

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Finasterid Amarox 5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 5 mg Finasterid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 84 mg Lactose-Monohydrat und weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Blaue, runde Filmtabletten mit einem Durchmesser von 7 mm und der Prägung „H“ auf der einen und „37“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Finasterid Amarox 5 mg Filmtabletten werden zur Behandlung und Kontrolle der benignen Prostatahyperplasie (BPH) bei Patienten mit vergrößerter Prostata:

- zur Rückbildung der vergrößerten Prostata, Verbesserung des Harnabflusses und Verbesserung der BPH-bedingten Symptome
- zur Reduktion der Inzidenz einer akuten Harnretention und Verringerung der Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs einschließlich transurethrale Resektion der Prostata durch die Harnröhre (TURP) und Prostatektomie.

Finasterid Amarox 5 mg Filmtabletten dürfen nur bei Patienten mit einer vergrößerten Prostata (Prostatavolumen über ca. 40 ml) angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt eine 5 mg Filmtablette täglich mit oder ohne Mahlzeit.

Finasterid Amarox kann allein oder zusammen mit dem Alpha-Rezeptorblocker Doxazosin angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“).

Auch wenn innerhalb kurzer Zeit eine Symptomverbesserung eintritt, kann eine Behandlung über mindestens 6 Monate notwendig sein, um objektiv beurteilen zu können, ob ein zufriedenstellender Behandlungserfolg erreicht worden ist.

Dosierung bei älteren Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, obwohl pharmakokinetische Untersuchungen gezeigt haben, dass die Eliminationsrate von Finasterid bei Patienten über 70 Jahre geringfügig vermindert ist.

Dosierung bei Leberinsuffizienz

Zur Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.4.).

Dosierung bei Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit unterschiedlich schwerer Niereninsuffizienz (bis zu einer Kreatinin-Clearance von 9 ml/min/1,73 m²) ist keine Dosisanpassung erforderlich, da pharmakokinetische Studien keinen Einfluss der Niereninsuffizienz auf die Eliminierung von Finasterid gezeigt haben. Bei Hämodialysepatienten wurde Finasterid nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Finasterid Amarox ist nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen indiziert. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen wurde noch nicht untersucht.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtablette sollte im Ganzen geschluckt werden und darf nicht zerteilt oder zerstoßen werden (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Finasterid Amarox ist nicht für die Anwendung bei Frauen, Kindern und Jugendlichen indiziert.

Finasterid Amarox ist in folgenden Fällen kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft – Anwendung durch Frauen, die schwanger oder möglicherweise schwanger sind (siehe Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

- Um obstruktive Komplikationen zu vermeiden, ist es wichtig, Patienten mit großem Restharnvolumen und/oder stark eingeschränktem Harnfluss engmaschig zu überwachen. Chirurgische Maßnahmen sind in Erwägung zu ziehen.

- Bei Patienten, die mit Finasterid behandelt werden, sollte die Konsultation eines Urologen in Erwägung gezogen werden.
- Finasterid AmaroX enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, vollständigem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.
- Finasterid AmaroX enthält Natrium. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wirkungen auf das prostataspezifische Antigen (PSA) und die Erkennung von Prostatakarzinomen

Es wurde kein klinischer Nutzen einer Behandlung mit Finasterid 5 mg bei Patienten mit Prostatakarzinom gezeigt. Patienten mit BPH und erhöhtem prostataspezifischem Antigen (PSA)-Spiegel im Serum wurden in kontrollierten klinischen Studien mit regelmäßigen Kontrollen des PSA-Spiegels und Prostatabiopsien überwacht. In diesen BPH-Studien änderte Finasterid 5 mg die Detektionsrate von Prostatakarzinomen nicht, und die Gesamthäufigkeit der Prostatakarzinome bei Patienten unter Finasterid 5 mg unterschied sich nicht signifikant von jener bei Patienten unter Placebo.

Vor Beginn der Behandlung mit Finasterid 5 mg und regelmäßig danach werden digitale rektale Untersuchungen sowie falls erforderlich eine Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum zum Ausschluss eines Prostatakarzinoms empfohlen. Im Allgemeinen erfordert ein PSA-Ausgangswert > 10 ng/ml (Hybritech) eine weitere Untersuchung, und eine Biopsie ist zu erwägen. Bei PSA-Spiegeln zwischen 4 ng/ml und 10 ng/ml ist eine weitere Untersuchung zu empfehlen. Die PSA-Werte von Männern mit und ohne Prostatakarzinom können sich erheblich überschneiden. Daher schließen PSA-Werte im Normbereich bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie ein Prostatakarzinom nicht aus, ungeachtet einer Behandlung mit Finasterid 5 mg. Auch PSA-Ausgangswerte < 4 ng/ml schließen ein Prostatakarzinom nicht aus.

Finasterid 5 mg bewirkt bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie, selbst bei vorhandenem Prostatakarzinom, eine Abnahme der PSA-Konzentration im Serum um ca. 50 %. Diese Abnahme der PSA-Konzentration im Serum ist bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie, die mit Finasterid 5 mg behandelt werden, zu berücksichtigen und schließt das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms nicht aus. Diese Reduktion ist für den gesamten Bereich der PSA-Werte vorhersagbar, kann jedoch interindividuell variieren. Eine Analyse der PSA-Werte von über 3.000 Patienten aus einer vierjährigen, doppelblinden, placebokontrollierten Langzeitstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Finasterid (PLESS) bestätigte, dass bei typischen Patienten unter einer mindestens sechsmonatigen Therapie mit Finasterid 5 mg die PSA-Werte im Vergleich zu den Normalwerten bei unbehandelten Männern verdoppelt werden sollten, um die Empfindlichkeit und Spezifität der PSA-Bestimmung und ihre Eignung zur Erkennung von Prostatakarzinomen zu gewährleisten.

Jeder länger anhaltende Anstieg des PSA-Werts während der Therapie mit Finasterid 5 mg ist sorgfältig zu beurteilen, auch hinsichtlich der Möglichkeit einer mangelnden Compliance des Patienten in Bezug auf die Einnahme von Finasterid 5 mg.

Der Anteil an freiem PSA (Verhältnis freies PSA zu Gesamt-PSA) ist unter der Therapie mit Finasterid 5 mg nicht signifikant vermindert. Das Verhältnis freies PSA zu Gesamt-PSA bleibt auch unter dem Einfluss von Finasterid 5 mg konstant.

Bei der Heranziehung des PSA-Quotienten zur Erkennung von Prostatakarzinomen ist daher keine Korrektur des Wertes erforderlich.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln/Labortests

Auswirkungen auf den PSA-Wert

Die Serumkonzentration von PSA korreliert mit dem Alter des Patienten und dem Prostatavolumen, und das Prostatavolumen wiederum korreliert mit dem Alter des Patienten. Bei der Beurteilung der PSA-Laborwerte ist zu berücksichtigen, dass die PSA-Werte unter der Therapie mit Finasterid 5 mg absinken. Bei der Mehrzahl der Patienten fällt der PSA-Spiegel innerhalb der ersten Behandlungsmonate rasch ab und stabilisiert sich dann auf einen neuen Baseline-Wert. Dieser Baseline-Wert ist etwa um die Hälfte niedriger als vor Beginn der Behandlung. Daher sollten die PSA-Werte von typischen Patienten, die sechs Monate oder länger mit Finasterid 5 mg behandelt wurden, beim Vergleich mit dem Normalbereich unbehandelter Männer verdoppelt werden. Zur klinischen Interpretation siehe „Wirkungen auf das prostataspezifische Antigen (PSA) und die Erkennung von Prostatakarzinomen“ in diesem Abschnitt. Bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, zeigte sich in Standard-Laboruntersuchungen ansonsten kein weiterer Unterschied zu mit Finasterid behandelten Patienten.

Brustkrebs bei Männern

In klinischen Studien und nach Markteinführung wurde über Brustkrebs bei Männern unter Finasterid 5 mg berichtet. Ärzte sollten ihre Patienten anweisen, jegliche Veränderungen des Brustgewebes wie Knoten, Schmerzen, Gynäkomastie oder Ausfluss aus den Brustwarzen unverzüglich zu melden.

Kinder und Jugendliche

Finasterid 5 mg ist nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen indiziert.

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Die Auswirkungen einer Leberinsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Finasterid wurden nicht untersucht.

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 der Patient angewiesen werden, medizinischen Rat einzuholen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Klinisch bedeutsame Arzneimittelwechselwirkungen wurden nicht beobachtet. Finasterid wird hauptsächlich über das Cytochrom P450 3A4-System metabolisiert, scheint dieses aber nicht signifikant zu beeinflussen. Obwohl das Risiko, dass sich Finasterid auf die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln auswirkt, als gering eingeschätzt wird, ist es wahrscheinlich, dass Stoffe, die das Cytochrom P450 3A4 hemmen oder induzieren, die Plasmakonzentration von Finasterid beeinflussen. Aufgrund des etablierten Sicherheitsbereichs ist es jedoch unwahrscheinlich, dass

eine solche Erhöhung bei gleichzeitiger Gabe dieser Hemmer von klinischer Relevanz ist. Am Menschen untersuchte Substanzen waren Propanolol, Digoxin, Glibenclamid, Warfarin, Theophyllin und Phenazon. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen gefunden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Finasterid ist kontraindiziert bei Frauen, die schwanger sind oder bei denen eine Schwangerschaft nicht auszuschließen ist (siehe Abschnitt 4.3). Da Typ II 5 α -Reduktasehemmer die Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron hemmen, kann die Einnahme dieser Arzneimittel, einschließlich Finasterid, zu Fehlbildungen der äußeren Geschlechtsorgane männlicher Feten führen, wenn sie schwangeren Frauen gegeben werden (siehe Abschnitte 5.3 und 6.6).

Finasterid-Exposition – Risiko für männliche Föten

Schwangere Frauen und Frauen, die schwanger werden können, dürfen nicht mit zerbrochenen oder zerstoßenen Finasterid-Filmtabletten in Berührung kommen, da das Risiko einer Resorption von Finasterid durch die Haut und damit ein potenzielles Risiko für einen männlichen Feten besteht (siehe „Schwangerschaft“ in diesem Abschnitt).

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

Geringe Mengen von Finasterid wurden im Samen von Männern wiedergefunden, die 5 mg Finasterid pro Tag einnahmen. Es ist nicht bekannt, ob männliche Feten geschädigt werden, wenn die Mutter mit dem Samen eines mit Finasterid behandelten Patienten in Kontakt kommt. Wenn die Sexualpartnerin des Patienten schwanger ist oder sein könnte, wird dem Patienten empfohlen, den Kontakt der Partnerin mit dem Samen des Patienten zu minimieren.

Stillzeit

Finasterid 5 mg Tabletten sind nicht für die Anwendung bei Frauen indiziert. Es ist nicht bekannt, ob Finasterid in die Muttermilch ausgeschieden wird.

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

Es gibt keine Daten, die darauf hinweisen, dass Finasterid einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Impotenz und verminderte Libido. Diese Nebenwirkungen treten gewöhnlich zu Beginn der Therapie auf und bilden sich bei den meisten Patienten im Verlauf der Behandlung zurück.

Die Nebenwirkungen, über die in klinischen Studien und/oder nach Markteinführung berichtet wurden, sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird wie folgt definiert.

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Häufigkeit der nach der Markteinführung berichteten Nebenwirkungen kann nicht bestimmt werden, da sie aus Spontanmeldungen stammen.

Systemorganklasse	Häufigkeit: Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Nicht bekannt:</i> Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem (einschließlich Schwellung von Lippen, Zunge, Rachen und Gesicht)
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Häufig:</i> verminderte Libido <i>Nicht bekannt:</i> Depression, anhaltend verminderte Libido nach Abbruch der Therapie, Angst
Herzerkrankungen	<i>Nicht bekannt:</i> Palpitationen
Leber- und Gallenerkrankungen	<i>Nicht bekannt:</i> erhöhte Leberenzymwerte
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Gelegentlich:</i> Hautausschlag <i>Nicht bekannt:</i> Pruritus, Urtikaria
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<i>Häufig:</i> Impotenz <i>Gelegentlich:</i> Ejakulationsstörungen, Berührungsempfindlichkeit der Brust, Vergrößerung der Brust <i>Nicht bekannt:</i> Hodenschmerzen, Hämatospermie, Fortdauer der erektilen Dysfunktion nach Absetzen der Behandlung; männliche Infertilität und/oder schlechte Samenqualität
Untersuchungen	<i>Häufig:</i> vermindertes Ejakulatvolumen

Zudem wurden in klinischen Studien und nach Markteinführung folgende Nebenwirkung berichtet: Brustkrebs bei Männern (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

MTOPS-Studie (Medical Therapy Of Prostatic Symptoms)

In 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 Placebo (n = 737) miteinander verglichen. In dieser Studie entsprach das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der Kombinationstherapie allgemein dem der einzelnen Wirkstoffe.

Kombinationstherapie mit Doxazosin

Die folgenden Nebenwirkungen wurden häufiger beobachtet, wenn Finasterid gleichzeitig mit dem Alpha-Rezeptorblocker Doxazosin angewendet wurde: Asthenie 16,8 % (Placebo 7,1 %), orthostatische Hypotonie 17,8 % (Placebo 8,0 %), Schwindel/Drehschwindel 23,2 % (Placebo 8,1 %) und Ejakulationsstörungen 14,1 % (Placebo 2,3 %).

Laborparameter:

Bei der Bestimmung der PSA-Spiegel muss berücksichtigt werden, dass der PSA-Wert bei mit Finasterid behandelten Patienten allgemein niedriger ist (siehe Abschnitt 4.4 /Labortests).

Andere Langzeitdaten

Aus einer 7-jährigen placebokontrollierten Studie mit 18.882 gesunden Männern, in der Daten einer Prostata-Nadelbiopsie von 9060 Probanden zur Analyse vorlagen, wurde bei 803 (18,4 %) der mit Finasterid behandelten Männer und bei 1147 Männern (24,4 %) unter Placebo ein Prostatakarzinom entdeckt. In der Finasterid-Gruppe wurden durch die Nadelbiopsie bei 280 Männern (6,4 %) Prostatakarzinome mit einem Gleason-Score zwischen 7 und 10 entdeckt, im Vergleich zu 237 Männern (5,1 %) in der Placebo-Gruppe. Zusätzliche Analysen legen nahe, dass die erhöhte Prävalenz von hochgradigen Prostatakarzinomen in der Finasterid-Gruppe durch einen Erfassungs-Bias aufgrund der Wirkung von Finasterid auf das Prostatavolumen erklärt werden kann. Ungefähr 98 % aller in dieser Studie diagnostizierten Prostatakarzinomfälle wurden bei Diagnosestellung als intrakapsulär (klinisches Stadium T1 und T2) eingestuft. Die klinische Bedeutung der Gleason-Daten von 7-10 ist unklar.

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

Patienten haben Einzeldosen von bis zu 400 mg und Mehrfachdosen von bis zu 80 mg Finasterid täglich über 3 Monate angewendet, ohne dass Nebenwirkungen aufgetreten sind.

Es können keine spezifischen Empfehlungen für die Behandlung einer Überdosierung mit Finasterid gegeben werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Testosteron-5-Alpha-Reduktasehemmer
ATC-Code: G04CB 01

Wirkmechanismus

Finasterid ist ein synthetisches 4-Azasteroid, ein spezifischer kompetitiver Hemmer des intrazellulären Enzyms Typ II-5 α -Reduktase. Das Enzym wandelt Testosteron zum stärker androgen wirkenden Dihydrotestosteron (DHT) um. Die normale Funktion und das Wachstum der Prostata und damit eine Prostatahyperplasie sind von der Umwandlung von Testosteron zu DHT abhängig. Finasterid besitzt keine Affinität zum Androgenrezeptor.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien zeigen eine rasche Senkung der DHT-Serumspiegel um 70 %, was zu einer Reduktion des Prostatavolumens führt. Nach 3 Monaten ist das Prostatavolumens um ca. 20 % verringert. Die Abnahme hält an und erreicht nach 3 Jahren ca. 27 %. Eine deutliche Abnahme findet in der periurethralen Zone in unmittelbarer Nähe der Urethra statt. Urodynamische Messungen haben auch eine signifikante Senkung des Detrusor-Drucks infolge der verminderten Obstruktion bestätigt.

Nach einigen Wochen wurde eine deutliche Verbesserung des maximalen Harnflusses und der Symptome gegenüber dem Behandlungsbeginn erreicht. Unterschiede zum Placebo wurden nach 4 bzw. 7 Monaten dokumentiert. Alle Wirksamkeitsparameter blieben über eine dreijährige Nachbeobachtungszeit bestehen.

Auswirkungen einer vierjährigen Behandlung mit Finasterid auf die Häufigkeit akuter Harnretention, die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs, den Symptomscore und das Prostatavolumen:

In klinischen Studien mit Patienten mit mittelschweren bis schweren BPH-Symptomen, einer vergrößerten Prostata bei digitaler rektaler Untersuchung und niedrigen Restharnvolumina reduzierte Finasterid das Auftreten einer akuten Harnretention über vier Jahre von 7/100 auf 3/100 und die Notwendigkeit einer Operation (TURP oder Prostatektomie) von 10/100 auf 5/100. Dieser Rückgang war mit einer Verbesserung des QUASI-AUA Symptomscores (Spanne 0-34) um 2 Punkte, einer anhaltenden Reduktion des Prostatavolumens um ca. 20 % und einer dauerhaften Verbesserung des Harnabflussrate assoziiert.

MTOPS-Studie (Medical therapy of prostatic symptoms)

Die MTOPS-Studie (Medical Therapy Of Prostatic Symptoms) war eine 4- bis 6-jährige Studie mit 3047 Männern mit symptomatischer BPH, die für eine Behandlung mit Finasterid 5 mg/Tag, Doxazosin 4 oder 8 mg/Tag*, eine Kombinationstherapie mit Finasterid 5 mg/Tag und Doxazosin 4 oder 8 mg/Tag* oder Placebo randomisiert wurden. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur klinischen Progression der BPH, definiert als bestätigter Anstieg von ³⁴ Punkten gegenüber dem Ausgangswert in Bezug auf Symptomscore, akute Harnretention, BPH-bedingte Niereninsuffizienz, rezidivierende Harnwegsinfektionen oder Urosepsis oder Inkontinenz. Verglichen mit Placebo führte die Behandlung mit Finasterid, Doxazosin oder der Kombinationstherapie zu einer signifikanten Reduktion des Risikos einer klinischen Progression der BPH um 34 % (p=0,002), 39 % (p<0,001) bzw. 67 % (p<0,001). In den meisten Fällen (274 von 351) war das BPH-Progressionsereignis ein bestätigter Anstieg von ³⁴ Punkten im Symptomscore; das Risiko einer Symptomscore-Progression war in der Finasterid-, Doxazosin- und Kombinationstherapie-Gruppe gegenüber Placebo um 30 % (95%-CI 6 bis 48 %), 46 % (95%-CI 25 bis 60 %) bzw. 64 % (95%-CI 48 bis 75 %) verringert. Bei 41 der 351 BPH-Progressionsereignisse handelte es sich um akute Harnverhaltung; das Risiko für die Entwicklung einer akuten Harnverhaltung war in der Finasterid-, Doxazosin- und Kombinationstherapie-Gruppe gegenüber Placebo um 67 % (p=0,011), 31 % (p=0,296), bzw. 79 % (p=0,001) reduziert. Nur die Finasterid- und die Kombinationstherapie-Gruppe unterschieden sich signifikant vom Placebo.

* Dosiserhöhung von 1 mg auf 4 oder 8 mg (abhängig von der Verträglichkeit) über 3 Wochen

Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der Kombinationstherapie entsprach in dieser Studie weitgehend dem der Einzelwirkstoffe bei separater Einnahme. Unerwünschte Ereignisse in den Systemorganklassen „Nervensystem“ und „Harnwege/Geschlechtsorgane“ wurden jedoch häufiger bei kombinierter Anwendung der beiden Wirkstoffe beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die orale Bioverfügbarkeit von Finasterid beträgt ca. 80 %. Maximale Plasmakonzentrationen von Finasterid werden ungefähr 2 Stunden nach der Einnahme erreicht, und die Resorptionsphase ist nach 6 bis 8 Stunden beendet. Die Bioverfügbarkeit wird nicht durch Nahrungsaufnahme beeinflusst.

Verteilung

Die Bindung an Plasmaproteine liegt bei etwa 93 %. Die Clearance und das Verteilungsvolumen betragen ca. 165 ml/min (70-279 ml/min) bzw. 76 Liter (44-96 l). Nach wiederholter Gabe wurde eine Akkumulation geringer Mengen von Finasterid beobachtet. Nach einer täglichen Dosis von 5 mg wurden Finasterid-Plasmakonzentrationen von etwa 8-10 ng/ml erreicht, die im zeitlichen Verlauf stabil blieben.

Finasterid wurde im Liquor von Männern nachgewiesen, die 7 bis 10 Tage lang mit Finasterid behandelt wurden; der Wirkstoff scheint sich jedoch nicht bevorzugt im Liquor anzureichern. Finasterid wurde auch im Samen von Männern wiedergefunden, die 5 mg Finasterid pro Tag erhielten.

Biotransformation

Finasterid wird oxidativ in der Leber metabolisiert. Nach oraler Gabe einer Dosis Finasterid wurden bei Männern zwei Metaboliten von Finasterid identifiziert, die nur einen geringen Teil der 5 α -Reduktase-hemmenden Wirkung von Finasterid ausmachen.

Elimination

Die mittlere Plasma-Eliminationshalbwertszeit liegt bei 6 Stunden (4-12 Stunden). Die Plasma-Clearance beträgt ca. 165 ml/min. Nach oraler Gabe von Finasterid bei Männern wurden ungefähr 39 % der Dosis im Urin in Form von Metaboliten ausgeschieden; etwa 57 % der gesamten Dosis wurden mit den Faeces ausgeschieden. Es erscheint praktisch kein unverändertes Finasterid im Urin. Bei älteren Patienten ist die Eliminationsrate geringfügig verringert. Mit zunehmendem Alter nimmt die Halbwertszeit zu, von durchschnittlich 6 Stunden bei Männern zwischen 18 und 60 Jahren auf 8 Stunden bei Männern über 70 Jahren. Da dieser Befund klinisch nicht relevant ist, ist eine Dosisreduktion bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 9-55 ml/min) stimmten die AUC, die maximalen Plasmakonzentrationen, die Halbwertszeit und die Proteinbindung von unverändertem Finasterid nach einer Einzelgabe von 14C-Finasterid mit denen überein, die bei gesunden Freiwilligen beobachtet wurden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion war die Ausscheidung von Metaboliten über die Niere reduziert. Diese Reduktion geht mit einer erhöhten Ausscheidung von Metaboliten über die Faeces einher. Die Plasmakonzentrationen von Metaboliten waren bei Patienten mit eingeschränkter

Nierenfunktion signifikant höher (basierend auf einer 60%igen Zunahme der AUC der Gesamt-Radioaktivität). Finasterid wird jedoch gut von BPH-Patienten mit normaler Nierenfunktion vertragen, die 12 Wochen lang bis zu 80 mg/ Tag erhielten; die Exposition dieser Patienten gegenüber den Metaboliten war wahrscheinlich bedeutend höher. Bei nicht dialysepflichtigen Patienten mit Niereninsuffizienz braucht die Dosierung daher nicht angepasst zu werden, da die therapeutische Bandbreite von Finasterid ausreichend ist und keine Korrelation zwischen Kreatinin-Clearance und Akkumulation nachweisbar war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten aus konventionellen Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Studien zur Reproduktionstoxizität an männlichen Ratten zeigten eine Verringerung des Gewichts der Prostata und der Samenbläschen, eine verminderte Sekretion der akzessorischen Geschlechtsdrüsen und einen reduzierten Fertilitätsindex (verursacht durch die primäre pharmakologische Wirkung von Finasterid). Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unklar.

Wie bei anderen 5 α -Reduktasehemmern wurde bei Gabe von Finasterid während der Trächtigkeit eine Feminisierung männlicher Rattenfeten beobachtet. Die intravenöse Gabe von Finasterid in Dosen bis zu 800 ng/Tag an trächtige Rhesusaffen während der gesamten Phase der embryonalen und fetalen Entwicklung führte zu keinen Anomalien bei den männlichen Feten. Diese Dosis liegt ca. 60- bis 120-mal höher als die geschätzte Menge im Samen eines mit 5 mg Finasterid behandelten Mannes, der eine Frau durch den Samen ausgesetzt sein könnte. Die Übertragbarkeit des Rhesusaffen-Modells auf die fetale Entwicklung beim Menschen wurde dadurch bestätigt, dass die orale Gabe von 2 mg Finasterid/kg/Tag (die systemische Exposition (AUC) bei Affen war geringfügig (3-mal) höher als die bei den Männern, die 5 mg Finasterid eingenommen hatten, oder das etwa 1- bis 2-Millionenfache der geschätzten Finasterid-Menge im Samen) an trächtige Affen zu Fehlbildungen des äußeren Genitales männlicher Feten führte. Es wurden keine anderen Anomalitäten bei männlichen Feten und auch keine Finasterid-abhängigen Anomalitäten bei weiblichen Feten unabhängig von der Dosis beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Stärke
Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz
Docusat-Natrium
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E171)

Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung: Aluminium-PVC/PE/PVDC

Packungen zu 15, 28, 30, 50, 90, 98 oder 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Frauen, die schwanger sind oder schwanger sein können, dürfen Finasterid Amarox Tabletten nicht handhaben, insbesondere dann nicht, wenn diese zerbrochen oder zerstoßen sind, da die Möglichkeit einer Resorption von Finasterid Amarox und damit ein mögliches Risiko für ein männliches ungeborenes Kind besteht (siehe Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit).

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Amarox Pharma GmbH
Hans-Stießberger-Str. 2 a
85540 Haar
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2202663.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

24/07/2020

10. STAND DER INFORMATION

24/07/2020