

Finasteride

G04CB01, januari 2018

Indicatie

Benigne prostaathyperplasie (BPH).

Standpunt Ephor

In het rapport over de 5-alpha-reductaseremmers van augustus 2013 wordt **finasteride** geadviseerd als behandeling voor benigne prostaathyperplasie vergelijkbaar met het referentiemiddel dutasteride.(1)

Finasteride is geregistreerd voor matige tot ernstige symptomen van benigne prostaathyperplasie.(2) Daarnaast is finasteride geregistreerd voor alopecia bij mannen van 18-41 jaar (ATC-code D11AX10). Deze indicatie wordt hier niet besproken. Finasteride is sinds 1992 internationaal in de handel. Met finasteride is voldoende ervaring opgedaan. Finasteride is een 5-alpha-reductaseremmer.

Ervaring: het aantal in RCTs bestudeerde ouderen is niet bekend.

Effectiviteit:

Er zijn 13 placebo gecontroleerde studies verricht bij patiënten ouder dan 40 jaar met een gemiddelde leeftijd van 61-68 jaar.(3-15) Zeven van deze studies zijn verwerkt in een meta-analyse.(16) Zowel na 1 jaar als na 2 jaar verlaagde finasteride de symptoomscore significant ten opzichte van placebo. Het verschil was echter niet klinisch relevant. Finasteride voorkomt acute urineretentie en verlaagt het risico op operatief ingrijpen significant vaker dan placebo.(1)

In een gerandomiseerd onderzoek verminderde zowel finasteride als dutasteride het prostaatvolume. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen finasteride en dutasteride betreffende het verbeteren van symptoomscore, verminderen van urineretentie en voorkomen van operatief ingrijpen.(17)

Bijwerkingen: het bijwerkingenprofiel is mild en bestaan vooral uit seksuele bijwerkingen en gynaecomastie.(2)

Interactiepotentieel: klein met <5 geneesmiddelen(groepen).

Farmacokinetiek: De eliminatiehalfwaardetijd is bij ouderen >70 jaar verlengd tot 8 uur.(2)

Dosering: dosisaanpassing is bij ouderen niet nodig.

Gebruiksgemak: dosering is 1x daags. De filmomhulde tabletten mogen niet worden fijngemalen.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten >65 zijn er geïncludeerd: niet bekend
Hoeveel patiënten >75 zijn er geïncludeerd: niet bekend
Hoeveel patiënten >85 zijn er geïncludeerd: niet bekend

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel (ATC-code G04CB01) in Nederland (bron: GIP-databank 2016)

65-74 jaar: 7.610 mannen en 71 vrouwen.

≥75 jaar: 15.151 mannen en 23 vrouwen.

Effectiviteit

Er zijn 13 placebo gecontroleerde studies verricht bij patiënten ouder dan 40 jaar met een gemiddelde leeftijd van 61-68 jaar.(3-15) Zeven van deze studies zijn verwerkt in een meta-analyse.(16) Zowel na 1 jaar als na 2 jaar verlaagde finasteride de symptoomscore significant ten opzichte van placebo. Het verschil was echter klinisch niet relevant. In de studie met gemiddelde leeftijd van 68 jaar verbeterde 5 mg finasteride de symptoomscore ten opzichte van baseline met $-4,8 \pm 8,4$ en placebo met $-3,3 \pm 5,9$.(3) Lichte verbetering is van toepassing bij een verschil van 3 punten.

Finasteride voorkomt acute urineretentie en verlaagt het risico op operatief ingrijpen significant vaker dan placebo. Bij patiënten met een prostaatvolume > 40 cm³

verlaagde finasteride het risico op operatief ingrijpen na 1 jaar met

45% (RR = 0,55; 95% BI = 0,33 - 0,90). (6,7,11) Bij patiënten met een prostaatvolume < 40 cm³ werd na 1 jaar geen significant verschil tussen finasteride en placebo gevonden (RR = 0,73; 95% BI = 0,26-2,07).(8-10, 12,14)

In een gerandomiseerd onderzoek (EPICS) waarbij finasteride en dutasteride met elkaar werden vergeleken over meer dan 6 maanden werden 1630 mannen van >50 jaar met BPH geïncludeerd. (17) Zowel finasteride als dutasteride verminderde het prostaatvolume. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen finasteride en dutasteride betreffende het verbeteren van symptoomscore, verminderen van urineretentie en voorkomen van operatief ingrijpen.

Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de oude patiënt?

Niet bekend .

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Zes maanden bij mannen >50 jaar.(17)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Bij 2 retrospectieve studies waar (vooral) 65+ patiënten waren geïncludeerd (gemiddelde leeftijd 72 en 73 jaar), werden finasteride en dutasteride vergeleken. Bij patiënten met dutasteride kregen minder patiënten een prostaatoperatie vergeleken met finasteride (6,3% vs 8,6%).(18,19). Bij 2 andere studies, met patiënten veelal jonger dan 65 jaar (gemiddelde leeftijd 59-63 jaar), werd geen verschil gezien tussen dutasteride en finasteride.(20,21)

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij (kwetsbare) ouderen?

Malaise en vermoeidheid zijn gemeld echter geen verschillen tussen de 5- α -reductaseremmers onderling en met placebo.(22,23)

Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn impotentie, verminderd libido, ejaculatiestoornissen, gynaecomastie van belang. De frequentie van deze bijwerkingen neemt in de loop van de tijd af, en na 2 jaar is er geen verschil meer met placebo. Soms (<0,1%) depressieve stemming, duizeligheid, alopecia en hypertrichose. Meldingen zijn gedaan van mammacarcinoom bij mannen.

Het number needed to harm is niet bekend.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

1. [WEUSKOP5723:Prostate Cancer in benign prostatic hyperplasia \(BPH\) patients](#)
2. [Finasteride and male breast cancer – a register-based nested case-control study in Denmark, Finland, Norway, and Sweden \(MK-0906-162\)](#)

Anticholinerge effecten

Nee.

Delier

Nee.

Duizeligheid

Soms (0.1-1%).

Valneiging en/of motorische functie

Soms (0.1-1%): duizeligheid.

Sedatieve effecten

Nee.

Orthostatische effecten

Nee.

Effect op voedselinname

Nee.

Hemostase

Nee.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Zelden (<0,1%) hartfalen.

Cognitie

Nee.

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Het bijwerkingenprofiel is mild en bestaan vooral uit seksuele bijwerkingen en gynaecomastie.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

Remmers en inductoren van het cytochroom-P450 3A4-systeem kunnen invloed hebben op de plasmaconcentratie van finasteride. Een verandering van de finasteride concentratie zal echter niet klinisch relevant zijn.(2)

Farmacokinetiek

Finasteride wordt in de lever gemetaboliseerd tot twee minder actieve metabolieten en voor ongeveer 39% uitgescheiden met de urine, hoofdzakelijk in de vorm van metabolieten. Ongeveer 57% wordt uitgescheiden met de feces. Finasteride heeft een eliminatiehalfwaardetijd van vijf tot zes uur. Deze is bij ouderen > 70 jaar verlengd tot 8 uur. Dit heeft echter geen klinische betekenis en doseringsverlaging is niet nodig.

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee.

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

De eliminatiehalfwaardetijd is bij ouderen >70 jaar verlengd tot 8 uur.(2)

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?

Nee, de biologische beschikbaarheid van finasteride is ongeveer 80%.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?

Nee.

Dosis

Filmomhulde tablet 1 x 5 mg per dag.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Nee.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Nee.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Het effect van leverfalen op de farmacokinetiek van finasteride is niet onderzocht. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verminderde leverfunctie, aangezien de plasmaconcentraties van finasteride bij hen verhoogd kunnen zijn.(2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Dosis 1x dag filmomhulde tabletten. Fijnmalen is niet toegestaan.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

Er is geen aanpassing van de dosering bij ouderen nodig. Als u merkt dat finasteride 5 mg te sterk of juist te weinig werkt, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Normalisatie of verbetering van de zaadkwaliteit is gemeld na stopzetting van de therapie. Verminderde libido en erectiestoornis dat aanhield na stopzetting van de behandeling.

Referenties

1. Ephor rapport:
http://www.ephor.nl/media/1063/5a_reductaseremmers_rapport_definitief5c9b.pdf
2. Samenvatting van de productkenmerken SmPC en patiëntenbijsluiter finasteride:
https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=111:2:0:ATC:NO:SESSION:P0_DOMAIN,P0_LANG,P2_RESPPG,P2_SORT,P2_AS_ATC:H,NL,10,PRODA,G04CB01
3. Abrams P, Schäfer W, Tammela TL, Barrett DM, Hedlund H, Rollema HJ, Matos-Ferreira A, Nordling J, Bruskewitz R, Andersen JT, Hald T, Miller P, Kirby R, Mustonen S, Cannon A, Jacobsen CA, Gormley GJ, Malice MP, Bach MA. Improvement of pressure flow parameters with finasteride is greater in men with large prostates. Finasteride Urodynamics Study Group. *J Urol.* 1999 May;161(5):1513-7.
4. Andersen JT, Ekman P, Wolf H, Beisland HO, Johansson JE, Kontturi M, Lehtonen T, Tveter K. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebocontrolled study. The Scandinavian BPH Study Group. *Urology.* 1995 Nov;46(5):631-7.
5. Byrnes CA, Morton AS, Liss CL, Lippert MC, Gillenwater JY. Efficacy, tolerability, and effect on health-related quality of life of finasteride versus placebo in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a community based study. CUSP Investigators. Community based study of Proscar. *Clin Ther.* 1995 Sep-Oct;17(5):956-69.
6. The Finasteride Study Group. Finasteride (MK-906) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 1993;22(4):291-9.
7. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, Andriole GL, Geller J, Bracken BR, Tenover JS, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med.* 1992 Oct 22;327(17):1185-91.

8. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, Sweeney M, Grossman EB. Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology*. 2003 Jan;61(1):119-26.
9. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, Haakenson C, Machi M, Narayan P, Padley RJ. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med*. 1996 Aug 22;335(8):533-9.
10. Marberger MJ. Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: double-blind, placebo-controlled, multicenter study. PROWESS Study Group. *Urology*. 1998 May;51(5):677-86.
11. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, Albertsen P, Roehrborn CG, Nickel JC, Wang DZ, Taylor AM, Waldstreicher J. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med*. 1998 Feb 26;338(9):557-63.
12. McConnell, J. D., et al. (2003). "The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia." *N Engl J Med* 349(25): 2387-2398.
13. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault JP, Afridi SK, Elhilali MM. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. *CMAJ*. 1996 Nov 1;155(9):1251-9.
14. Polat O, Ozbey I, Gül O, Demirel A, Bayraktar Y. Pharmacotherapy of benign prostatic hyperplasia: inhibitor of 5 alpha-reductase. *Int Urol Nephrol*. 1997;29(3):323-30.
15. Tenover JL, Pagano GA, Morton AS, Liss CL, Byrnes CA. Efficacy and tolerability of finasteride in symptomatic benign prostatic hyperplasia: a primary care study. Primary Care Investigator Study Group. *Clin Ther*. 1997 Mar-Apr;19(2):243-58.
16. Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology*. 1996 Sep;48(3):398-405.
17. Nickel, J. C., et al. (2011). "Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS)." *BJU Int* 108(3): 388-394.
18. Cindolo, L., et al. (2013). "The effects of dutasteride and finasteride on BPH-related hospitalization, surgery and prostate cancer diagnosis: a record-linkage analysis." *World J Urol* 31(3): 665-671.
19. Fenter, T. C., et al. (2008). "Dutasteride vs finasteride: assessment of differences in acute urinary retention rates and surgical risk outcomes in an elderly population aged > or =65 years." *Am J Manag Care* 14(5 Suppl 2): S154-159.
20. Issa, M. M., et al. (2007). "A large retrospective analysis of acute urinary retention and prostate-related surgery in BPH patients treated with 5-alpha reductase inhibitors: dutasteride versus finasteride." *Am J Manag Care* 13 Suppl 1: S10-16.
21. Kaplan, S. A., et al. (2012). "A 5-year retrospective analysis of 5alpha-reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side effects and breast

- complications than dutasteride." Int J Clin Pract **66**(11): 1052-1055.
22. Clark, R. V., et al. (2004). "Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5alpha-reductase inhibitor." J Clin Endocrinol Metab **89**(5): 2179-2184.
23. Andriole, G. L. and R. Kirby (2003). "Safety and tolerability of the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia." Eur Urol **44**(1): 82-88.