

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Finasterid Bluefish 5 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 5 mg Finasterid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 83,80 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Blaue runde Filmtablette mit einer Abmessung von 6,6 x 6,8 mm, die auf einer Seite die Prägung „H“ enthält und auf der anderen eine „37“.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Finasterid Bluefish 5 mg Filmtabletten werden angewendet zur Behandlung und Kontrolle der benignen Prostatahyperplasie (BPH), mit dem Ziel

- einer Rückbildung der Prostatavergrößerung, einer Verbesserung des Harnflusses und einer Linderung der mit BPH einhergehenden Symptome,
- einer Verringerung der Häufigkeit eines akuten Harnverhalts und der Notwendigkeit von operativen Eingriffen einschließlich transurethraler Resektion der Prostata (TURP) und Prostatektomie.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nur zum Einnehmen.

Die empfohlene Dosierung beträgt eine Tablette (5 mg) täglich, die mit oder ohne Nahrung eingenommen wird. Die Tablette sollte als Ganzes geschluckt werden und darf weder zerteilt noch zerbrochen werden (siehe Abschnitt 6.6). Obwohl schon nach kurzer Zeit eine Besserung eintreten kann, ist eine Behandlung über mindestens 6 Monate erforderlich, um objektiv beurteilen zu können, ob ein ausreichendes Ansprechen auf die Behandlung erzielt wurde.

##### *Dosierung bei älteren Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, obwohl Pharmakokinetikstudien ergeben haben, dass die Eliminationsrate von Finasterid bei Patienten über 70 Jahren etwas niedriger ist.

##### *Dosierung bei Leberinsuffizienz*

Über die Behandlung von Patienten mit Leberinsuffizienz liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Dosierung bei Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz unterschiedlicher Ausprägungsgrade (bis zu einer Kreatinin-Clearance von 9 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich, da Pharmakokinetikstudien keinen Hinweis auf eine Veränderung der Verteilung von Finasterid gegeben haben. Finasterid wurde bei hämodialysepflichtigen Patienten nicht untersucht.

#### *Dosierung bei Kindern und Jugendlichen*

Finasterid Bluefish darf bei Kindern nicht angewendet werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern wurde noch nicht nachgewiesen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Finasterid ist nicht angezeigt bei Frauen oder Kindern.

Finasterid ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft – Anwendung bei Frauen, wenn sie schwanger sind oder schwanger sein könnten (siehe Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ unter *Exposition gegenüber Finasterid – Risiko für einen männlichen Fötus*).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### *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.

#### *Allgemein*

Patienten mit einem großen Restharnvolumen und/oder stark vermindertem Harnfluss sollten sorgfältig hinsichtlich einer obstruktiven Uropathie überwacht werden. Die Möglichkeit eines chirurgischen Eingriffs sollte erwogen werden.

#### *Auswirkungen auf die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) und Erkennung eines Prostatakarzinoms*

Bisher wurde bei Patienten mit Prostatakarzinom kein klinischer Nutzen der Behandlung mit Finasterid gezeigt. Patienten mit ausgeprägter BPH und erhöhten Serumwerten des prostataspezifischen Antigens (PSA) wurden in kontrollierten klinischen Studien durch sequenzielle PSA-Bestimmungen und Prostatabiopsien überwacht. Bei diesen BPH-Studien schien Finasterid die Häufigkeit der Prostatakarzinomnachweise nicht zu beeinflussen, und die Gesamtinzidenz des Prostatakarzinoms war bei Patienten, die mit Finasterid oder mit Placebo behandelt wurden, nicht signifikant verschieden.

Vor Behandlungsbeginn mit Finasterid und regelmäßig während der Therapie sollten bei Patienten eine digital-rektale Untersuchung und andere Tests zur Prostatakarzinomdiagnose durchgeführt werden. Die PSA-Werte im Serum werden auch zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms verwendet. Im Allgemeinen erfordert ein PSA-Ausgangswert > 10 ng/ml (Hybritech) eine weitere Untersuchung und möglicherweise eine Biopsie. Bei PSA-Werten zwischen 4 und 10 ng/ml wird eine weitere Untersuchung empfohlen. Die PSA-Werte von Männern mit bzw. ohne Prostatakarzinom weisen erhebliche Überschneidungen auf. Daher ist ein Prostatakarzinom bei BPH-Patienten mit PSA-Werten im Normbereich unabhängig von einer Behandlung mit Finasterid nicht auszuschließen. Ein PSA-Ausgangswert < 4 ng/ml bedeutet nicht, dass kein Prostatakarzinom vorliegt.

Finasterid induziert bei BPH-Patienten selbst bei Vorliegen eines Prostatakarzinoms ein Absinken der PSA-Konzentration im Serum um rund 50%. Diese bei BPH-Patienten unter Finasterid eintretende Verminderung

der PSA-Werte ist bei der Auswertung der PSA-Daten zu berücksichtigen und schließt die Möglichkeit eines gleichzeitig vorliegenden Prostatakarzinom nicht aus.

