

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Finasterid Actavis 5 mg tablett, filmdrasjert.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg finasterid.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 90,96 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Blå, rund bikonveks tablett merket med "F5". Diameteren er 7 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Finasterid Actavis er indisert for behandling og kontroll av benign prostatahyperplasi (BPH) hos pasienter med forstørret prostata:

- for å redusere kjertelstørrelse, øke urinflow og lindre symptomer ved BPH.
- for å redusere forekomsten av akutt urinretensjon og behovet for kirurgisk inngrep inkludert transuretral reseksjon av prostata (TURP) og prostatektomi.

Finasterid Actavis 5 mg tabletter skal bare gis til pasienter med forstørret prostata (prostatavolum større enn ca. 40 ml).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er én 5 mg tablett daglig med eller uten mat.

Selv om en forbedring kan ses tidlig, er behandling i minst 6 måneder ofte nødvendig for å objektivt avgjøre om det er oppnådd tilfredsstillende respons på behandlingen.

Dosering ved nedsatt leverfunksjon

Ingen data tilgjengelig ved nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Dosering ved nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon (fra og med kreatininclearance på så lite som 9 ml/min) ettersom farmakokinetiske studier ikke viser noen effekt på utskillelsen av finasterid ved nedsatt nyrefunksjon. Finasterid er ikke undersøkt hos pasienter som går til hemodialyse.

Dosering hos eldre

Dosejustering er ikke nødvendig, selv om farmakokinetiske studier har vist at eliminasjonshastigheten av finasterid er noe redusert hos pasienter over 70 år.

Administrasjonsmåte

Kun til oral bruk.

Tablettene skal svelges hele og må ikke deles eller knuses (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Finasterid Actavis er ikke indisert for bruk hos kvinner eller barn.

Finasterid Actavis er kontraindisert hos følgende:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Graviditet: Bruk hos kvinner når de er eller potensielt kan være gravide (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

- For å unngå obstruktive komplikasjoner er det viktig at pasienter med store mengder resturin og/eller kraftig nedsatt urinflow blir nøye kontrollert. Muligheten for kirurgi bør vurderes.
- Konsultasjon hos urolog bør vurderes for pasienter som behandles med finasterid.

Effekter på prostataspesifikt antigen (PSA) og oppdagelse av prostatakraft

Det er hittil ikke påvist noen klinisk fordel hos pasienter med prostatakraft som er behandlet med finasterid. Pasienter med BPH og forhøyet prostataspesifikt antigen (PSA) ble monitorert i kontrollerte kliniske studier med gjentatte PSA-målinger og prostatabiopsier. I disse BPH-studiene lot ikke finasterid til å endre forekomsten av oppdaget prostatakraft, og den totale forekomsten av prostatakraft var ikke signifikant forskjellig hos pasienter som ble behandlet med finasterid eller med placebo.

Digital rektal undersøkelse og, hvis nødvendig, måling av prostataspesifikt antigen (PSA) i serum bør foretas på pasienter før oppstart av finasteridbehandling og regelmessig under behandlingen for å utelukke prostatakraft. Generelt når man foretar PSA-målinger vil et baseline PSA-nivå > 10 ng/ml (Hybritech) kreve videre undersøkelser og vurdering av biopsi; for PSA-nivåer mellom 4 og 10 ng/ml vil videre undersøkelser anbefales. Det er et betydelig overlapp i PSA-nivået hos menn med og uten prostatakraft. Hos menn med BPH vil ikke en serum PSA-konsentrasjon innenfor det normale referanseområdet utelukke prostatakraft selv om de får behandling med finasterid. En baseline PSA < 4 ng/ml kan ikke utelukke prostatakraft.

Finasterid gir en reduksjon i serum PSA-konsentrasjonen på ca. 50 % hos pasienter med BPH selv ved prostatakraft. Denne reduksjonen i serum PSA-nivå hos pasienter med BPH som behandles med finasterid må tas med i betraktning ved evaluering av PSA-data, og utelukker ikke samtidig prostatakraft. Denne reduksjonen er forutsigbar i hele området av PSA-verdier, selv om det kan være individuelle variasjoner. Analyse av PSA-data for mer enn 3000 pasienter i den 4 år lange, dobbeltblinde, placebokontrollerte finasterid Long-Term Efficacy and Safety Study (PLESS) bekreftet at hos typiske pasienter behandlet med finasterid i seks måneder eller mer, bør PSA-verdiene doubles ved sammenligning med normalområdet for ubehandlede menn. Denne justeringen ivaretar sensitiviteten og spesifisiteten på PSA-prøvingen og opprettholder evnen til å påvise prostatakraft.

