SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Proscar 5 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg finasteride.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 106,4 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Proscar, filmomhulde tabletten 5 mg zijn appelvormig, blauw, met aan de ene kant een ingeslagen code 'MSD 72' en aan de andere kant ‘Proscar’.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van benigne prostaathyperplasie (BPH) en preventie van urologische complicaties zoals acute urineretentie en van prostaatchirurgie bij patiënten met matige tot ernstige symptomen van BPH en een vergrote prostaat.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Proscar 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.

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

Hoewel spoedige verbetering kan worden gezien, kan een proefbehandeling van minstens een half jaar nodig zijn om uit te maken of een gunstige uitwerking op de symptomen is verkregen. De kans op acute urineretentie en prostaatchirurgie wordt na 4 maanden behandeling verminderd.

Patiënten met nierinsufficiëntie
Bij patiënten met nierinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast (zie rubriek 5.1, *Eliminatie*).

Ouderen
Bij ouderen hoeft de dosering niet te worden aangepast (zie rubriek 5.1, *Eliminatie*).

Wijze van toediening
Alleen voor oraal gebruik.
De tablet dient in zijn geheel ingenomen te worden en mag niet gedeeld of fijngemaakt worden (zie rubriek 6.6). De tablet kan worden ingenomen met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

Proscar is niet bestemd voor gebruik bij vrouwen of kinderen.

Proscar is gecontra-indiceerd in de volgende gevallen:
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap – 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 Proscar zijn behandeld. Patiënten met BPH en een verhoogd serum-prostaatspecifiek antigeen (PSA) werden in gecontroleerd klinisch onderzoek gemonitord met seriële PSA's en prostaatbiopten. In deze BPH-studies bleek Proscar de detectie van prostaatkanker niet te beïnvloeden en de algehele incidentie van prostaatkanker was bij met Proscar 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 Proscar 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 Proscar. Een baseline-PSA <4 ng/ml sluit prostaatkanker niet uit.

Proscar 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 Proscar 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 Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study (PLESS) werd bevestigd dat bij de gemiddelde patiënt die 6 maanden of langer met Proscar 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 Proscar. De ratio vrij tot totaal PSA blijft constant, zelfs in aanwezigheid van Proscar. 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 Proscar 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 Proscar 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
Proscar is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen.
De veiligheid en effectiviteit zijn bij gebruik bij kinderen niet vastgesteld.

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

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

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

Remmers van 5α-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.

Blootstelling aan finasteride – risico voor de mannelijke foetus
Verpulverde of gebroken tabletten Proscar 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.

Proscar 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
Proscar 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 Proscar 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 (≥ 1/10), Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)>, Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100), Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1000)>, 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 pruritus, urticaria en angio-oedeem (met o.a. zwelling van de lippen, tong, keel en gezicht)
Psychische stoornissen:	*Vaak:* verminderd libido *Niet bekend:* depressie, zelfmoordgedachten, verminderd libido dat aanhield na stopzetting van de behandeling, angst
Hartaandoeningen:	*Niet bekend:* hartkloppingen
Lever- en galaandoeningen:	*Niet bekend:* verhoogde leverenzymwaarden
Huid- en onderhuidaandoeningen:	*Soms:* uitslag
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 Proscar kregen en 1147 mannen (24,4 %) die placebo kregen. In de Proscar-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 Proscar-groep werd waargenomen verklaard kan worden door een detectiebias vanwege het effect van Proscar 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 Proscar 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 Proscar tot 400 mg en gedurende drie maanden meermalige doses Proscar tot 80 mg per dag gekregen zonder bijwerkingen.

In geval van overdosering met Proscar wordt geen specifieke behandeling geadviseerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme
Finasteride, een synthetische 4-azasteroïdverbinding, is een specifieke competitieve remmer van 5α-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. Proscar geeft een zeer effectieve verlaging van het DHT in de circulatie en in de prostaat. Finasteride heeft geen affiniteit voor de androgeenreceptor.

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 Proscar 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 Proscar de progressie van BPH bij mannen met een vergrote prostaat omkeert.

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. 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 Proscar 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 Proscar of placebo behandeld. Proscar 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 Proscar 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 Proscar gedurende 4 jaar reduceerde het absolute risico op urologische complicaties met 6,6 % (Proscar 6,6 % vs placebo 13,2 %), op acute urineretentie met 3,8 % (Proscar 2,8 % vs placebo 6,6 %) en op prostaatchirurgie met 5,5 % (Proscar 4,6 % vs placebo 10,1 %). In maand 4 werd een duidelijke scheiding zichtbaar tussen de behandelingsgroepen in maximale urineflow ten gunste van Proscar, die gedurende het hele onderzoek gehandhaafd bleef. Gedurende het 4-jarige onderzoek werd het prostaatvolume in vergelijking met de uitgangswaarden en placebo significant verminderd ($p< 0,001$).

Prostaatvolume als predictor van de therapeutische respons
De mate van symptomatische respons en van verbetering in maximale urineflow bij gebruik van Proscar 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 Proscar gezien.

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 $\geq$ 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 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 $\geq$ 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.

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 5 mg Proscar 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 5α-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 ^{14}C-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

Bij proefdieren zijn geen aanwijzingen gevonden voor een veiligheidsrisico voor de mens. Dit is gebaseerd op gegevens over toxiciteit na herhaalde toediening, genotoxiciteit, carcinogeniteit en farmacologische studies m.b.t. de veiligheid. Ook zijn toxicokinetische en biotransformatie studies verricht. Niet-klinische gegevens uit conventionele onderzoeken naar toxiciteit van herhaalde doses, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel wijzen niet op specifieke gevaren voor mensen.

Verstorend effect op voortplanting, waaronder fertiliteit
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 5α-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

Lactosemonohydraat
Glutenvrij voorverstijfseld zetmeel
Natriumzetmeelglycolaat
Natriumdocusaat
Microkristallijne cellulose (E 460a)
Magnesiumstearaat (E 572)
Methylhydroxypropylcellulose (E 464)
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Talk (E 553b)
Indigotine (E 132)
Titaandioxide (E 171)
Geel ijzeroxide (E 172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doordrukstrip PVC/PE/PVD/Al. Doosje met twee strips van 15 tabletten of twee strips van 14 tabletten. EAV: 10 strips van 5 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Vrouwen mogen fijngemaakte of gebroken Proscar tabletten niet aanraken als ze zwanger zijn of mogelijk zwanger zijn (zie rubriek 4.6). Proscar 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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

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

RVG 15482

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 juli 1992
Datum van laatste verlenging: 28 juli 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 11 juli 2024