worden gebroken of fijngemaakt.

De tabletten moeten op een lege maag of bij een maaltijd worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen, zoals vermeld in rubriek 6.1.

Finasteride Aurobindo is niet geïndiceerd bij vrouwen en kinderen.

Finasteride Aurobindo is gecontra-indiceerd bij de volgende situaties:

- overgevoeligheid voor één van de componenten van dit product.
- Zwangerschap – Gebruik bij vrouwen die zwanger zijn of zwanger kunnen worden (zie rubriek 4.6 Zwangerschap en borstvoeding, blootstelling aan finasteride – risico's voor de mannelijke foetus)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen:

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.

Finasteride Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 SmPC	Rev.nr. 2111 Pag. 3 van 11

Invloed op het prostaatspecifieke antigeen (PSA) en het opsporen van prostaatkanker:
Men heeft nog geen klinische voordelen kunnen aantonen bij patiënten met prostaatkanker die behandeld worden met finasteride. 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 de ontdekkingsgraad van prostaatkanker niet beïnvloed leek te worden en er was geen statistisch aantoonbaar verschil tussen de totale incidentie van prostaatkanker bij patiënten die finasteride gebruikten en patiënten met placebo.

Voordat met de finasteride behandeling wordt begonnen dient digitaal rectaal onderzoek alsmede andere evaluaties voor prostaatkanker te worden uitgevoerd, en dit onderzoek dient tijdens de behandeling periodiek te worden herhaald. PSA-bepaling wordt ook gebruikt bij het opsporen van prostaatkanker. 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 worden behandeld. Een PSA-referentiewaarde van < 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 in het serum bij patiënten met BPH die finasteride gebruiken, dient rekening te worden gehouden bij het beoordelen van het PSA, en gelijktijdige prostaatkanker kan niet worden uitgesloten. De afname is voorspelbaar bij alle PSA-waarden, hoewel deze van persoon tot persoon kan verschillen. Analyse van PSA-gegevens van meer dan 3000 patiënten in het vier jaar durende, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde finasteride onderzoek Long-Term Efficacy and Safety Study” [PLESS] bevestigde dat bij typische patiënten die zes maanden of langer met finasteride werden behandeld, moeten de PSA-waarden verdubbeld worden om ze te kunnen vergelijken met het normale bereik bij onbehandelde mannen. Deze bijstelling zorgt voor een behoud van de gevoeligheid en specificiteit van de beoordeling van PSA en kan prostaatkanker worden opgespoord.

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

De verhouding tussen vrije PSA en totale PSA (vrije-over-totale-PSA) wordt niet significant verlaagd door finasteride. De verhouding vrije tot totale PSA blijft constant óók onder de invloed van finasteride. Wanneer de vrije over totale PSA wordt gebruikt als een hulpmiddel bij het opsporen van prostaatkanker behoeft men geen aanpassing van de PSA-waarde toe te passen.

Geneesmiddel/laboratorium interactie

Invloed op de PSA-waarden

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. Wanneer de laboratoriumwaarden van PSA worden beoordeeld, moet in aanmerking worden genomen dat de PSA-waarden afnemen in patiënten die met finasteride behandeld worden. Bij de meeste patiënten treedt binnen de eerste maanden van de behandeling een snelle daling van de PSA-waarde op, waarna de PSA-concentratie zich op een nieuw niveau stabiliseert. Dit niveau na de behandeling is ongeveer half zo hoog als de

Finasteride Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 SmPC	Rev.nr. 2111 Pag. 4 van 11

waarde vóór de behandeling. Daarom moeten bij patiënten die zes maanden of langer met finasteride zijn behandeld de PSA-waarden verdubbeld worden om deze te kunnen vergelijken met de normale waarden bij onbehandelde mannen. Voor een klinische interpretatie, zie rubriek 4.4 *Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, Invloed op het prostaatspecifieke antigeen (PSA) en het opsporen van prostaatkanker*).

Effecten op de vruchtbaarheid

Zie rubriek 4.6

Borstkanker bij mannen

Bij mannen die finasteride 5 mg gebruiken tijdens het klinisch onderzoek en in de post-marketing 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 te geven.

Pediatrisch gebruik

Finasteride Aurobindo is niet geïndiceerd bij kinderen.

Veiligheid en effectiviteit bij kinderen zijn niet bevestigd.