Enhver vedvarende forhøyelse av PSA-nivået hos pasienter som blir behandlet med finasterid skal evalueres nøye, inkludert vurdering av non-compliance i forhold til finasteridbehandlingen.

Prosentandel fri PSA (forhold mellom fri og total PSA) reduseres ikke signifikant av finasterid og holder seg konstant selv under påvirkning av finasterid. Ingen justering er nødvendig når prosentandel av fri PSA brukes som et hjelpemiddel ved påvisning av prostatakraft.

Legemiddel/laboratorietest-interaksjoner

Effekt på PSA-nivået

Serum PSA-konsentrasjon er korrelert med pasientens alder og prostatavolum, og prostatavolumet er korrelert med pasientens alder. Når PSA-nivå fra laboratorietester blir evaluert bør det tas hensyn til det faktumet at PSA-nivået reduseres hos pasienter som behandles med finasterid. Hos de fleste pasienter ser man en rask senking i PSA innen de første månedene av behandlingen, deretter stabiliserer PSA-nivåene seg til et nytt baselinenivå. Baseline etter behandling vil være ca. halvparten av nivået før behandling. Hos typiske pasienter behandlet med finasterid i seks måneder eller mer, bør PSA-verdiene dobles ved sammenligning med normalområdet for ubehandlede menn. For klinisk tolkning, se ”Virkninger på prostataspesifikt antigen (PSA) og oppdagelse av prostatakreft” tidligere under dette punktet. Det ble ikke observert andre forskjeller mellom pasienter som ble behandlet med finasterid eller placebo i standard laboratorietester.

Brystkreft hos menn

Brystkreft er rapportert hos menn som har tatt finasterid i løpet av kliniske studier og i perioden etter markedsføring. Leger bør instruere sine pasienter til å melde raskt ifra ved eventuelle endringer i brystvev, som klumper, smerte, gynekomasti eller sekresjon fra brystvortene.

Pediatrisk bruk

Finasterid er ikke indisert for bruk hos barn.
Sikkerhet og effekt hos barn har ikke blitt fastslått.

Leversvikt

Effekten av leversvikt på farmakokinetikken til finasterid er ikke blitt studert. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, ettersom finasterid hovedsakelig metaboliseres i leveren og plasmanivåene av finasterid kan være økt hos slike pasienter (se pkt. 4.2).

Humørsvingninger og depresjon

Humørsvingninger, inkludert nedstemthet, depresjon og, mindre hyppig, selvmordstanker, er rapportert hos pasienter som behandles med finasterid. Pasienter bør overvåkes for psykiatriske symptomer, og dersom slike oppstår bør pasienten anbefales å ta kontakt med lege.

Hjelpestoffer

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner er identifisert. Finasterid metaboliseres primært via, men synes ikke å signifikant påvirke, cytokrom P450 3A4-systemet. Selv om risikoen for at finasterid påvirker farmakokinetikken til andre legemidler er anslått til å være liten, er det sannsynlig at hemmere og indukere av cytokrom P450 3A4 vil påvirke plasmakonsentrasjonen av finasterid. Basert på etablerte sikkerhetsmarginer, er likevel en økning som skyldes samtidig bruk av slike hemmere lite sannsynlig å være av klinisk betydning. Følgende legemidler er undersøkt hos mennesker og ingen klinisk betydningsfulle interaksjoner er funnet: propranolol, digoksin, glibenklamid, warfarin, teofyllin og fenazon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Finasterid er kontraindisert til bruk hos kvinner som er gravide eller som kan være gravide (se pkt. 4.3).

På grunn av at type II 5-alfareduktasehemmere har evnen til å hemme omdannelsen av testosteron til dihydrotestosteron, kan disse legemidlene, inkludert finasterid, forårsake misdannelser i de ytre genitaliene hos guttefoster ved administrering til en gravid kvinne (se pkt. 5.3 og 6.6).