Diese PSA-Verminderung ist zwar über das gesamte Spektrum der PSA-Konzentrationen hinweg vorhersagbar, kann aber dennoch von Patient zu Patient verschieden ausfallen. Die Analyse der PSA-Daten von mehr als 3000 Patienten in der vierjährigen, doppelblinden, placebokontrollierten Finasterid-Langzeit-Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie (PLESS) bestätigte, dass die PSA-Werte typischer Patienten, die über einen Zeitraum von sechs Monaten oder länger mit Finasterid behandelt wurden, mit dem Faktor 2 multipliziert werden sollten, um sie mit den Normalwerten unbehandelter Männer zu vergleichen. Durch diese Anpassung lassen sich die Sensitivität bzw. Spezifität des PSA-Assays sowie dessen Eignung zur Erkennung eines Prostatakarzinoms aufrechterhalten.

Bei Patienten die mit Finasterid behandelt werden, sollte jeder anhaltende Anstieg der PSA-Werte gründlich ausgewertet werden, wobei auch an eine etwaige Non-Compliance mit der Finasterid-Therapie zu denken ist.

Der prozentuale Anteil des freien PSA (Verhältnis von freiem zu Gesamt-PSA) wird durch Finasterid nicht signifikant verringert. Das Verhältnis zwischen freiem PSA und Gesamt-PSA bleibt auch unter dem Einfluss von Finasterid konstant. Eine Anpassung des prozentualen Anteils des freien PSA-Wertes ist nicht erforderlich, wenn dieser zur Unterstützung der Erkennung von Prostatakrebs verwendet wird.

#### *Wechselwirkungen mit Arzneimittel-/Labortests*

##### *Einfluss auf PSA-Konzentrationen*

Die PSA-Konzentrationen im Serum korrelieren mit dem Alter des Patienten und dem Prostatavolumen, wobei das Prostatavolumen wiederum mit dem Alter des Patienten korreliert. Bei der Auswertung der PSA-Laborbestimmungen sollte die Tatsache berücksichtigt werden, dass die PSA-Werte bei Patienten unter Behandlung mit Finasterid abfallen. Bei den meisten Patienten kommt es während der ersten Therapiemonate zu einer raschen Verminderung der PSA-Konzentrationen, wonach sie sich auf einen neuen Ausgangswert einpendeln. Die posttherapeutischen Ausgangswerte betragen etwa die Hälfte der Werte vor Therapie. Daher sollten die PSA-Werte eines typischen Patienten, der über sechs Monate oder länger mit Finasterid behandelt wurde, verdoppelt werden, damit sie mit den Normbereichen für unbehandelte Männer verglichen werden können. Hinweise zur klinischen Interpretation finden sich im Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ unter *Auswirkungen auf die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) und Erkennung eines Prostatakarzinoms*.

##### *Brustkrebs bei Männern*

Bei Patienten, die Finasterid während klinischer Studien und in der Post-Marketing-Periode einnahmen, wurde Brustkrebs berichtet. Die Ärzte sollen daher Ihre Patienten anweisen, jede Veränderung des Brustgewebes, wie Schwellungen, Schmerzen, Gynäkomastie oder Brustwarzenabsonderungen, unverzüglich mitzuteilen.

##### *Kinder und Jugendliche*

Finasterid ist nicht zur Anwendung bei Kindern angezeigt. Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei Kindern nicht untersucht.

##### *Leberinsuffizienz*

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

##### *Lactose*

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

##### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1mmol Natrium (23mg) pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen sind nicht bekannt. Finasterid wird vor allem über das Cytochrom-P450-3A4-System metabolisiert, ohne dieses relevant zu beeinflussen. Obwohl das Risiko, dass sich Finasterid auf die Pharmakokinetik von anderen Medikamenten auswirkt, als gering eingeschätzt wird, ist es wahrscheinlich, dass Stoffe, die das Cytochrom P450 3A4 hemmen oder induzieren, die Plasmakonzentration von Finasterid beeinflussen. Wenn man die anerkannten Sicherheitsspannen zugrunde legt, ist es allerdings unwahrscheinlich, dass ein Anstieg, wie er durch die gleichzeitige Gabe solcher Hemmstoffe bedingt sein kann, von klinischer Bedeutung ist. Finasterid scheint das Cytochrom P450-verknüpfte Enzymsystem für den Arzneimittelstoffwechsel nicht signifikant zu beeinflussen. Zu den bei Menschen überprüften Substanzen gehören Propranolol, Digoxin, Glibenclamid, Warfarin, Theophyllin und Phenazon, wobei keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen beobachtet wurden.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Finasterid ist für die Anwendung bei schwangeren oder möglicherweise schwangeren Frauen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

Angesichts des Potentials von Typ II 5 $\alpha$ -Reduktasehemmern, die Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron zu hemmen, können diese Substanzen, einschließlich Finasterid, Anomalien der äußeren Genitalien männlicher Föten induzieren, wenn sie einer schwangeren Frau verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.3 und Abschnitt 6.6).

##### *Exposition gegenüber Finasterid – Risiko für einen männlichen Fötus*

Frauen, die schwanger sind oder werden könnten, dürfen nicht mit zerbrochenen oder zerstoßenen Finasterid Tabletten in Berührung kommen, da ein männlicher Fötus durch die Resorption von Finasterid potentiell gefährdet werden könnte (siehe Abschnitt 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung). Finasterid Tabletten sind mit einem Film überzogen, der einen Kontakt mit dem Wirkstoff verhindert, sofern die Tabletten nicht zerstoßen oder zerbrochen wurden.

Bei Probanden, die Finasterid 5 mg/Tag erhalten hatten, wurden geringe Mengen Finasterid in der Samenflüssigkeit nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob ein männlicher Fötus gefährdet werden könnte, wenn dessen Mutter mit der Samenflüssigkeit eines mit Finasterid behandelten Patienten in Kontakt kommt. Wenn die Sexualpartnerin eines Patienten schwanger ist oder werden könnte, sollte dieser darauf achten, dass die Partnerin möglichst wenig mit der Samenflüssigkeit in Kontakt kommt.

##### Stillzeit

Finasterid ist bei Frauen nicht angezeigt.

Ob Finasterid in die menschliche Milch übertritt, ist nicht bekannt.

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

Es liegen keine Daten vor, die darauf hindeuten, dass Finasterid Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen besitzt.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die häufigsten Nebenwirkungen bestehen in Impotenz und Libidoverlust. Diese Wirkungen treten üblicherweise bei Behandlungsbeginn auf und klingen in der Mehrzahl der Fälle während der laufenden Behandlung wieder ab.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die in klinischen Studien und/oder bei der Anwendung nach Zulassung berichtet wurden, sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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 von bei der Anwendung nach Zulassung berichteten unerwünschten Wirkungen kann nicht bestimmt werden, da sie von spontanen Berichten stammen.

Systemorganklasse	Häufigkeit: Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Nicht bekannt:</i> Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödeme (einschließlich Schwellung der Lippen, der Zunge, des Rachens und des Gesichts)
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Häufig:</i> verminderte Libido <i>Nicht bekannt:</i> verminderte Libido, die auch nach dem Absetzen der Behandlung andauert, Depression, Angst
Herzerkrankungen	<i>Nicht bekannt:</i> Palpitationen
Leber- und Gallenerkrankungen	<i>Nicht bekannt:</i> erhöhte Leberwerte
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, Blut im Ejakulat, sexuelle Dysfunktion (verminderte Libido, erektile Dysfunktion und Ejakulationsstörung), die auch nach dem Absetzen der Behandlung andauerten, Infertilität bei Männern und/oder schlechte Spermienqualität. Eine Normalisierung oder Verbesserung der Spermienqualität wurde nach dem Absetzen von Finasterid berichtet.
Untersuchungen	<i>Nicht bekannt:</i> vermindertes Ejakulatvolumen

Zusätzlich wurde in klinischen Studien und nach Markteinführung Folgendes berichtet: Brustkrebs beim Mann (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

#### *Medikamentöse Therapie bei Prostatabeschwerden (MTOPS = Medical therapy of prostatic symptoms)*

In der MTOPS-Studie erfolgte ein Vergleich von Finasterid 5 mg/Tag (n=768), Doxazosin 4 oder 8 mg/Tag (n=756), einer Kombination von Finasterid 5 mg/Tag und Doxazosin 4 oder 8 mg/Tag (n=786) und Placebo (n=737). Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der Kombinationstherapie entsprach in dieser Studie weitgehend dem der Einzelwirkstoffe. Die Häufigkeit des Auftretens von Ejakulationsstörungen bei Patienten, die die Kombinationstherapie erhalten hatten, war vergleichbar mit der Summe des Auftretens dieser Nebenwirkung bei Patienten unter beiden Monotherapien.

#### *Sonstige Langzeitdaten*

In einer 7-jährigen Placebo-kontrollierten Studie mit 18.882 gesunden Männern, bei der für 9060 Teilnehmer Daten über einer Prostatapunktion zur Analyse vorlagen, wurde bei 803 (18,4%) der Finasterid-behandelten Männer und 1147 (24,4%) der Placebo-behandelten Männer ein Prostatakarzinom festgestellt. In der Finasterid-Gruppe wiesen 280 (6,4%) der Männer ein bei der Prostatapunktion festgestelltes Prostatakarzinom mit einem Gleason-Wert zwischen 7 und 10 auf, verglichen mit 237 (5,1%) der Männer in der Placebo-Gruppe. Weitere Analysen lassen vermuten, dass der in der Finasterid-Gruppe beobachtete Anstieg der Prävalenz hochgradiger Prostatakarzinome durch eine Beobachtungsungleichheit (Detection Bias) aufgrund der Wirkung von Finasterid auf das Prostatavolumen erklärt werden kann. Von allen in dieser Studie diagnostizierten Prostatakarzinomen wurden bei der Diagnose ca. 98% als intrakapsulär (klinisches Stadium T1 oder T2) eingestuft. Die klinische Signifikanz der Gleason-Werte zwischen 7 und 10 ist nicht bekannt.

### *Brustkrebs*

In der 4- bis 6-jährigen placebokontrollierten und vergleichskontrollierten Studie (MTOPS), an der 3047 Männer teilnahmen, wurden 4 Fälle von Brustkrebs bei mit Finasterid behandelten Männern und keine Fälle bei nicht mit Finasterid behandelten Männern festgestellt. In der 4-jährigen placebokontrollierten PLESS-Studie, an der 3040 Männer teilnahmen, wurden 2 Fälle von Brustkrebs bei Männern festgestellt, die mit Placebo behandelt wurden, aber keine Fälle bei Männern, die Finasterid einnahmen. Im Rahmen der siebenjährigen placebokontrollierten Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT)-Studie, an der 18882 Männer teilnahmen, wurde bei den mit Finasterid behandelten Männern ein Fall von Brustkrebs und bei den mit Placebo behandelten Männern ein Fall festgestellt.

Nach der Markteinführung wurde über Brustkrebs bei Männern berichtet, die Finasterid einnahmen. Der Zusammenhang zwischen der Langzeiteinnahme von Finasterid und Brustkrebs bei Männern ist derzeit nicht bekannt.

### *Labortestbefunde*

Bei der Auswertung der PSA-Laborbestimmungen sollte die Tatsache berücksichtigt werden, dass die PSA-Werte bei Patienten unter Behandlung mit Finasterid abfallen (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Bei den meisten Patienten kommt es während der ersten Therapiemonate zu einer raschen Verminderung der PSA-Konzentrationen, wonach sie sich auf einen neuen Ausgangswert einpendeln. Die posttherapeutischen Ausgangswerte betragen etwa die Hälfte der Werte vor Therapie. Daher sollten die PSA-Werte eines typischen Patienten, der über sechs Monate oder länger mit Finasterid behandelt wurde, verdoppelt werden, damit sie mit den Normbereichen für unbehandelte Männer verglichen werden können.

Hinweise zur klinischen Interpretation finden sich im Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ unter *Auswirkungen auf die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) und Erkennung eines Prostatakarzinoms*.

In anderen Standardlabortest wurden zwischen Patienten unter Placebo und Patienten unter Finasterid keine Unterschiede verzeichnet.

### 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 über

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Patienten erhielten Einzeldosen von bis zu 400 mg Finasterid und Mehrfachdosen von bis zu 80 mg/Tag über den Zeitraum von drei Monaten ohne dass unerwünschten Wirkungen beobachtet wurden. Es wird keine spezifische Behandlung bei einer Finasterid Überdosierung empfohlen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Finasterid ist ein synthetisches 4-Azasteroid, ein spezifischer kompetitiver Hemmer des intrazellulären Enzyms Typ-II-5 $\alpha$ -Reduktase. Dieses Enzym wandelt Testosteron in das potentere Androgen Dihydrotestosteron (DHT) um. Bei BPH hängt die Vergrößerung der Prostata von der Umwandlung von Testosteron in DHT innerhalb der Prostata ab. Finasterid ist sehr wirksam bei der Verringerung des zirkulierenden und intraprostatatischen DHT. Finasterid besitzt keine Affinität zum Androgenrezeptor.

Bei Patienten mit BPH senkt Finasterid in einer Dosierung von 5 mg/Tag über einen Zeitraum von 4 Jahren nachweislich die zirkulierenden DHT-Konzentrationen um etwa 70% und geht im Median mit einer Verringerung des Prostatavolumens um etwa 20% einher. Außerdem sank der PSA-Wert im Vergleich zum Ausgangswert um etwa 50%, was auf eine Verringerung des Wachstums der Prostataepithelzellen schließen lässt. Die Unterdrückung des DHT-Spiegels und die Rückbildung der hyperplastischen Prostata mit dem damit verbundenen Rückgang der PSA-Werte wurden in Studien über einen Zeitraum von bis zu 4 Jahren aufrechterhalten. In diesen Studien wurden die zirkulierenden Testosteronwerte um etwa 10-20% erhöht, obwohl sie innerhalb physiologischer Grenzen lagen.

### Klinische Studien

In klinischen Studien hat sich eine rasche Verminderung der DHT-Spiegel im Serum um 70% gezeigt, was mit einer Reduktion des Prostatavolumens einhergeht. Nach 3 Monaten hat sich das Prostatavolumen um etwa 20% vermindert, wobei die Verkleinerung weiter fortschreitet und sich nach 3 Jahren in einer Größenordnung von rund 27% bewegt. Eine deutliche Verminderung erfolgt in der periurethralen Zone unmittelbar im Umkreis der Harnröhre. Zudem haben urodynamische Messungen einen signifikanten Abfall des Detrusordrucks bestätigt; ein Ergebnis der verminderten Obstruktion.

Nach wenigen Wochen wurden im Vergleich zum Behandlungsbeginn eine signifikante Verbesserung der maximalen Harnflussrate sowie eine signifikante Linderung der Beschwerden erzielt. Unterschiede gegenüber Placebo waren nach 4 bzw. 7 Monaten zu verzeichnen.

Sämtliche Wirksamkeitsparameter wurden über einen Nachbeobachtungszeitraum von 3 Jahren aufrechterhalten.

Wirkungen einer vierjährigen Behandlung mit Finasterid auf die Häufigkeit von akutem Harnverhalt, die Notwendigkeit von Operationen, den Symptomscore und das Prostatavolumen:

In klinischen Studien an Patienten mit mittelschweren bis schweren BPH-Symptomen, einer laut digital-rektaler Untersuchung vergrößerten Prostata und geringem Restharnvolumen verminderte Finasterid die Häufigkeit von akutem Harnverhalt im Verlauf von vier Jahren von 7/100 auf 3/100 und die Notwendigkeit von Operationen (TURP oder Prostatektomie) von 10/100 auf 5/100. Diese Verminderungen waren verbunden mit einer Verbesserung des QUASI-AUA-Symptom-Scores um 2 Punkte (Spanne 0-34), einer anhaltenden Rückbildung des Prostatavolumens um etwa 20% sowie einer dauerhaften Zunahme der Harnflussrate.

Die Daten aus den nachfolgend beschriebenen klinischen Studien deuten darauf hin, dass Finasterid das Fortschreiten der BPH bei Männern mit einer hyperplastischen Prostata umkehrt, da sie ein geringeres Risiko für akuten Harnverhalt und für einen chirurgischen Eingriff, eine Verbesserung der BPH-bezogenen Symptome, eine erhöhte Spitzenharnausscheidung und ein verringertes Prostatavolumen aufweisen.

Finasterid 5 mg/Tag wurde zunächst in zwei placebokontrollierten, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien mit einer Dauer von einem Jahr bei Patienten mit BPH-Symptomen und vergrößerter Prostata mittels digitaler rektaler Untersuchung untersucht und nach fünf Jahren offen verlängert. Von den 536 Patienten, die ursprünglich auf Finasterid 5 mg/Tag randomisiert wurden, schlossen 234 eine weitere 5-jährige Therapie ab und standen für eine Auswertung zur Verfügung. Als Wirksamkeitsparameter wurden die maximale Urinausscheidung, das Prostatavolumen und der Symptomscore herangezogen.

Finasterid wurde in der Finasterid Long-Term Safety and Efficacy Study (PLESS), einer 4-jährigen, randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Doppelblindstudie, weiter untersucht. In dieser Studie wurde die Wirkung einer Therapie mit Finasterid 5 mg/Tag auf BPH-Symptome und BPH-bedingte

urologische Ereignisse (chirurgischer Eingriff [z.B. transurethrale Resektion der Prostata und Prostatektomie] oder akuter Harnverhalt, der eine Katheterisierung erfordert) untersucht. Insgesamt wurden 3040 Patienten im Alter zwischen 45 und 78 Jahren (1524 für Finasterid, 1516 für Placebo) mit mäßigen bis schweren BPH-Symptomen und einer mittels digitaler rektaler Untersuchung diagnostizierten hyperplastischen Prostata nach dem Zufallsprinzip der Studie zugewiesen. hinsichtlich der Wirksamkeit. Insgesamt schlossen 1883 Patienten die 4-jährige Studie ab (1000 in der Finasterid-Gruppe, 883 in der Placebo-Gruppe). Außerdem wurden die maximale Urinausscheidung und das Prostatavolumen untersucht.

**Auswirkungen auf den akuten Harnverhalt und die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs**  
In der PLESS-Studie kam es bei 13,2% der Patienten, die Placebo einnahmen, zu einem chirurgischen Eingriff oder einem akuten Harnverhalt, der eine Katheterisierung erforderte, verglichen mit 6,6% der Patienten, die Finasterid einnahmen; dies entspricht einer Verringerung des Risikos eines chirurgischen Eingriffs oder eines akuten Harnverhalts um 51% über einen Zeitraum von 4 Jahren. Finasterid verringerte das Risiko eines chirurgischen Eingriffs um 55% (10,1% unter Placebo vs. 4,6% unter Finasterid) und das Risiko eines akuten Harnverhalts um 57% (6,6% unter Placebo vs. 2,8% unter Finasterid). Die Risikoreduktion war in allen Behandlungsgruppen bereits bei der ersten Bewertung (4 Monate) erkennbar und blieb während der gesamten 4-Jahres-Studie erhalten.

#### Wirkung auf das Auftreten von Symptomen

In den beiden 1-jährigen Phase-III-Studien kam es bereits nach 2 Behandlungswochen zu einer mittleren Gesamtverringering der Symptome gegenüber dem Ausgangswert. In diesen Studien wurde eine signifikante Verbesserung der Symptome in den Monaten 7 und 10 im Vergleich zu Placebo beobachtet. Obwohl bei einigen Patienten eine frühe Verbesserung der Harnsymptome beobachtet wurde, war in der Regel eine Behandlungsdauer von mindestens 6 Monaten erforderlich, um zu beurteilen, ob eine positive Reaktion bei der Linderung der Symptome erzielt wurde. Die Verbesserung der BPH-Symptome blieb während des ersten Jahres und während der zusätzlichen 5 Jahre der Studienverlängerung erhalten.

Die Patienten, die an der 4-jährigen PLESS-Studie teilnahmen, wiesen bei Studienbeginn mäßige bis schwere Symptome auf (Mittelwert von etwa 15 Punkten auf einer Skala von 0-34). Bei den Patienten, die die Behandlung über die gesamte Studiendauer von vier Jahren beibehielten, verbesserte Finasterid das Auftreten der Symptome um 3,3 Punkte gegenüber 1,3 Punkten in der Placebogruppe ( $p < 0,001$ ). Nach einem Jahr wurde die Verbesserung des Auftretens von Symptomen bei den mit Finasterid behandelten Patienten deutlich, und diese Verbesserung hielt bis zum vierten Jahr an. Bei den mit Placebo behandelten Patienten verbesserte sich das Auftreten der Symptome innerhalb des ersten Jahres, verschlechterte sich aber danach. Bei Patienten mit mäßigen bis schweren Symptomen zu Beginn der Studie war die Besserung der Symptome am größten.

#### Auswirkung auf die maximale Urinausscheidung

In den beiden 1-jährigen Phase-III-Studien war die maximale Urinausscheidung in Woche 2 im Vergleich zum Ausgangswert signifikant erhöht. In diesen Studien wurde ein signifikanter Anstieg der maximalen Urinausscheidung in den Monaten 4 und 7 im Vergleich zu Placebo beobachtet. Dieser Effekt blieb im ersten Jahr und in den folgenden 5 Jahren der Studienverlängerung erhalten.

In der 4-jährigen PLESS-Studie gab es eine klare Trennung zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der maximalen Urinausscheidung im vierten Monat zugunsten von Finasterid, die während der gesamten Studie beibehalten wurde. Der durchschnittliche Ausgangswert der maximalen Urinausscheidung lag in beiden Behandlungsgruppen bei etwa 11 ml/sec. Bei den Patienten, die die Behandlung während der gesamten Studiendauer beibehielten und über auswertbare Daten zur Urinausscheidung verfügten, erhöhte Finasterid die Spitzenharnausscheidung um 1,9 ml/s gegenüber 0,2 ml/s in der Placebogruppe.

#### Wirkung auf das Prostatavolumen

In den beiden 1-jährigen Phase-III-Studien lag das mittlere Ausgangsvolumen der Prostata zwischen 40 und 50 cm<sup>3</sup>. In beiden Studien verringerte sich das Prostatavolumen im Vergleich zum Ausgangswert und zu Placebo bei der ersten Bewertung (3 Monate) signifikant. Dieser Effekt blieb während des ersten Jahres und während der nächsten 5 Jahre der Studienverlängerung erhalten.



In der 4-jährigen PLESS-Studie wurde das Prostatavolumen bei einer Untergruppe von Patienten (n=284) jährlich mittels Kernspintomographie (MRT) untersucht. Bei den mit Finasterid behandelten Patienten verringerte sich das Prostatavolumen im Laufe der 4-jährigen Studie im Vergleich zum Ausgangswert und zu den Placebo-Werten. Bei den Patienten der MRT-Untergruppe, die die Therapie während der gesamten Studie beibehielten, verringerte Finasterid das Prostatavolumen um 17,9 % (von 55,9 cm<sup>3</sup> bei Studienbeginn auf 45,8 cm<sup>3</sup> nach 4 Jahren), während es in der Placebogruppe um 14,1 % zunahm (von 51,3 cm<sup>3</sup> auf 58,5 cm<sup>3</sup>) (p< 0,001).

Prostatavolumen als prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf die Therapie

Eine Metaanalyse, die 1-Jahres-Daten aus sieben ähnlich konzipierten doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit 4491 Patienten mit symptomatischer BPH zusammenfasste, zeigte, dass bei mit Finasterid behandelten Patienten die Intensität des Ansprechens auf die Symptome und das Ausmaß der Verbesserung der Spitzenharmmenge bei Patienten mit einer hyperplastischen Prostata (etwa 40 cm<sup>3</sup> und mehr) zu Beginn der Behandlung größer waren.

#### *Medikamentöse Therapie bei Prostatabeschwerden*

*(MTOPS = Medical Therapy of Prostatic Symptoms)*

Bei der Studie „Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS)“ handelte es sich um eine Untersuchung über 4 bis 6 Jahre an 3047 Männern mit symptomatischer BPH, die per Randomisierung einer Behandlung mit Finasterid 5 mg/Tag, Doxazosin 4 bzw. 8 mg/Tag\*, einer Kombination von Finasterid 5 mg/Tag und Doxazosin 4 bzw. 8 mg/Tag\* oder Placebo zugeteilt wurden. Der primäre Endpunkt bestand in der Zeit bis zur klinischen Progression der BPH, definiert als bestätigte Zunahme des Symptomscores um = 4 Punkte gegenüber Behandlungsbeginn, des akuten Harnverhalts, des BPH-bedingten Nierenversagens, wiederkehrender Harntraktinfektionen bzw. Urosepsis oder der Inkontinenz. Im Vergleich mit Placebo führte die Behandlung mit Finasterid, Doxazosin oder der Kombination beider Wirkstoffe zu einer signifikanten Verminderung des Risikos einer klinischen Progression von BPH um etwa 34 (p=0,002), 39 (p<0,001) bzw. 67% (p<0,001).

Bei der Mehrzahl der Ereignisse (274 von 351), welche eine BPH-Progression darstellten, handelte es sich um eine bestätigte Zunahme des Symptomscores um = 4 Punkte. Das Risiko einer Zunahme des Symptomscores verminderte sich um etwa 30% (95%-KI 6 bis 48%), 46% (95%-KI 25 bis 60%) und 64% (95%-KI 48 bis 75%) unter der Therapie mit Finasterid, Doxazosin und unter der Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Bei 41 der 351 Ereignisse, die einer BPH-Progression entsprachen, handelte es sich um akuten Harnverhalt; das Risiko der Entwicklung eines akuten Harnverhalts verminderte sich um 67% (p=0,011), 31% (p=0,296) und 79% (p=0,001) unter der Therapie mit Finasterid, Doxazosin und unter der Kombinationstherapie gegenüber Placebo. Der Unterschied gegenüber Placebo fiel nur unter Finasterid und der Kombinationstherapie signifikant aus.

\*Über einen Zeitraum von 3 Wochen von 1 mg je nach Verträglichkeit auf 4 oder 8 mg titriert

In dieser Studie entsprach das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil weitgehend dem der Einzelwirkstoffe. Allerdings wurden Nebenwirkungen, welche die Organklassen „Nervensystem“ und „Urogenitalsystem“ betrafen, in Verbindung mit der Kombinationstherapie häufiger beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

#### *Zusätzliche klinische Studien*

Die urodynamischen Wirkungen von Finasterid bei der Behandlung von Blasenabflussbehinderungen infolge von BPH wurden in einer 24-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 36 Patienten mit mäßigen bis schweren Symptomen einer Harnwegsobstruktion und einem niedrigen Spitzenharnabsatz von 15 ml/s mit invasiven Techniken untersucht. Bei den Patienten, die mit 5 mg Finasterid behandelt wurden, konnte im Vergleich zu Placebo eine Linderung der Obstruktion durch eine signifikante Verbesserung des Detrusordrucks und eine Steigerung der mittleren Ausscheidung nachgewiesen werden.

Die Wirkung von Finasterid auf das periphere und periurethrale Prostatavolumen bei 20 Männern mit BPH wurde in einer einjährigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mittels MRT untersucht. Die mit Finasterid behandelten Patienten zeigten im Gegensatz zu den mit Placebo behandelten eine signifikante Abnahme [11,5 + 3,2 cm<sup>3</sup> SE] der Gesamtgröße der Drüse, zu der eine signifikante Abnahme [6,2 + 3 cm<sup>3</sup>]

der Größe der periurethralen Zone kam. Da die periurethrale Zone für die Obstruktion des Ausflusses verantwortlich ist, könnte diese Verkleinerung zu der positiven klinischen Reaktion, die bei diesen Patienten beobachtet wurde, beitragen.

Informationen aus einer kürzlich abgeschlossenen, 7-jährigen, placebokontrollierten Studie mit 18882 Männern im Alter von  $\geq 55$  Jahren mit normaler digitaler rektaler Untersuchung und einem PSA-Wert von  $\leq 3,0$  ng/ml können für Männer relevant sein, die derzeit mit Finasterid gegen BPH behandelt werden. Am Ende der Studie lagen bei 9060 Männern Daten aus einer Prostanadelbiopsie zur Analyse vor. In dieser Studie wurde bei 803 (18,4%) Männern, die Finasterid erhielten, und bei 1147 (24,4%) Männern, die Placebo erhielten, Prostatakrebs festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.8 Unerwünschte Wirkungen, Sonstige Daten zur Langzeitanwendung). Finasterid ist nicht zur Verringerung des Risikos, an Prostatakrebs zu erkranken, angezeigt.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe von  $^{14}\text{C}$ -Finasterid wurden beim Menschen von der verabreichten Dosis 39 % in Form von Metaboliten im Harn (praktisch erschien kein unverändertes Finasterid im Harn) und 57 % mit den Faeces ausgeschieden. Bei dieser Untersuchung wurden zwei Metaboliten von Finasterid identifiziert, die nur einen Bruchteil der Typ-II- $5\alpha$ -Reduktase-Hemmaktivität von Finasterid aufweisen.

### Absorption

Bezogen auf eine intravenöse Referenzdosis beträgt die orale Bioverfügbarkeit etwa 80 %. Diese wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt. Plasmaspitzenpiegel von Finasterid werden etwa zwei Stunden nach Einnahme erreicht. Die Resorptionsdauer beträgt 6-8 Stunden. Finasterid hat eine mittlere Plasmahalbwertszeit von sechs Stunden. Die Plasmaproteinbindung liegt bei etwa 93 %. Die Plasma-Clearance beträgt ca. 165 ml/min, das Verteilungsvolumen ca. 76 Liter.

Eine Studie mit Mehrfachdosierung zeigte eine langsame Akkumulation kleiner Mengen von Finasterid im Laufe der Zeit. Nach einer Dosis von 5 mg/Tag lag die Plasmakonzentration von Finasterid im Steady-State bei etwa 8-10 ng/ml und blieb im Laufe der Zeit stabil.

### Elimination

Die Elimination von Finasterid ist geringfügig erniedrigt bei älteren Patienten. Die Eliminationshalbwertszeit verlängert sich mit steigendem Alter von etwa 6 Stunden bei Männern von 18 – 60 Jahren auf ca. 8 Stunden bei Männern über 70. Da dieser Befund ohne klinische Relevanz ist, wird eine Dosisreduktion nicht erforderlich.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, deren Kreatinin-Clearance in einem Bereich von 9-55 ml/min lag, fiel die Verteilung einer Einzeldosis von  $^{14}\text{C}$ -Finasterid nicht anders aus als bei gesunden Probanden. Auch die Proteinbindung wurde in Gegenwart einer Niereninsuffizienz nicht beeinflusst. Ein Teil der normalerweise renal ausgeschiedenen Metaboliten wurde über den Faeces ausgeschieden. Offensichtlich scheint die verstärkte Ausscheidung über die Faeces die eingeschränkte Ausscheidung der Metaboliten über den Urin zu kompensieren. Eine Dosisanpassung ist bei nicht dialysepflichtigen Patienten mit einer Niereninsuffizienz nicht erforderlich.

Es liegen keine Daten über Patienten mit Leberinsuffizienz vor.

Finasterid passiert erwiesenermaßen die Bluthirnschranke. Finasterid wurde in der Zerebrospinalflüssigkeit von Patienten, die mit Finasterid behandelt wurden, über einen Zeitraum von 7-10 Tagen gemessen. Jedoch scheint sich das Medikament nicht bevorzugt in dieser Flüssigkeit zu konzentrieren. Geringe Mengen Finasterid wurden in der Samenflüssigkeit von behandelten Patienten nachgewiesen, die Finasterid 5 mg/Tag einnahmen. Die in der Samenflüssigkeit vorhandene Finasteridmenge war 50 bis 100 Mal geringer als die Finasteriddosis (5 mg), die keine Auswirkungen auf die zirkulierenden DHT-Werte bei männlichen Erwachsenen hatte.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die orale LD50 von Finasterid beträgt in männlichen und weiblichen Mäusen etwa 500 mg/kg. Die orale LD50 von Finasterid beträgt in weiblichen und männlichen Ratten 400 bzw. 1000 mg/kg.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Studien zur Reproduktionstoxizität an männlichen Ratten haben eine Abnahme des Gewichts von Prostata und Samenblase, eine Verminderung der Sekretion aus akzessorischen Geschlechtsdrüsen sowie eine Reduktion des Fertilitätsindex (verursacht durch den primären pharmakologischen Effekt von Finasterid) ergeben. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unklar.

Wie auch bei anderen 5 $\alpha$ -Reduktasehemmern wurde nach Applikation von Finasterid während der Trächtigkeit eine Verweiblichung männlicher Föten dokumentiert. Eine intravenöse Gabe von Finasterid bei trächtigen Rhesusaffen in Dosen von bis zu 800 ng/Tag während der gesamten embryonalen und fötalen Entwicklung induzierte keinerlei Anomalien der männlichen Föten. Diese Dosis entspricht etwa dem 60- bis 120-fachen der geschätzten Menge in der Samenflüssigkeit eines Mannes unter Behandlung mit 5 mg Finasterid, mit der eine Frau über die Samenflüssigkeit in Kontakt kommen könnte. In Bestätigung der Relevanz des Rhesusmodells für die fötale Entwicklung beim Menschen führte die orale Gabe von Finasterid 2 mg/kg/Tag (die systemische Exposition (AUC) fiel bei Affen etwas höher (3 x) aus als bei Männern unter Behandlung mit 5 mg Finasterid bzw. lag ungefähr um den Faktor 1-2 Millionen höher als die geschätzte Menge von Finasterid in der Samenflüssigkeit) bei trächtigen Affen zu Anomalien der äußeren Geschlechtsorgane männlicher Föten. Sonstige Anomalien bei männlichen Föten oder finasteridbedingte Anomalien bei weiblichen Föten wurden darüber hinaus unter keiner Dosierung beobachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### *Tablettenkern:*

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

#### *Filmüberzug:*

Hypromellose (E464)  
Titandioxid (E171)  
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)  
Talkum  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (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**

PVC/PE/PVdC-Aluminiumblisterpackung

Packungsgrößen mit 15, 28, 30, 50,60, 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 werden könnten, dürfen nicht mit zerbrochenen oder zerstoßenen Finasterid Tabletten in Berührung kommen, da ein männlicher Fötus durch die Resorption von Finasterid potentiell gefährdet werden könnte (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen und Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit: Schwangerschaft und Exposition gegenüber Finasterid – Risiko für einen männlichen Fötus).

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

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Bluefish Pharmaceuticals AB  
P.O. Box 49013  
100 28 Stockholm  
Schweden

#### Mitvertrieb:

Bluefish Pharma GmbH  
Im Leuschnerpark 4  
64347 Griesheim  
Gratis-Info-Telefon: 0800 6648412

### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

87203.00.00

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

21.11.2013

### **10. STAND DER INFORMATION**

September 2024

### **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig