

Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Finasterid PUREN 5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 5 mg Finasterid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: enthält 97,5 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Blaue, runde (Durchmesser 7,6 mm), bikonvexe, abgekantete Filmtabletten, mit einem eingepägten „E“ auf der einen und „61“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Finasterid PUREN ist angezeigt zur Behandlung und Kontrolle der benignen Prostatahyperplasie (BPH) bei erwachsenen Patienten mit vergrößerter Prostata, zur:

- Rückbildung der vergrößerten Prostata sowie zur Verbesserung des Harnflusses und von BPH-bedingten Symptomen,
- Reduzierung des Risikos einer akuten Harnretention und der Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs einschließlich transurethraler Resektion der Prostata (TURP) und Prostatektomie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dosierung bei Erwachsenen

Die empfohlene Dosierung beträgt einmal täglich eine 5 mg-Tablette, die unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden kann.

Selbst wenn innerhalb kürzester Zeit eine Verbesserung erkennbar ist, kann eine Behandlung über einen Zeitraum von sechs Monaten notwendig sein, um objektiv beurteilen zu können, ob die Behandlung mit dem Arzneimittel eine zufriedenstellende Wirkung gezeigt hat.

Spezielle Patientengruppen:

Dosierung bei älteren Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig, obgleich pharmakokinetische Studien gezeigt haben, dass die Eliminationsrate von Finasterid bei Patienten über 70 Jahren geringfügig vermindert ist.

Dosierung bei Leberinsuffizienz

Es sind keine Daten über Patienten mit Leberinsuffizienz verfügbar (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung bei Niereninsuffizienz

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit unterschiedlichen Graden von Niereninsuffizienz nicht notwendig (beginnend bei einer Kreatinin-Clearance von mindestens 9 ml/min), da in pharmakokinetischen Studien nicht festgestellt wurde, dass Niereninsuffizienz einen Einfluss auf die Elimination von Finasterid gezeigt hat. Bei Hämodialyse-Patienten wurde Finasterid nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Finasterid bei Kindern wurde bislang nicht nachgewiesen. Finasterid PUREN ist bei Kindern kontraindiziert.

Art der Anwendung

Nur zur oralen Anwendung vorgesehen.

Die Tablette sollte als Ganzes geschluckt werden und darf nicht geteilt oder zerstoßen werden (siehe Abschnitt 6.6).

Finasterid kann als Monotherapie oder in Kombination mit dem α -Rezeptorenblocker Doxazosin angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

4.3 Gegenanzeigen

Finasterid PUREN ist bei Frauen und Kindern nicht indiziert..

Finasterid PUREN ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft – Frauen, die schwanger sind oder möglicherweise schwanger sein könnten (siehe Abschnitt 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit, Exposition gegenüber Finasterid – Risiko für den männlichen Fötus).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein:

Eine Behandlung mit Finasterid sollte in Abstimmung mit einem Arzt für Urologie erfolgen. Eine Obstruktion aufgrund eines trilobären Wachstumsmusters der Prostata sollte vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden.

Um obstruktive Komplikationen zu vermeiden ist es wichtig, dass Patienten mit einem großen Restharnvolumen und/oder stark vermindertem Harnfluss sorgfältig überwacht werden. Die Möglichkeit einer Operation sollte in Betracht gezogen werden.

Auswirkungen auf prostataspezifisches Antigen (PSA) und Prostatakarzinomdiagnose:

Es konnte kein klinischer Nutzen bei Patienten mit Prostatakarzinom, die Finasterid einnehmen, gezeigt werden. Patienten mit BPH und erhöhten Werten an prostataspezifischem Antigen (PSA) im Serum wurden in klinischen Studien durch PSA-Messung und Prostatabiopsien kontrolliert.

In diesen BPH-Studien scheint Finasterid nicht die Prostatakarzinomdiagnose zu verändern und die Gesamthäufigkeit von aufgetretenen Prostatakarzinomen war statistisch nicht signifikant verschieden bei Patienten, die mit Finasterid oder mit Placebo behandelt wurden.

Digitale rektale Vorsorgeuntersuchungen sowie andere geeignete Verfahren zur Beurteilung von Prostatakarzinomen werden vor dem Beginn einer Therapie mit Finasterid und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung empfohlen. Der Serum-PSA-Wert wird auch zur Erkennung von Prostatakarzinom eingesetzt. Im Allgemeinen geben PSA-Werte von mehr als 10 ng/ml (Hybritech) Anlass für weiterführende Untersuchungen, eine Biopsie sollte in Erwägung gezogen werden. Für PSA-Werte zwischen 4 und 10 ng/ml sind weitere Untersuchungen zu empfehlen. Es gibt eine beträchtliche Überschneidung der PSA-Werte bei Männern mit und ohne Prostatakarzinom. Deshalb schließt ein normaler PSA-Wert bei Männern mit BPH nicht automatisch Prostatakarzinome aus, ungeachtet einer Behandlung mit Finasterid. Ein Standard-PSA-Wert von weniger als 4 ng/ml schließt ein Prostatakarzinom nicht aus.

Finasterid verursacht eine Senkung der PSA-Serumkonzentration von ungefähr 50 % bei Patienten mit BPH, auch bei einem bestehenden Prostatakarzinom. Diese Senkung im Serum des PSA-Spiegels bei Patienten mit BPH, die mit Finasterid behandelt werden, sollte bei der Auswertung der PSA-Daten berücksichtigt werden und schließt ein gleichzeitig vorliegendes Prostatakarzinom nicht aus. Diese Abnahme ist über den gesamten Bereich der PSA-Werte vorhersagbar, kann aber einer interindividuellen Streuung unterliegen. Eine Analyse der PSA-Daten von mehr als 3 000 Patienten in einer 4-jährigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Finasterid (PLESS), bestätigten, dass bei Patienten, die mindestens 6 Monate mit Finasterid behandelt wurden, die PSA-Werte im Vergleich zu den Normalwerten bei unbehandelten Männern verdoppelt werden sollten. Durch diese Anpassung kann die Sensitivität und Spezifität der PSA-Bestimmung sowie deren Eignung für die Prostatakarzinomdiagnose erhalten werden.

Jeder länger anhaltende Anstieg der PSA-Spiegel bei mit Finasterid behandelten Patienten sollte sorgfältig beurteilt werden, auch hinsichtlich einer möglichen Non-Compliance mit der Finasterid-Therapie.

Der Prozentsatz an freiem PSA (Quotient aus freiem und Gesamt-PSA) wird durch Finasterid nicht signifikant gesenkt. Der PSA-Quotient bleibt auch unter dem Einfluss von Finasterid konstant. Bei Heranziehung des Prozentsatzes an freiem PSA als Hilfestellung bei der Prostatakarzinom-Diagnostik ist keine Anpassung an des Wertes erforderlich.

Wechselwirkungen mit Labortests

Auswirkungen auf prostataspezifisches Antigen (PSA)–Werte:

Die PSA-Serumkonzentration korreliert mit dem Alter des Patienten und dem Prostatavolumen, das Prostatavolumen korreliert seinerseits mit dem Alter des Patienten. Bei Evaluierung der gemessenen PSA-Werte sollte berücksichtigt werden, dass diese bei Patienten, die Finasterid einnehmen, abnehmen. Bei den meisten Patienten kann ein sehr schneller Abfall des PSA-Wertes im ersten Monat der Einnahme von Finasterid beobachtet werden, danach stabilisieren sich die PSA-Werte. Der PSA-Wert nach der Behandlung ist etwa noch die Hälfte des Anfangswertes. Deswegen sollten die Werte bei Patienten, die Finasterid 6 Monate oder länger einnehmen, im Vergleich zu den Werten unbehandelter Männer verdoppelt werden. Für klinische Auslegungen wird auf Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, Auswirkungen auf den PSA-Wert und die Prostatakarzinomdiagnostik verwiesen.

Brustkrebs bei Männern

Bei Männern, die in klinischen Prüfungen und nach der Markteinführung Finasterid 5 mg erhielten, wurde Brustkrebs beschrieben. Die Patienten sollten daher angewiesen werden, alle

Veränderungen im Brustgewebe, wie Knoten, Schmerzen, Gynäkomastie oder Ausfluss aus den Brustwarzen umgehend zu melden.

Kinder und Jugendliche

Finasterid PUREN ist nicht zur Anwendung bei Kindern bestimmt.
Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vor.

Leberinsuffizienz

Es liegen keine Daten zur Auswirkung einer Leberinsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Finasterid vor.

Stimmungsänderungen und Depression

Bei Patienten, die mit Finasterid 5 mg behandelt wurden, wurde über Stimmungsänderungen einschließlich depressiver Verstimmung, Depression und, seltener, Suizidgedanken berichtet. Patienten sollten hinsichtlich psychiatrischer Symptome überwacht werden. Wenn solche Symptome auftreten, sollte dem Patienten geraten werden, medizinischen Rat einzuholen.

Finasterid PUREN enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Finasterid PUREN nicht einnehmen.

Finasterid PUREN enthält Natrium

Finasterid PUREN enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln festgestellt. Finasterid wird hauptsächlich über das Cytochrom P450 3A4 System metabolisiert. Obwohl das Risiko der Beeinträchtigung der Pharmakokinetik von anderen Stoffen durch Finasterid als sehr gering geschätzt wird, ist es möglich, dass Stoffe, die Cytochrom P450 3A4 inhibieren die Plasmakonzentration von Finasterid beeinflussen. Trotzdem ist ein Anstieg durch gleichzeitige Einnahme solcher Inhibitoren nicht von klinischer Signifikanz. Finasterid führt zu keiner signifikanten Beeinträchtigung der metabolisierenden Enzyme des Cytochrom-P450-Systems. Verbindungen, die am Menschen überprüft wurden: Propanolol, Digoxin, Glibenclamid, Warfarin, Theophyllin und Phenazon. Es wurden keine bedeutenden klinischen Wechselwirkungen festgestellt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Finasterid PUREN ist bei Frauen, die schwanger oder möglicherweise schwanger sind, kontraindiziert. (siehe Abschnitt 4.3).

Da 5-alpha-Reduktase-Hemmer vom Typ II die Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron hemmen, können solche Arzneimittel, einschließlich Finasterid, Anomalien der äußeren Geschlechtsorgane eines männlichen Fetus verursachen, wenn sie an schwangere Frauen verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.3).

Exposition gegenüber Finasterid - Risiken für männliche Feten:

Frauen dürfen nicht mit zerbrochenen oder zerstoßenen Finasterid-Tabletten in Berührung kommen, wenn sie schwanger sind oder schwanger sein könnten, da die Möglichkeit der Resorption von Finasterid und damit ein potentiell Risiko für einen männlichen Feten besteht (siehe Abschnitt 6.6).

Finasterid-Tabletten haben einen Filmüberzug, der den Kontakt mit dem Wirkstoff bei normaler Handhabung verhindert, vorausgesetzt, dass die Tabletten nicht zerbrochen oder zerstoßen wurden.

Im Samen von Männern, die mit 5 mg Finasterid pro Tag behandelt wurden, wurden geringe Mengen Finasterid nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob es schädliche Folgen für einen männlichen Fetus hat, wenn seine Mutter mit dem Samen eines mit Finasterid behandelten Patienten in Berührung kommt. Wenn die Sexualpartnerin des Patienten schwanger ist oder sein könnte, wird dem Patienten empfohlen, seine Partnerin so wenig wie möglich mit seinem Samen in Berührung kommen zu lassen.

Stillzeit:

Finasterid PUREN ist nicht für die Anwendung bei Frauen indiziert. Es ist nicht bekannt, ob Finasterid in die Muttermilch ausgeschieden wird.

Fertilität

Langzeitdaten zur Fertilität beim Menschen fehlen und spezifische Studien an subfertilen Männern wurden nicht durchgeführt. Männliche Patienten mit einem Kinderwunsch wurden anfänglich von den klinischen Studien ausgeschlossen. Obwohl tierexperimentelle Studien keine relevanten negativen Auswirkungen auf die Fertilität zeigten, gab es nach Markteinführung Spontanberichte über Infertilität und/oder schlechte Samenqualität. Bei einigen dieser Berichte lagen bei den Patienten andere Risikofaktoren vor, die zur Infertilität beigetragen haben könnten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Daten vor, die anzeigen, dass Finasterid einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder auf das Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Impotenz und verminderte Libido. Diese Nebenwirkungen treten zu Beginn der Behandlung auf und verschwinden bei der Mehrheit der Patienten bei fortlaufender Behandlung.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Untersuchungen vor und nach der Zulassung beschriebenen Nebenwirkungen sind in nachfolgender Tabelle gelistet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Zulassung kann nicht bestimmt werden, da die Daten aus spontanen Berichten stammen.

Systemorganklasse	Nebenwirkungen mit Häufigkeitsangabe
Untersuchungen	<i>Häufig:</i> Vermindertes Ejakulatvolumen

Erkrankungen des Immunsystems	<i>Nicht bekannt:</i> Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioöedeme (einschließlich Schwellung der Lippen, der Zunge, des Halses und des Gesichts)
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Häufig:</i> Verminderte Libido <i>Nicht bekannt:</i> Depression, verminderte Libido, die nach Absetzen der Behandlung andauerte; Angst; Suizidgedanken
Herzerkrankungen	<i>Nicht bekannt:</i> Herzrasen
Leber- und Gallenerkrankungen	<i>Nicht bekannt:</i> Anstieg der Leberenzyme
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<i>Selten:</i> Hautausschlag <i>Nicht bekannt:</i> Juckreiz, Nesselausschlag
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<i>Häufig:</i> Impotenz <i>Gelegentlich:</i> Ejakulationsprobleme, Berührungsempfindlichkeit der Brust, Vergrößerung der Brust In Einzelfällen ist auch über Sekretion aus der Brustdrüse und im Rahmen von Gynäkomastie über das Auftreten von Knoten in der Brust berichtet worden, die bei einzelnen Patienten operativ entfernt wurden. <i>Nicht bekannt:</i> Hodenschmerzen, Hämatospermie, sexuelle Funktionsstörungen (erektile Dysfunktion und Ejakulationsstörungen), die auch nach dem Absetzen der Behandlung andauern, Infertilität bei Männern und/oder schlechte Spermienqualität. Eine Normalisierung bzw. Verbesserung der Spermaqualität wurde nach Absetzen von Finasterid berichtet.

Des Weiteren wurde in klinischen Studien und nach der Zulassung über Brustkrebs bei Männern berichtet (Abschnitt 4.4).

Kombinationstherapie mit Doxazosin

Die folgenden Nebenwirkungen wurden häufiger berichtet, wenn Finasterid PUREN zusammen mit dem alpha-Rezeptorenblocker Doxazosin angewendet wurde: Asthenie 16,8 % (Placebo 7,1 %), posturale Hypotonie 17,8 % (Placebo 8,0 %), Schwindel 23,2 % (Placebo 8,1 %) und Ejakulationsstörungen 14,1 % (Placebo 2,3 %).

Medizinische Therapie von Prostatasymptomen (MTOPS):

Bei der MTOPS-Studie wurden Finasterid 5 mg/Tag (n = 768), Doxazosin 4 oder 8 mg/Tag (n = 756), eine Kombinationstherapie mit Finasterid 5 mg/Tag und Doxazosin 4 oder 8 mg/Tag (n = 786) sowie Placebos (n = 737) verglichen. In dieser Studie war das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der Kombinationstherapie generell vergleichbar mit den Profilen der einzelnen Komponenten. Die Häufigkeit von Ejakulationsstörungen war bei Patienten, die die Kombinationstherapie erhielten vergleichbar mit dem Auftreten von Nebenwirkungen bei den beiden Monotherapien.

Andere Langzeitergebnisse

In einer placebokontrollierten Langzeitstudie über 7 Jahre, in der 18 882 gesunde Männer ≥ 55 Jahre mit normaler digitaler rektaler Untersuchung und einem PSA-Wert $\leq 3,0$ ng/ml eingeschlossen waren, von denen bei 9 060 Daten einer Prostatabiopsie verfügbar waren, wurde bei 803 (18,4 %) Männern, die Finasterid bekamen und 1 147 (24,4 %) Männern, die Placebo bekamen, ein Prostatakarzinom festgestellt. In der Finasteridgruppe hatten 280 (6,4 %) Männer Prostatakarzinom mit Gleason-Scores von 7 – 10, ermittelt durch Nadelbiopsie gegenüber 237 (5,1 %) Männern in der Placebogruppe. Weitere Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Anstieg der Krankheitshäufigkeit von höhergradigem Prostatakarzinom bei Männern in der

Finasteridgruppe durch systematische Messung der Auswirkung von Finasterid auf das Prostatavolumen erklärt werden kann. Annähernd 98 % der Prostatakarzinomerkrankungen, die in dieser Studie diagnostiziert wurden, wurden als intrakapsulär eingestuft (klinisches Stadium T1 oder T2). Die klinische Bedeutung der Gleason-Scores von 7 – 10 ist nicht bekannt. Diese Informationen können für Männer relevant sein, die derzeit mit Finasterid gegen BPH behandelt werden. Finasterid ist nicht zur Verringerung des Risikos von Prostatakrebs zugelassen.

Brustkrebs

In der 4 bis 6 Jahre dauernden MTOPS-Studie, in die 3 047 Männer eingeschlossen wurden, um Finasterid mit Placebo und einem aktiven Komparator zu vergleichen, wurden 4 Fälle von männlichem Brustkrebs bei mit Finasterid behandelten Männern festgestellt. Es wurden keine Fälle von männlichem Brustkrebs bei nicht mit Finasterid behandelten Männern beobachtet. In der PLESS-Studie, an der 3 040 Männer teilnahmen, wurden im Laufe von 4 Jahren zwei Fälle von Brustkrebs bei mit Placebo behandelten Teilnehmern, aber bei keinem der Teilnehmer unter Finasterid beobachtet. In der PCPT-Studie, an der 18 882 Männer über einen Zeitraum von 7 Jahren teilnahmen, gab es keinen Unterschied in den gemeldeten Brustkrebsraten: ein Fall wurde in der Finasterid-Gruppe und ein zweiter Fall in der Placebo-Gruppe beobachtet. Nach Markteinführung wurde über Brustkrebs bei Männern unter Finasterid 5 mg berichtet. Der Zusammenhang zwischen der Langzeitanwendung von Finasterid und männlichem Brustkrebs ist noch nicht bekannt.

Laborergebnisse

Bei der Auswertung der PSA-Laborergebnisse sollte berücksichtigt werden, dass die PSA-Spiegel im Allgemeinen bei mit Finasterid behandelten Patienten erniedrigt sind (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Empfehlung zur spezifischen Behandlung einer Überdosierung von Finasterid kann nicht gegeben werden.

Patienten haben von Finasterid Einzeldosen bis zu 400 mg und Mehrfachdosen bis zu 80 mg/Tag erhalten, ohne dass sich Nebenwirkungen zeigten. Es gibt keine empfohlene spezifische Behandlung in Bezug auf eine Überdosierung mit Finasterid.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Testosteron 5-alpha-Reduktasehemmer
ATC Code: G04CB01

Wirkmechanismus

Finasterid ist ein synthetisches 4-Azasteroid, ein spezifischer kompetitiver Hemmstoff des intrazellulären Enzyms Typ-II-5-alpha-Reduktase. Das Enzym wandelt Testosteron in das

stärker wirkende Androgen Dihydrotestosteron (DHT) um. Die Prostata Drüse und infolgedessen auch das hyperplastische Prostatagewebe sind in ihrer normalen Funktion und ihrem Wachstum abhängig von der Umwandlung von Testosteron in DHT. Finasterid hat keine Affinität zum Androgenrezeptor.

Klinische Studien zeigen eine rapide Verminderung der Serum DHT-Spiegel von 70 %, was zu einer Verminderung des Prostatavolumens führt. Nach 3 Monaten ist das Volumen der Prostata Drüse um ca. 20 % vermindert und die Verkleinerung setzt sich fort und erreicht nach 3 Jahren ungefähr 27 %.

Eine deutliche Verkleinerung findet in der periurethralen Zone in unmittelbarer Umgebung der Harnröhre statt. Urodynamische Messungen haben auch eine signifikante Verkleinerung des Detrusor-Drucks infolge einer verminderten Obstruktion bestätigt.

Nach einigen Wochen trat im Vergleich zum Behandlungsbeginn eine signifikante Verbesserung der maximalen Harnflussrate und der Symptome ein. Unterschiede zu den Placebos wurden nach 4 bzw. 7 Monaten dokumentiert.

Alle Wirksamkeitsparameter blieben über eine dreijährige Nachbeobachtungsperiode aufrechterhalten.