Leverinsufficiëntie

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

Stemmingsveranderingen en depressie

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

Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen klinisch significante geneesmiddelinteracties vastgesteld. Finasteride wordt voornamelijk gemetaboliseerd door het cytochroom-P450-3A4-systeem, maar heeft hier geen significant effect op. 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. Finasteride lijkt het cytochroom-P540 metabolische enzymstelsel niet te beïnvloeden. De volgende geneesmiddelen zijn onderzocht bij de mens en

Finasteride Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 SmPC	Rev.nr. 2111 Pag. 5 van 11

daarbij zijn geen interacties van betekenis waargenomen: propranolol, digoxine, glibenclamide, warfarine, theofylline en phenazone.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding:

Zwangerschap

Finasteride Aurobindo is gecontra-indiceerd bij vrouwen, die zwanger zijn of zwanger kunnen worden (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).

Blootstelling aan finasteride – risico voor de mannelijke foetus

Vrouwen die zwanger zijn of zwanger kunnen worden, mogen geen gebroken of fijngemaakte finasteride tabletten aanraken vanwege de mogelijkheid van opname van finasteride en het daaruit voortvloeiende potentiële risico voor de mannelijke foetus (zie rubriek 6.6). Finasteridetabletten zijn filmomhuld, waardoor contact met het actieve bestanddeel wordt voorkomen, mits de tabletten niet worden gebroken of fijngemaakt.

Er zijn kleine hoeveelheden finasteride aangetroffen in het sperma van patiënten die finasteride 5 mg/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 de patiënt aangeraden zijn partner zo min mogelijk bloot te stellen aan zijn sperma.

Borstvoeding:

Finasteride Aurobindo is niet geïndiceerd bij vrouwen.

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

Vruchtbaarheid

Er zijn geen langetermijngegevens over de fertiliteit bij mensen, en er zijn geen specifieke studies bij sub fertile 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 dat finasteride de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloedt.

4.8 Bijwerkingen

Finasteride Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 SmPC	Rev.nr. 2111 Pag. 6 van 11

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 doorgezet.

Voor bijwerkingen die werden gerapporteerd tijdens klinische studies en/of postmarketing surveillance, zie onderstaande tabel.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt bepaald:

zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10000$); 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 dit spontane meldingen betreft.

Systeem Orgaan Klasse	Frequentie: bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Niet bekend:</i> Overgevoelighedsreacties, waaronder zwelling van de lippen, tong, keel en het gezicht
Psychische stoornissen	<i>Vaak:</i> Verminderd libido <i>Niet bekend:</i> Depressie, verminderd libido dat ook bleef na stopzetten van de behandeling, angst
Hartaandoeningen	<i>Niet bekend:</i> palpitaties
Lever- en galaandoeningen	<i>Niet bekend:</i> Verhoging van leverenzymen
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Soms:</i> huiduitslag <i>Niet bekend:</i> pruritus, urticaria
Voortplantingstelsel- en borstaandoeningen	<i>Vaak:</i> impotentie <i>Soms:</i> Ejaculatiestoornis, pijnlijke en gezwollen borsten <i>Niet bekend:</i> Pijn aan de testes, erectiestoornissen die bleven na stopzetting van de behandeling, hematospermie; mannelijke onvruchtbaarheid en/of slechte zaadkwaliteit
Onderzoeken	<i>Vaak:</i> verminderd volume van het ejaculaat

Daarnaast zijn volgende bijwerkingen gemeld tijdens klinisch onderzoek en postmarketing surveillance: Mannelijke borstkanker (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. De incidentie van ejaculatiestoornis bij patiënten die met combinatietherapie behandeld werden was vergelijkbaar met de som van incidenties van deze bijwerking voor de beide monotherapiën.

Overige lange termijn gegevens

In een 7 jaar durende, placebo-gecontroleerde studie met 18.882 gezonde mannen, waaronder 9060 voor welke naaldbiopsie-gegevens toegankelijk waren voor analyse, werd prostaatkanker ontdekt bij 803 (18,4%) mannen die finasteride gebruikten en bij 1147 mannen in de placebo groep. In de finasteride groep hadden 280 (6,4%) mannen prostaatkanker met Gleason scores van 7-10, die

Finasteride Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 SmPC	Rev.nr. 2111 Pag. 7 van 11

ontdekt werd met behulp van naaldbiopsie, tegenover 237 (5,1%) mannen in de placebo groep. Verder onderzoek duidt erop dat de stijging van de prevalentie van hooggradig prostaatkanker die werd gezien in de finasteride groep kan worden verklaard door een detectiebias vanwege het effect dat finasteride heeft op prostaatvolume. Van het totaal aantal gevallen van prostaatkanker dat werd gediagnosticeerd in dit onderzoek, werd ongeveer 98% geclassificeerd als intracapsulair (klinisch stadium T1 of T2). De klinische significantie van de Gleason 7-10 gegevens is onbekend.

Uitkomsten van laboratoriumonderzoek

Wanneer de laboratoriumwaarden van PSA worden beoordeeld, moet in aanmerking worden genomen dat de PSA-waarden afnemen in patiënten die met finasteride behandeld worden (ie 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 tot 400 mg en meermalige doses tot 80 mg per dag drie maanden gekregen zonder bijwerkingen. Geen specifieke behandeling van een overdosering met finasteride wordt aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: testosteron-5 α -reductaseremmers
ATC code: G04CB01

Werkingsmechanisme

Finasteride is een synthetische 4-azasteroïd, 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

Klinisch onderzoek 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.

Finasteride Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 SmPC	Rev.nr. 2111 Pag. 8 van 11

Alle parameters die betrekking hebben op de werkzaamheid bleven tijdens een 3 jarige follow-up periode, dezelfde.

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 (mtops)

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 (n=768), doxazosine 4 of 8 mg per dag* (getitreerd van 1 mg naar 4 of 8 mg gedurende een periode van 3 weken, n=756), de combinatie van finasteride 5 mg per dag en doxazosine 4 of 8 mg per dag* (n=786) of placebo (n=737) 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, 39 en 67%. Gedurende het onderzoek was de frequentie van algehele klinische progressie bij mannen in de placebo-, finasteride-, doxazosine- en combinatiegroepen 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. 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 verslechtering van de symptoomscore werd verminderd met 30 (95% CI 6 tot 48%), 46 (95% CI 25 tot 60%) en 64% (95% CI 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% , 31 en 79% in respectievelijk de finasteride-, doxazosine- en combinatiegroep vergeleken met placebo. Alleen de finasteride- en combinatietherapiegroep verschilden significant met het placebo.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

De 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.

Finasteride Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 SmPC	Rev.nr. 2111 Pag. 9 van 11

Distributie:

De binding aan plasmaproteïnen is ongeveer 93%.

De klaring en het distributievolume zijn ongeveer respectievelijk 165 ml/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 α -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 μ g) die geen effect had op circulerende DHT-spiegels bij mannen (zie ook rubriek 5.3).

Bij patiënten met een chronisch verminderde nierfunctie die een creatinineklaring hadden van 9 - 55 ml/min, verschilde de dispositie van een enkelvoudige dosis ¹⁴C-finasteride niet van die bij gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.2). Ook was de proteïnebinding niet anders bij patiënten met een verminderde nierfunctie. 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 verminderde nierfunctie die niet gedialyseerd worden.

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.

Finasteride Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 SmPC	Rev.nr. 2111 Pag. 10 van 11

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 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. Vermoed wordt dat de reproductieve toxiciteit wordt gemedieerd via de bedoelde remming van 5 α -reductase. Rekening houdend met een verschillende gevoeligheid voor finasterideremming tussen de soorten zou de marge van farmacologische blootstelling 4 keer zijn. 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 lag onder of binnen het bereik van die van mannen die 5 mg finasteride gebruikten, of ongeveer 1 - 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
Natriumzetmeelglycolaat, type A
Gepregelatineerd maïszetmeel
Natriumdocusaat
Magnesiumstearaat

Filmlaag:

Hydroxypropylcellulose
Hypromellose
Titaniumdioxide
Talk
Indigokarmijn aluminium lak (E132)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking: 4 jaar
HDPE-flesverpakking 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Finasteride Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 SmPC	Rev.nr. 2111 Pag. 11 van 11

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Finasteride Aurobindo 5 mg tabletten zijn verkrijgbaar in PVC/PE/PVDC/Aluminium blisterverpakking en witte ondoorzichtige HDPE-fles afgesloten met polypropyleen sluiting.

Verpakkingsgrootte :

Blisterverpakking: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 45, 50, 60, 90, 98, 100 en 120 filmomhulde tabletten.

HDPE-flesverpakking: 30, 50, 60, 90, 98, 100 and 500 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Vrouwen die zwanger zijn of zwanger kunnen worden, mogen geen gebroken of fijngemaakte finasteridetabletten aanraken vanwege de mogelijkheid van opname van finasteride en het daaruit voortvloeiende potentiële risico voor de mannelijke foetus. Finasteridetabletten zijn filmomhuld waardoor contact met het actieve bestanddeel wordt voorkomen, mits de tabletten niet worden gebroken of fijngemaakt.

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

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN, Baarn
Nederland

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

RVG 35032

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 augustus 2008
Datum van laatste hernieuwing: 14 augustus 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.6, 4.8 en 5.1: 3 september 2020