Eksposering for finasterid – risiko for guttefoster

Kvinner som er gravide eller som kan bli gravide skal ikke håndtere knuste eller delte finasteridtabletter, på grunn av faren for absorpsjon av finasterid gjennom huden og påfølgende potensiell risiko for guttefoster (Se ”Graviditet” i dette punktet.). Finasterid Actavis-tabletter er drasjerte og dette vil forhindre kontakt med virkestoffet ved normal håndtering, forutsatt at tablettene ikke er delt eller knust.

Små mengder finasterid er gjenfunnet i sæd fra personer som har fått finasterid 5 mg/dag. Det er ukjent om guttefoster kan bli negativt påvirket dersom moren eksponeres for sæd fra en pasient som blir behandlet med finasterid. Dersom pasientens seksualpartner er eller kan være gravid, anbefales pasienten å minimere partnerens eksponering for hans sæd.

Amming

Finasterid tabletter er ikke indisert for bruk hos kvinner. Det er ikke kjent om finasterid utskilles i morsmelk.

Fertilitet

Selv om dyrestudier ikke viste relevante bivirkninger på fertilitet, har det kommet spontane rapporter om infertilitet og/eller dårlig sædkvalitet etter lansering av andre produkter med finasterid. I noen av disse rapportene hadde pasientene andre risikofaktorer som kan ha bidratt til infertiliteten. Normalisering eller forbedring av sædkvalitet er rapportert etter seponering av finasterid.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ingen data som tyder på at finasterid påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er impotens og redusert libido. Disse bivirkningene oppstår i begynnelsen av behandlingen, og hos majoriteten av pasientene er de av forbigående karakter ved fortsatt behandling.

Bivirkninger som er rapportert under kliniske studier og/eller ved bruk etter markedsføring med finasterid 5 mg og/eller finasterid ved lavere doser er listet opp i tabellen under.

Hyppighet av bivirkninger er definert på følgende måte:

Svært vanlige (>1/10)

Vanlige (>1/100, <1/10)

Mindre vanlige (>1/1 000, < 1/100)

Sjeldne (> 1/10 000, <1/1 000)

Svært sjeldne (< 1/10 000),

Ikke kjent (kan ikke fastslås utifra tilgjengelige data).

Hyppigheten av bivirkninger rapportert ved bruk etter markedsføring kan ikke fastslås siden data er hentet fra enkeltrapporter.

Organklasser	Hyppighet	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	<i>Ikke kjent</i>	Overfølsomhetsreaksjoner inkludert angioødem (inkludert hevelser i lepper, tunge, hals og ansikt)
Psykiatriske sykdommer	<i>Vanlig</i>	Redusert libido
	<i>Ikke kjent</i>	Depresjon, nedsatt libido som fortsatte etter seponering av legemidlet, angst
Hjertesykdommer	<i>Ikke kjent</i>	Hjertebank
Sykdommer i lever og galleveier	<i>Ikke kjent</i>	Økte leverenzymmer
Hud- og underhudssykdommer	<i>Uvanlig</i>	Utslett

	<i>Ikke kjent</i>	Pruritus, urtikaria
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<i>Vanlig</i>	Impotens
	<i>Uvanlig</i>	Ejakulasjonsforstyrrelser, brystømhet, brystforstørrelse
	<i>Ikke kjent</i>	Smerte i testiklene, hematospermi, erektil dysfunksjon som vedvarte etter seponering av behandling, ejakulasjonsdysfunksjon som vedvarte etter seponering av behandling; mannlig infertilitet og/eller dårlig sædkvalitet*.
Undersøkelser	<i>Vanlig</i>	Redusert ejakulasjonsvolum

*Normalisering eller forbedring av sædkvalitet er rapportert etter seponering av finasterid (se pkt. 4.6).

I tillegg har følgende blitt rapportert i kliniske studier og etter markedsføring: mannlig brystkreft (se pkt. 4.4).

Medisinsk behandling av prostatasymptomer (MTOPS)

MTOPS-studien sammenliknet finasterid 5 mg/dag (n=768), doksazosin 4 eller 8 mg/dag (n=756), kombinasjonsbehandling med finasterid 5 mg/dag og doksazosin 4 eller 8 mg/dag (n=786) og placebo (n=737). I denne studien var sikkerhets- og tolerabilitetsprofilen for kombinasjonsbehandling generelt i samsvar med profilene til de individuelle komponentene. Forekomsten av ejakulasjonsforstyrrelser hos pasienter som fikk kombinasjonsterapi var sammenlignbar med summen av bivirkningshendelser for de to monoterapiene.

Laboratorietestfunn

Ved evaluering av PSA-verdier i laboratorier, må det tas hensyn til at PSA-nivået vanligvis synker hos pasienter behandlet med finasterid (se pkt. 4.4 Legemiddel/laboratorietest-interaksjoner).

Andre langtidsdata

I en 7-årig placebo-kontrollert studie der det deltok 18 882 friske menn, hvorav 9060 hadde data fra nålbiopsi fra prostata klar til analyse, ble det oppdaget prostatakreft hos 803 menn (18,4 %) som fikk finasterid 5 mg og 1147 menn (24,4 %) som fikk placebo. I gruppen som fikk finasterid hadde 280 menn (6,4 %) prostatakreft med Gleason-score 7-10 påvist ved nålbiopsi, mot 237 (5,1 %) i placebogruppen. Tilleggsanalyser tyder på at økningen i prevalens av høygradig prostatakreft observert i gruppen som fikk finasterid kan forklares av en deteksjonsskjevhet (detection bias) på grunn av effekten finasterid har på prostatavolumet. Av det totale antallet tilfeller av prostatakreft som ble diagnostisert i denne studien, ble ca. 98 % klassifisert som intrakapsulær (klinisk stadium T1 eller T2) ved diagnosen. Den kliniske signifikansen av Gleason 7-10-data er ukjent.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Pasienter har fått enkeltdoser av finasterid på opptil 400 mg og flere doser på opptil 80 mg daglig i tre måneder uten bivirkninger. Det er ingen spesifikk anbefalt behandling av overdose av finasterid.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Testosteron-5 α -reduktasehemmere
ATC-kode: G04C B01

Finasterid er et syntetisk 4-azasteroid, en spesifikk, kompetitiv hemmer av det intracellulære enzymet Type-II-5-alfareduktase. Dette enzymet omdanner testosteron til det mer potente androgenet dihydrotestosteron (DHT). Prostatakjertelen og følgelig også hyperplastisk prostatavev er avhengig av omdannelsen av testosteron til DHT for sin normale funksjon og vekst. Finasterid har ingen affinitet til den androgene reseptoren.

Kliniske studier viser en rask reduksjon av DHT-nivåene i serum på 70 %, noe som fører til en reduksjon av prostatavolumet. Etter 3 måneder oppnår man en reduksjon på ca. 20 % i kjertelens volum, og reduksjonen fortsetter og når ca. 27 % etter 3 år. Markert reduksjon finner sted i den periuretrale sonen like rundt urinrøret. Urodynamiske målinger har også bekreftet en signifikant reduksjon av detrusortrykk som et resultat av den reduserte obstruksjonen.

Signifikant forbedring i maksimal urinflow-rate og symptomer er oppnådd etter et par uker, sammenlignet med behandlingsstart. Forskjeller fra placebo er dokumentert ved henholdsvis 4 og 7 måneder.

Alle effektparametere er opprettholdt over en tre års oppfølgingsperiode.

Effekt av fire års behandling med finasterid med hensyn til forekomst av akutt urinretensjon, behov for kirurgi, symptom-score og prostatavolum:

I kliniske studier av pasienter med moderate til alvorlige symptomer på BPH, forstørret prostata ved digital rektal eksaminasjon og lite resturin, reduserte finasterid forekomsten av akutt urinretensjon fra 7/100 til 3/100 i løpet av fire år og behovet for kirurgi (TURP eller prostatektomi) fra 10/100 til 5/100. Reduksjonene var forbundet med en 2-punkts forbedring i IPSS-symptomscore (0-34), vedvarende regresjon i prostatavolum på ca. 20 % og vedvarende økning i urinstrøm.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Biotilgjengeligheten av finasterid er ca. 80 %. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås ca. 2 timer etter inntak, og absorpsjonen er fullstendig etter 6-8 timer.

Distribusjon

Proteinbindingsgrad er ca. 93 %.

Clearance og distribusjonsvolum er henholdsvis ca. 165 ml/min (70–279 ml/min) og 76 liter (44–96 l). Akkumulering av små mengder av finasterid er sett ved repeterte doser. Etter en daglig dose på 5 mg er laveste ”steady state” plasmakonsentrasjon av finasterid kalkulert til 8–10 ng/ml, som forblir stabil over tid.

Metabolisme

Finasterid metaboliseres i leveren. Finasterid påvirker ikke signifikant cytokrom P450 enzym-systemet. To metabolitter med lav 5-alfareduktasehemmende effekt er identifisert.

Eliminasjon

Halveringstiden i plasma er gjennomsnittlig 6 timer (4-12 timer) (hos menn >70 år 8 timer, omfang 6-15 timer).

Etter administrasjon av radioaktivt merket finasterid, utskilles ca. 39 % (32–46 %) av administrert dose i urinen i form av metabolitter. Praktisk talt ikke noe uforandret finasterid gjenfinnes i urinen. Ca. 57 % (51–64 %) av den totale dosen utskilles i feces.

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance så lav som 9 ml/min) er det ikke sett forandring av eliminasjonen av finasterid (se pkt. 4.2).

Finasterid krysser blod-hjerne barrieren. Små mengder finasterid har blitt gjenfunnet i sædvæske hos behandlede pasienter. I 2 studier av friske forsøkspersoner (n=69) som fikk finasterid 5 mg/dag i

6-24 uker varierte finasterid-konsentrasjoner i sæd fra umålbart (<0,1 ng/ml) til 10,54 ng/ml. I en tidligere studie hvor det ble brukt en mindre sensitiv deteksjonsmetode, varierte finasterid-konsentrasjoner i sæd hos 16 personer som fikk finasterid 5 mg/dag fra umålbart (< 1,0 ng/ml) til 21 ng/ml. Derfor, basert på et 5 ml ejakulasjonsvolum, ble mengden finasterid i sæd estimert til å være 50 til 100 ganger mindre enn dosen med finasterid (5 µg) som ikke hadde noen effekt på sirkulasjonen av DHT nivåer hos menn (se også pkt. 5.3).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Pre-kliniske data viser ingen spesiell risiko for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. Studier av reproduksjonstoksicitet hos hannrotter har vist redusert vekt av prostata og sædblære, redusert sekresjon fra kjertler nærliggende kjønnsorganene og redusert fertilitetsindeks (som følge av den primære farmakologiske effekten av finasterid). Den kliniske relevansen av disse funnene er uklar.

Som for andre 5-alfareduktase-hemmere, er det sett feminisering av hannrotte-fostre ved administrasjon av finasterid i drektighetsperioden. Finasterid gitt intravenøst til drektige rhesusaper i doser opp til 800 ng/dag i hele embryo- og fosterutviklingsperioden ga ingen abnormiteter hos hannfoster. Dette er omtrent 60-120 ganger høyere enn den estimerte mengden i sæd hos en mann som har tatt 5 mg finasterid, og som en kvinne kan bli eksponert for via sæd. Som bekreftelse på relevansen av Rhesus-modellen for fosterutvikling hos mennesker: oral administrasjon av finasterid 2 mg/kg/dag til drektige aper resulterte i abnormiteter i eksterne genitalier hos hannfoster (systemisk eksponering (AUC) hos aper var litt høyere (3x) enn hos menn som hadde tatt 5 mg finasterid, eller omtrent 1-2 millioner ganger den estimerte mengden av finasterid i sæd). Ingen andre abnormiteter ble sett hos hannfostre, og ingen finasterid-relaterte abnormiteter ble observert hos hunnfostre ved noen doser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Stivelse, pregelatinisert (mais)
Lauroylmakrogolglyserider
Natriumstivelseglykolat (type A)
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose
Makrogol
Titandioksid (E171)
Indigokarmin aluminiumlakk (E132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterbrett av Aluminium/PVC eller Aluminium/Aluminium: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 60, 98, 100 og 300 (30x10) tabletter.

Plastbokser (HDPE): 10, 30, 50, 100 og 300 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kvinner som er eller kan bli gravide skal ikke håndtere knuste eller delte finasteridtabletter på grunn av faren for absorpsjon av finasterid og påfølgende potensiell risiko for guttefoster (se pkt. 4.6).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

06-4208

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29.11.2006
Dato for siste fornyelse: 17.02.2011

10. OPPDATERINGSDATO

25.03.2024