Auswirkungen einer vierjährigen Behandlung mit Finasterid auf die Inzidenz einer akuten Urinretention, der Notwendigkeit chirurgischer Eingriffe, den Symptom-Score und das Prostatavolumen:

In klinischen Studien mit Patienten mit mäßigen bis schweren Symptomen einer BPH, vergrößerter Prostata bei der digitalen rektalen Untersuchung und geringem Restharnvolumen führte Finasterid zu einer geringeren Inzidenz von akuter Urinretention von 7/100 auf 3/100 über einen Zeitraum von vier Jahren sowie einer verminderten Notwendigkeit chirurgischer Eingriffe (TURP oder Prostatektomie) von 10/100 auf 5/100. Diese Abnahmen wurden assoziiert mit einer 2-Punkte-Verbesserung im QUASI-AUA-Symptom-Score (Bereich 0-34), einer anhaltenden Regression des Prostatavolumens von ca. 20 % und einem anhaltenden Anstieg der Harnflussrate.

Eine erste klinische Prüfung von Finasterid (5 mg/Tag) bei Patienten mit BPH-Symptomen und durch digitale rektale Untersuchung festgestellter Prostatavergrößerung erfolgte in zwei einjährigen placebokontrollierten, randomisierten Doppelblindstudien der Phase III und in deren fünfjährigen offenen Anschlussstudien. Die zusätzlichen fünf Behandlungsjahre schlossen 234 der 536 Patienten ab, die in den Doppelblindstudien randomisiert der Behandlung mit Finasterid (5 mg/Tag) zugeordnet worden waren; die Auswertung erfolgte anhand der Daten dieser 234 Patienten. Die Zielkriterien der Wirksamkeit waren der Symptomenscore, die maximale Harnflussrate und das Prostatavolumen.

Des Weiteren wurde Finasterid in der PROSCAR Long-Term Efficacy and Safety Study (PLESS), einer vierjährigen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Multicenterstudie, geprüft. In dieser Studie wurde untersucht, welche Auswirkungen die Therapie mit Finasterid (5 mg/Tag) auf die Symptome der BPH und die BPH-bezogenen urologischen Ereignisse hat (chirurgische Intervention [z. B. transurethrale Resektion der Prostata, TURP, oder Prostatektomie] oder akuter Harnverhalt, der eine Katheterisierung erfordert). Insgesamt 3 040 Patienten (Alter 45-78 Jahre) mit mäßiggradigen bis schweren BPH-Symptomen und einer durch digitale rektale Untersuchung festgestellten Prostatavergrößerung wurden randomisiert der Behandlung mit Finasterid (n = 1 524) bzw. Placebo (n = 1 516) zugeführt; 3 016 Patienten waren auswertbar. Insgesamt 1 883 Patienten schlossen die vierjährige Studie ab (1 000 in der Finasterid- und 883 in der Placebogruppe). Geprüft wurden auch die Wirkungen auf die maximale Harnflussrate und das Prostatavolumen.

Wirkung auf akute Harnretention und die Notwendigkeit chirurgischer Interventionen

In der vierjährigen PLESS-Studie wurde bei 13,2 % der Patienten unter Placebo im Vergleich zu 6,6 % der Patienten unter Finasterid ein chirurgischer Eingriff oder eine Katheterisierung

wegen eines akuten Harnverhalts erforderlich, wodurch gezeigt wurde, dass im Zeitraum von vier Jahren durch die Gabe von Finasterid das Risiko für eine chirurgische Intervention oder akute Harnretention um insgesamt 51 % verringert wurde. Das Risiko für eine chirurgische Intervention sank unter Finasterid um 55 % (10,1 % unter Placebo vs. 4,6 % unter Finasterid), das Risiko für eine akute Harnretention wurde um 57 % vermindert (6,6 % unter Placebo vs. 2,8 % unter Finasterid). Diese Risikoverringerung war schon bei der ersten Nachuntersuchung nach vier Monaten evident und blieb während der gesamten vierjährigen Studiendauer aufrechterhalten.

Wirkung auf den Symptomenscore

In den beiden einjährigen Phase III-Studien fand sich schon in der zweiten Woche eine Verringerung des durchschnittlichen Symptomenscores im Vergleich zum Ausgangswert. Nach sieben und nach zehn Monaten wurde in diesen Studien eine signifikante Besserung der Beschwerden im Vergleich zum Befund unter Placebo festgestellt. In einigen Fällen kam es schon sehr früh zu einer Besserung der urologischen Symptome, in der Regel war jedoch ein Behandlungszeitraum von sechs Monaten erforderlich, um günstige Wirkungen im Sinne einer symptomatischen Besserung festzustellen. Die Besserung der BPH-Symptome blieb während des ersten Studienjahres und während der fünfjährigen Verlängerungsstudie aufrechterhalten.

In der vierjährigen PLESS-Studie litten die Patienten zu Beginn unter mäßiggradigen bis schweren Symptomen (im Durchschnitt ca. 15 Punkte auf einer Skala mit 0-34 Punkten). Bei den Patienten, bei denen die Therapie während der gesamten Dauer der vierjährigen Studie fortgeführt wurde, besserte sich unter Finasterid der Symptomenscore um 3,3 Punkte im Vergleich mit 1,3 Punkten ($p < 0,001$) unter Placebo. Eine Besserung des Symptomenscores war bei den Patienten unter Behandlung mit Finasterid schon im ersten Jahr festzustellen und diese Besserung setzte sich bis zum vierten Jahr fort. Bei den Patienten unter Placebo kam es in einigen Fällen zwar zu einer Besserung des Symptomenscores während des ersten Jahres, danach jedoch erfolgte eine Verschlechterung. Die stärkste Besserung des Symptomenscores fand sich meist bei Patienten, bei denen zu Studienbeginn mäßiggradige bis schwere Symptome vorgelegen hatten.

Wirkung auf die maximale Harnflussrate

In den beiden einjährigen Phase III-Studien fand sich schon in der zweiten Woche ein signifikanter Anstieg der maximalen Harnflussrate im Vergleich zum Ausgangswert. Im vierten und im siebten Monat dieser Studien wurde ein signifikanter Anstieg der maximalen Harnflussrate im Vergleich zum Befund unter Placebo festgestellt. Diese Wirkung blieb während des ersten Studienjahres und während der fünfjährigen Verlängerungsstudie aufrechterhalten.

In der vierjährigen PLESS-Studie fand sich ab dem vierten Monat ein deutlicher Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Finasterid im Hinblick auf die maximale Harnflussrate. Dieser Unterschied blieb während der gesamten Studie aufrechterhalten. Bei Studienbeginn betrug die durchschnittliche maximale Harnflussrate in beiden Behandlungsgruppen ca. 11 ml/sek. Bei den Patienten, bei denen die Therapie über die gesamte Studiendauer fortgeführt wurde und bei denen auswertbare Harnflussdaten vorlagen, nahm die maximale Harnflussrate unter Finasterid um durchschnittlich 1,9 ml/sek im Vergleich zu 0,2 ml/sek unter Placebo zu.

Wirkung auf das Prostatavolumen

In den beiden einjährigen Phase III-Studien betrug das Prostatavolumen bei Studienbeginn im Durchschnitt 40-50 cm³. In beiden Studien fand sich schon bei der ersten Nachuntersuchung nach drei Monaten eine signifikante Verringerung des Prostatavolumens, sowohl im Vergleich zum Ausgangswert als auch im Vergleich zu Placebo. Diese Wirkung blieb während des ersten Studienjahres und während der fünfjährigen Verlängerungsstudie aufrechterhalten.

In der vierjährigen PLESS-Studie wurde in einer Untergruppe von Patienten (n = 284) das Prostatavolumen in jährlichen Abständen kernspintomographisch untersucht. Bei den Patienten unter Behandlung mit Finasterid fand sich eine Verringerung des Prostatavolumens, sowohl im Vergleich zum Ausgangswert als auch im Vergleich zu Placebo während des gesamten vierjährigen Studienverlaufs. Bei den Patienten dieser Untergruppe, bei denen die Therapie während der gesamten Studiendauer fortgeführt wurde, senkte Finasterid das Prostatavolumen um 17,9 % (von 55,9 cm³ zu Beginn auf 45,8 cm³ nach vier Jahren), während es in der Placebogruppe zu einer Zunahme des Prostatavolumens um 14,1 % kam (von 51,3 cm³ auf 58,5 cm³) (p < 0,001).

Das Prostatavolumen als Prädiktor für den Therapieerfolg

Eine Metaanalyse aus sieben doppelblinden, placebokontrollierten Einjahres-Studien mit ähnlichem Studiendesign mit insgesamt 4 491 Patienten mit symptomatischer BPH zeigte, dass bei den mit Finasterid behandelten Patienten das Ausmaß der Symptomverbesserung und der Erhöhung der maximalen Harnflussrate bei Patienten mit einer vergrößerten Prostata (ab ca. 40 cm³) größer waren.

Medizinische Therapie von Prostatasymptomen

Die Studie „Medical Therapy of Prostatic Symptoms“ (MTOPS = medizinische Therapie von Prostatasymptomen) wurde bei 3047 Männern mit symptomatischer BPH über einen Zeitraum von 4 bis 6 Jahren durchgeführt, bei der randomisiert Finasterid 5 mg/Tag, Doxazosin 4 oder 8 mg/Tag* oder eine Kombination aus Finasterid 5 mg/Tag und Doxazosin 4 oder 8 mg/Tag* sowie Placebos verabreicht wurden.

Der primäre Endpunkt war die Zeitdauer der klinischen Progression der BPH, definiert als ein ≥ 4 Punkte gesicherter Anstieg der Baseline im Symptom-Score, akuter Urinretention, BPH-bezogener Niereninsuffizienz, wiederholten Infektionen der Harnwege oder Urosepsis oder Inkontinenz. Verglichen mit Placebo verringerte die Behandlung mit Finasterid, Doxazosin oder der Kombinationstherapie signifikant das Risiko einer klinischen Progression der BPH mit 34 (p = 0,002), 39 (p < 0,001) bzw. 67 % (p < 0,001).

Für die Mehrzahl der Ereignisse (274 von 351), die die BPH-Progression festlegen, wurde ein ≥ 4 Punkte Anstieg im Symptom-Score bestätigt; das Risiko der Symptom-Score-Progression wurde bei den Gruppen Finasterid, Doxazosin und der Kombinationsgruppe bzw. im Vergleich mit Placebo um 30 (95 % CI 6 auf 48 %), 46 (95 % CI 25 auf 60 %) und 64 % (95 % CI 48 auf 75 %) reduziert. Akute Urinretention wurde bei 41 von 351 Fällen von BPH-Progression gezählt; das Risiko, eine akute Urinretention zu entwickeln, wurde vermindert um 67 (p = 0,011), 31 (p = 0,296) und 79 % (p = 0,001) in der Finasterid-Gruppe, der Doxazosin-Gruppe bzw. der Kombinations-Gruppe verglichen mit der Placebo-Gruppe. Nur die Finasterid-Gruppe und die Kombinationstherapie-Gruppe unterschieden sich signifikant von der Placebo-Gruppe.

* Titriert von 1 mg auf 4 oder 8 mg, je nach Verträglichkeit, über einen Zeitraum von 3 Wochen.

In dieser Studie waren das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil einer Kombinationstherapie weitgehend ähnlich den Profilen der einzeln eingenommenen Arzneimittel. Nebenwirkungen hinsichtlich der Organklassen „Nervensystem“ und „Urogenitalsystem“ jedoch wurden häufiger beobachtet, wenn beide Arzneimittel in Kombination angewendet wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Weitere klinische Studien

Die urodynamischen Wirkungen von Finasterid bei der Behandlung von Blasenauslassobstruktion aufgrund von BPH wurden in einer 24-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 36 Patienten mit mäßigen bis schweren Symptomen einer Harnwegsobstruktion und einer maximalen Flussrate von weniger als 15 ml/s mit invasiven Techniken untersucht. Bei den mit 5 mg Finasterid behandelten Patienten wurde im Vergleich zu Placebo eine Linderung der Obstruktion festgestellt, die sich in einer signifikanten

Verbesserung des Detrusordrucks und einer Erhöhung der mittleren Flussrate zeigte. Die Wirkung von Finasterid auf das Volumen der peripheren und periurethralen Zonen der Prostata bei 20 Männern mit BPH wurde in einer einjährigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mittels MRT untersucht. Bei den mit Finasterid behandelten Patienten, nicht aber bei den mit Placebo behandelten, kam es zu einer signifikanten Abnahme [$11,5 \pm 3,2 \text{ cm}^3$ (SF)] der Gesamtdrüsengröße, die größtenteils auf eine Verringerung [$6,2 \pm 3 \text{ cm}^3$] der Größe der periurethralen Zone zurückzuführen war. Da die periurethrale Zone für die Abflussbehinderung verantwortlich ist, könnte diese Verkleinerung für die bei diesen Patienten beobachtete positive klinische Reaktion verantwortlich sein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Die Bioverfügbarkeit von Finasterid beträgt ca. 80 %, bezogen auf eine intravenöse Referenzdosis und wird durch die Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt. Ca. 2 Stunden nach Einnahme des Arzneimittels werden Plasmaspitzenkonzentrationen erreicht. Die Resorption ist nach 6 bis 8 Stunden vollständig erfolgt.

Verteilung:

Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 93 %.

Clearance und Verteilungsvolumen liegen bei ungefähr 165 ml/min (70-279 ml/min) bzw. 76 l (44-96 l). Bei wiederholter Verabreichung wurde eine Akkumulation geringer Mengen von Finasterid beobachtet. Nach einer täglichen Dosis von 5 mg wurde die niedrigste Steady-State-Konzentration von Finasterid mit 8-10 ng/ml errechnet, diese Konzentration blieb über die Zeit stabil.

Biotransformation:

Finasterid wird in der Leber metabolisiert. Finasterid hat keinen signifikanten Einfluss auf das Cytochrom-P450-Enzymsystem. Es wurden zwei Metaboliten mit geringen 5-alpha-Reduktase-hemmenden Wirkungen nachgewiesen.

Elimination:

Die Elimination von Finasterid ist geringfügig erniedrigt bei älteren Patienten. Die Plasmahalbwertszeit verlängert sich mit steigendem Alter von etwa 6 Stunden bei Männern von 18 - 60 Jahren (Bereich 4-12 Stunden) auf ca. 8 Stunden bei Männern über 70 Jahre (Bereich 6-15 Stunden). Dieser Befund ist ohne klinische Relevanz und rechtfertigt keine Dosisreduktion.

Nach Verabreichung von radioaktiv markiertem Finasterid werden ca. 39 % (32-46 %) der verabreichten Dosis in Form von Metaboliten im Urin ausgeschieden. Im Urin wird praktisch kein unverändertes Finasterid wiedergefunden. Ca. 57 % (51-64 %) der gesamten Dosis wird über den Stuhl ausgeschieden.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, mit einer Kreatinin-Clearance im Bereich von 9 bis 55 ml/min, wurden verglichen mit gesunden Probanden keine Veränderungen der Elimination einer Einzeldosis radioaktiv markierten Finasterids festgestellt (siehe Abschnitt 4.2). Die Proteinbindung unterschied sich ebenfalls nicht von der von Patienten mit Niereninsuffizienz. Eine bestimmte Menge von Metaboliten, die normalerweise über die Nieren ausgeschieden werden, wird über den Stuhl ausgeschieden. Daher scheint es, dass die über den Stuhl ausgeschiedene Menge in dem Verhältnis ansteigt, wie die Menge der im Urin ausgeschiedenen Metaboliten sinkt. Eine Dosisanpassung bei nicht-dialysepflichtigen-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht notwendig.

Finasterid wurde im Liquor (CSF) von Patienten nach einer 7-10-tägigen Behandlung nachgewiesen; es scheint sich jedoch nicht bevorzugt im Liquor anzureichern.

Finasterid wurde auch in der Samenflüssigkeit von Männern nachgewiesen, die eine Dosis von 5 mg/Tag erhielten. Die Menge entsprach höchstens 1/50 bis 1/100 der Mindestdosis (5 µg), die erforderlich ist, um beim Mann den zirkulierenden DHT-Spiegel zu senken.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die orale LD50 von Finasterid bei männlichen und weiblichen Mäusen liegt bei ca. 500 mg/kg. Die orale LD50 bei weiblichen und männlichen Ratten liegt bei ca. 400 mg/kg bzw. 1 000 mg/kg.

Präklinische Daten, basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum karzinogenen Potential lassen keine speziellen Gefahren für den Menschen erkennen. Reproduktionstoxikologische Studien an männlichen Ratten haben ein verringertes Prostata- und Samenblasengewicht gezeigt, sowie eine verminderte Sekretion der akzessorischen Geschlechtsdrüsen und einen verminderten Fertilitätsindex (verursacht durch den primären pharmakologischen Effekt von Finasterid). Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unklar.

Wie bei anderen 5-alpha-Reduktase-Hemmern wurde die Feminisierung männlicher Rattenföten bei der Verabreichung von Finasterid während der Trächtigkeit beobachtet. Die intravenöse Verabreichung von Finasterid an trächtige Rhesusaffen in Dosierungen von bis zu 800 ng/Tag während der gesamten Phase der embryonalen und fetalen Entwicklung führte zu keinen Anomalien bei männlichen Föten. Diese Dosis ist ca. 60 bis 120-mal höher als die Menge im Samen eines Mannes, der 5 mg Finasterid eingenommen hat und mit der eine Frau durch Samenflüssigkeit in Berührung kommen könnte. Es wird angenommen, dass die Reproduktionstoxizität über die beabsichtigte Hemmung der 5-alpha-Reduktase vermittelt wird. Wenn man die speziesabhängigen Enzymunterschiede in Bezug auf die Sensitivität gegenüber der Finasterid-Hemmung in Betracht zieht, wäre die Spanne der pharmakologischen Exposition ca. das Vierfache. Die Relevanz des Rhesusaffenmodells für die Entwicklung menschlicher Feten bestätigend, führte die orale Gabe von 2 mg Finasterid /kg/Tag (die systemische Exposition (AUC) bei Affen war etwas höher (3x) als die bei Männern, die 5 mg Finasterid eingenommen hatten oder das ca. 1 – 2 Millionenfache der geschätzten Menge von Finasterid im Samen) an trächtige Affen zu Anomalien der äußeren Geschlechtsorgane bei männlichen Feten. Bei männlichen Feten wurden keine weiteren Anomalien beobachtet und bei weiblichen Feten wurden bei keiner Dosis Finasterid-bedingte Anomalien beobachtet.

Karzinogenese und Mutagenese

In einer Studie an Ratten, die bis zu 320 mg/kg/Tag Finasterid über einen Zeitraum von 24 Monaten erhielten (das 3 200-Fache der empfohlenen Humandosis), wurden keine Hinweise auf eine tumor erzeugende Wirkung festgestellt.

In einer 19-monatigen Karzinogenitätsstudie an Mäusen wurde bei einer Dosierung von 250 mg/kg/Tag (2 500-mal höher als die empfohlene Humandosis) ein statistisch signifikanter ($p \leq 0,05$) Anstieg der Häufigkeit von Adenomen der Leydig-Zellen des Hodens beobachtet; bei Mäusen, die 2,5 oder 25 mg/kg/Tag (25 bzw. 250-mal die empfohlene Humandosis) erhielten, wurden keine Adenome beobachtet.

In der bakteriellen In-vitro-Mutagenese, der Mutagenese an Säugetierzellen und in alkalischen In-vitro-Elutionsversuchen wurden keine Hinweise auf Mutagenität beobachtet. In einem In-vitro-Chromosomenaberrationstest wurde bei der Behandlung von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters mit hohen Konzentrationen (450-550 µmol) von Finasterid ein leichter Anstieg von Chromosomenaberrationen festgestellt.

Diese Konzentrationen sind 4 000-5 000 Mal höher als die maximalen Plasmakonzentrationen, die beim Menschen mit einer Gesamtdosis von 5 mg erreicht werden. Außerdem können die in den In-vitro-Studien verwendeten Konzentrationen (450-550 µmol) in einem biologischen System nicht erreicht werden. In einem In-vivo-Chromosomenaberrationstest an Mäusen wurde keine behandlungsbedingte Zunahme von Chromosomenaberrationen beobachtet, wenn Finasterid in der höchsten verträglichen Dosis verabreicht wurde (250 mg/kg/Tag, das 2 500-Fache der empfohlenen Humandosis).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Docusat-Natrium
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:

Hypromellose (53,4 – 80,5 % m/m Hydroxypropoxy-Gruppen)
Hypromellose
Titandioxid
Talkum
Indigocarmin, Aluminiumsalz
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC/Aluminiumfolie-Blisterpackung
Packungsgrößen: 10, 20, 28, 30, 50, 60, und 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten, dürfen nicht mit zerbrochenen oder zerstoßenen Finasterid Tabletten in Berührung kommen, da die Möglichkeit der Resorption von Finasterid und damit ein potentiell Risiko für einen männlichen Feten besteht. Finasterid-Tabletten haben einen Filmüberzug, der den Kontakt mit dem Wirkstoff verhindert, vorausgesetzt, dass die Tabletten nicht zerbrochen oder zerstoßen sind.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909-0
Telefax: 089/558909-240

8. ZULASSUNGSNUMMER

96142.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. März 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. September 2022

10. STAND DER INFORMATION

06.2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig