

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Finasterid AbZ 5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 5 mg Finasterid.

Sonstiger Bestandteil: Jede Filmtablette enthält 108 mg Lactose-Monohydrat
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Blaue kapselförmige Filmtablette, die auf einer Seite die Prägung „FNT5“ enthält und auf der anderen Seite glatt ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Finasterid AbZ 5 mg Filmtabletten ist zur Behandlung und Kontrolle der benignen Prostata-Hyperplasie (BPH) indiziert, um:

- eine Rückbildung der vergrößerten Prostata zu erreichen, den Harnfluss und BPH-bedingte Symptome zu verbessern.
- das Risiko einer akuten Harnretention und die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs einschließlich einer transurethralen Resektion der Prostata (TURP) und einer Prostatektomie zu vermindern.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen

Die empfohlene Dosierung beträgt einmal täglich eine 5-mg-Tablette entweder auf nüchternen Magen oder mit einer Mahlzeit. Die Filmtablette sollte als Ganzes geschluckt und darf nicht geteilt oder zerstoßen werden (siehe Abschnitt 6.6). Obwohl innerhalb kurzer Zeit eine Besserung beobachtet werden kann, kann eine Behandlung über mindestens 6 Monate erforderlich sein, um objektiv entscheiden zu können, ob ein zufriedenstellendes Ansprechen auf die Therapie erreicht wurde.

Dosierung bei Leberinsuffizienz

Es stehen keine Erkenntnisse über den Einsatz von Finasterid bei Patienten mit Leberinsuffizienz zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung bei Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz verschiedener Schweregrade (Kreatinin-Clearance bis zu 9 ml/min reduziert) sind keine Dosisanpassungen erforderlich, da in Studien zur Pharmakokinetik eine Niereninsuffizienz keinen Einfluss auf die Elimination von Finasterid hatte. Bei Hämodialysepatienten wurde Finasterid nicht untersucht.

Dosierung bei älteren Patienten

Es sind keine Dosisanpassungen erforderlich, obwohl die Eliminationsrate von Finasterid bei Patienten über 70 Jahre in Studien zur Pharmakokinetik geringfügig vermindert war.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Finasterid oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Finasterid ist nicht indiziert für die Verwendung bei Frauen und Kindern.

Finasterid ist kontraindiziert

- in der Schwangerschaft – bei Frauen, die schwanger sind oder es eventuell werden könnten (siehe Abschnitt 4.6 „Risiko für männliche Feten die Finasterid ausgesetzt sind“).

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 vermindertem Harnfluss sorgfältig zu überwachen. Die Möglichkeit eines chirurgischen Eingriffs sollte erwogen werden.
- Eine Behandlung mit Finasterid sollte in Abstimmung mit einem Arzt für Urologie erfolgen.
- Eine Obstruktion aufgrund eines trilobären Wachstumsmusters der Prostata sollte vor Therapiebeginn mit Finasterid ausgeschlossen werden.

Auswirkungen auf das prostataspezifische Antigen (PSA) und Diagnostik eines Prostata-Karzinoms

Es wurde bisher kein klinischer Nutzen einer Behandlung mit Finasterid 5 mg bei Patienten mit Prostatakarzinom nachgewiesen. Patienten mit BPH und erhöhten prostataspezifischen Antigen (PSA)-Spiegeln wurden in klinischen Studien mit regelmäßigen PSA-Spiegel-Kontrollen und Prostatabiopsien überwacht. In diesen Studien scheint Finasterid 5 mg die Rate der Diagnose von Prostatakarzinomen nicht zu verändern. Die Gesamthäufigkeit der Prostatakarzinome bei den Patienten unter Behandlung mit Finasterid 5 mg war nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu der bei Patienten unter Placebo.

Als Kontrolle vor und regelmäßig während der Behandlung mit Finasterid sollte bei Patienten eine digitale rektale Untersuchung sowie andere geeignete Verfahren zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms durchgeführt werden. Die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum wird auch zur Diagnostik eines Prostatakarzinoms verwendet. Im Allgemeinen erfordert ein PSA-Wert > 10 ng/ml (Hybritech) weitere Maßnahmen, eine Biopsie sollte erwogen werden. Bei PSA-Spiegeln zwischen 4 ng/ml und 10 ng/ml sind weitere Kontrollen zu empfehlen. Die PSA-Wert-Bereiche von Männern mit und von Männern ohne Prostatakarzinom können sich deutlich überschneiden. Deshalb schließen bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) PSA-Werte im Normbereich ein Prostatakarzinom, ungeachtet einer Behandlung mit Finasterid 5 mg, nicht aus. Auch PSA-Werte < 4 ng/ml schließen ein Prostatakarzinom nicht aus.

Durch Finasterid 5 mg kommt es bei Patienten mit BPH auch bei einem bestehen-

den Prostata-Karzinom zu einer Senkung der Serum-Konzentrationen von PSA um etwa 50 %. Dieser Abfall der PSA-Werte bei BPH-Patienten, die mit Finasterid 5 mg behandelt werden, sollte bei der Bewertung der PSA-Werte berücksichtigt werden und schließt ein möglicherweise gleichzeitig vorliegendes Prostatakarzinom nicht aus. Dieser Abfall ist über den gesamten Bereich der PSA-Werte vorhersagbar, kann allerdings interindividuell einer Streuung unterliegen. Eine Analyse von Daten der PSA-Werte von über 3.000 Patienten in einer vierjährigen, doppelblinden, placebokontrollierten Langzeitstudie mit Finasterid (PLESS = Finasterid Long-Term Efficacy and Safety Study) bestätigte, dass bei einem typischen Patienten unter einer mindestens sechsmonatigen Therapie mit Finasterid 5 mg die PSA-Werte im Vergleich zu den Normalwerten bei unbehandelten Männern verdoppelt werden sollen. Diese Anpassung erhält die Empfindlichkeit oder Spezifität der PSA-Bestimmung und ihrer Eignung für die Prostata-Karzinom-Aufdeckung.

Jeder länger anhaltende Anstieg der PSA-Spiegel bei mit Finasterid 5 mg behandelten Patienten sollte sorgfältig beurteilt werden, auch hinsichtlich der Möglichkeit, dass der Patient die Finasterid 5 mg Filmtabletten nicht einnimmt.

Der Prozentsatz an freiem PSA (Verhältnis freies zu Gesamt-PSA) wird durch Finasterid 5 mg nicht signifikant erniedrigt und bleibt auch unter der Wirkung von Finasterid 5 mg konstant. Bei Heranziehung des freien PSA-Wertes in der Prostata-Karzinom-Diagnostik ist daher keine Anpassung erforderlich.

Wechselwirkungen mit Labortests

Wirkung auf den PSA-Wert

Serum-Konzentrationen von PSA korrelieren mit dem Alter des Patienten und dem Prostatavolumen, das Prostatavolumen seinerseits korreliert mit dem Alter des Patienten. Bei der Beurteilung der PSA-Werte sollte berücksichtigt werden, dass PSA unter der Therapie mit Finasterid absinkt. Bei der Mehrzahl der Patienten fällt der PSA-Spiegel innerhalb der ersten Behandlungsmomente rasch ab, danach stabilisiert sich der PSA-Wert auf einen Ausgangswert, der im Mittel der beobachteten Patienten etwa um die Hälfte niedriger liegt als vor Beginn der Behandlung. Daher sollten die PSA-Werte beim typischen Patienten, der mindestens sechs Monate mit Finasterid behandelt wurde, verdoppelt werden im Vergleich zu den normalen Werten bei unbehandelten Männern (zur Interpretation klinischer Ereignisse siehe unter „Auswirkungen auf das prostataspezifische Antigen (PSA) und Diagnostik eines Prostata-Karzinoms“).

Brustkrebs bei Männern

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

Finasterid AbZ 5 mg Filmtabletten

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz liegen keine Erfahrungen vor. Die Auswirkungen einer Leberinsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Finasterid wurden nicht untersucht.

Da Finasterid in der Leber metabolisiert wird, ist Vorsicht angebracht bei Patienten mit verminderter Leberfunktion, da die Plasmaspiegel von Finasterid bei diesen Patienten erhöht sein können (siehe Abschnitt 4.2).

Anwendung bei Kindern

Da Erkenntnisse über den Einsatz von Finasterid bei Kindern nicht zur Verfügung stehen, ist dieser Personenkreis von der Behandlung auszuschließen.

Risiko für männliche Feten die Finasterid ausgesetzt sind

Zerstoßene oder zerbrochene Finasterid Filmtabletten sollten von Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten, wegen der Möglichkeit einer Resorption von Finasterid und dem resultierenden potenziellen Risiko für einen männlichen Fetus nicht berührt werden. Finasterid 5 mg Filmtabletten haben einen Filmüberzug, der den Kontakt mit dem aktiven Wirkstoff verhindert, vorausgesetzt, dass die Filmtabletten nicht zerbrochen oder zerstoßen wurden (siehe Abschnitte 4.6 und 6.6).

Hilfsstoff

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

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. Zu den beim Menschen überprüften Substanzen gehören Propranolol, Digoxin, Glibenclamid, Warfarin, Theophyllin und Antipyrine (Phenazon), wobei keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen beobachtet wurden.

Andere begleitende Therapien:

In klinischen Studien wurden keine speziellen Untersuchungen zu möglichen Wechselwirkungen von Finasterid durchgeführt. Gleichzeitige Verwendung von Finasterid und ACE-Hemmern, Alpha-Blockern, Beta-Blockern, Kalziumantagonisten, Nitraten, Diuretika, H₂-Antagonisten, HMG-CoA-Reduktase-Hemmern, nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAIDs) einschließlich Acetylsalicylsäure und Paracetamol, Chinolonen

und Benzodiazepinen ergab jedoch keinen Anhaltspunkt für klinisch bedeutsame Wechselwirkungen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Finasterid ist nicht indiziert bei Frauen.

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 in Dihydrotestosteron hemmen, kann Finasterid Anomalien der äußeren Geschlechtsorgane männlicher Feten hervorrufen (siehe Abschnitt 5.3), wenn es von einer schwangeren Frau eingenommen wird.

Risiko für männliche Feten die Finasterid ausgesetzt sind

Zerstoßene oder zerbrochene Finasterid Filmtabletten sollten von Frauen, die schwanger oder möglicherweise schwanger sind, wegen der Möglichkeit einer Resorption von Finasterid und dem resultierenden potenziellen Risiko für den männlichen Fetus nicht berührt werden (siehe Abschnitte 4.6 und 6.6).

Finasterid AbZ 5 mg Filmtabletten haben einen Filmüberzug, der bei normaler Handhabung den Kontakt mit dem aktiven Wirkstoff verhindert, vorausgesetzt, dass die Filmtabletten nicht zerbrochen oder zerstoßen wurden.

Kleine Mengen von Finasterid wurden in der Samenflüssigkeit von Probanden gefunden, die 5 mg Finasterid pro Tag erhielten. Es ist nicht bekannt, ob ein männlicher Fetus geschädigt wird, wenn seine Mutter mit der Samenflüssigkeit eines Patienten, der mit Finasterid behandelt wird, in Kontakt kommt. Wenn die Sexualpartnerin des Patienten schwanger ist oder werden könnte, wird dem Patienten empfohlen,

den Kontakt seiner Partnerin mit seiner Samenflüssigkeit zu minimieren.

Stillzeit

Finasterid AbZ 5 mg Filmtabletten ist nicht für die Anwendung bei Frauen bestimmt. Es ist nicht bekannt, ob Finasterid in die Muttermilch übergeht.

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

Es gibt keine Daten, die vermuten lassen, dass Finasterid die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Impotenz und verminderte Libido. Bei der Mehrheit der Patienten treten diese Nebenwirkungen zu Beginn der Therapie auf und bilden sich im Verlauf der Therapie zurück. Die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und/oder nach Markteinführung von Finasterid 5 mg und/oder Finasterid in niedrigeren Dosen berichtet wurden, sind in der folgenden Tabelle aufgelistet.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird wie folgt definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/100$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle unten

Zusätzlich wurde in klinischen Studien und nach Markteinführung über Brustkrebs beim Mann berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Medizinische Therapie der Prostatasymp-tome (MTOPS)

Die MTOPS-Studie verglich Finasterid 5 mg/Tag (n = 768), Doxazosin 4 oder 8 mg/Tag (n = 756), Kombinationstherapie Finasterid 5 mg/Tag und Doxazosin 4 oder 8 mg/Tag

Systemorganklasse	Nebenwirkungen mit Häufigkeitsangabe
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen, Angioödem (einschließlich Schwellung der Lippen, der Zunge, des Halses und des Gesichts)
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig: Verminderte Libido Nicht bekannt: Depression; verminderte Libido, die auch nach dem Absetzen der Behandlung andauerte
Erkrankungen des Nervensystems	Nicht bekannt: Somnolenz
Herzerkrankungen	Nicht bekannt: Palpitation
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt: Erhöhte Leberenzymwerte
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich: Hautausschlag Nicht bekannt: Pruritus, Urticaria
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig: Impotenz Gelegentlich: Ejakulationsstörungen, Spannungsgefühl in der Brust, Vergrößerung der Brust Sehr selten: Sekretion aus der Brustdrüse, Knoten in der Brust Nicht bekannt: Hodenschmerzen, erektile Dysfunktion, die auch nach dem Absetzen der Behandlung andauerte; Infertilität bei Männern und/oder schlechte Spermienqualität.
Untersuchungen	Häufig: Vermindertes Ejakulationsvolumen

Finasterid AbZ 5 mg Filmtabletten

Organsysteme	Placebo	Doxazosin	Finasterid	Finasterid + Doxazosin
	N = 737	N = 756	N = 768	N = 786
	%	%	%	%
Patienten mit einer oder mehreren Nebenwirkungen	46,4	64,9	52,5	73,8
Allgemeine Störungen	11,7	21,4	11,6	21,5
Asthenie	7,1	15,7	5,3	16,8
Herzstörungen	10,4	23,1	12,6	22,0
Hypotension	0,7	3,4	1,2	1,5
Orthostatische Hypotension	8,0	16,7	9,1	17,8
Nervensystemstörungen	16,1	28,4	19,7	36,3
Schwindelgefühl	8,1	17,7	7,4	23,2
Verringerte Libido	5,7	7,0	10,0	11,6
Somnolenz	1,5	3,7	1,7	3,1
Urogenitale Störungen	18,6	22,1	29,7	36,8
Ejakulationsstörungen	2,3	4,5	7,2	14,1
Brustvergrößerung	0,7	1,1	2,2	1,5
Impotenz	12,2	14,4	18,5	22,6
Andere sexuelle Veränderungen	0,9	2,0	2,5	3,1

(n = 786), und Placebo (n = 737). In dieser Studie, war das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der Kombinationstherapie generell vergleichbar mit den Profilen der einzelnen Komponenten. Die Häufigkeit des Auftretens der Ejakulationsstörung bei Patienten, die die Kombinationstherapie erhalten hatten, war vergleichbar mit der Summe des Auftretens dieser Nebenwirkung bei Patienten unter beiden Monotherapien (siehe Tabelle oben).

Andere Langzeitergebnisse

Aus einer 7-jährigen placebokontrollierten Studie an 18.882 gesunden Männern lagen für 9.060 Männer die Daten einer Nadelbiopsie der Prostata zur Analyse vor. Dabei wurden Prostatakarzinome bei 803 Männern (18,4 %) unter der Behandlung von Finasterid 5 mg und bei 1.147 Männern (24,4 %) unter Placebo festgestellt. In der Gruppe unter der Behandlung mit Finasterid 5 mg wurden durch die Nadelbiopsie bei 280 Männern (6,4 %) Prostatakarzinome mit einem Gleason-Score zwischen 7–10 entdeckt, in der Placebo-Gruppe dagegen bei 237 Männern (5,1 %). Zusätzliche Analysen legen nahe, dass die erhöhte Prävalenz von Prostatakarzinomen mit einem schlechteren Differenzierungsgrad in der Gruppe unter Finasterid 5 mg durch eine systemische Erfassungsabweichung auf Grund der Wirkung von Finasterid auf das Prostatavolumen erklärt werden kann. Etwa 98 % aller in dieser Studie diagnostizierten Fälle von Prostatakarzinomen wurden bei Diagnosestellung als intrakapsulär klassifiziert (klinisches Stadium T1 oder T2). Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse (Gleason 7–10) ist unklar.

Laborparameter

Die PSA-Serumkonzentration korreliert mit dem Alter des Patienten und dem Prostatavolumen, das Prostatavolumen seinerseits korreliert mit dem Alter des Patienten. Bei der Auswertung der PSA-Laborbestim-

mungen sollte berücksichtigt werden, dass die PSA-Spiegel mit Finasterid behandelten Patienten erniedrigt sind (siehe Abschnitt 4.4). Bei der Mehrzahl der Patienten fällt die PSA-Konzentration innerhalb der ersten Behandlungsmonate rasch ab und stabilisiert sich danach auf einen neuen Ausgangswert, der im Mittel um die Hälfte niedriger liegt als vor Behandlungsbeginn. Daher sollten die PSA-Werte beim typischen Patienten, der 6 Monate oder mehr mit Finasterid behandelt wurde, verdoppelt werden im Vergleich zu den Normal-Werten bei unbehandelten Männern. Zu Details und klinischer Interpretation siehe Abschnitt 4.4 (Absatz „Auswirkungen auf das prostataspezifische Antigen (PSA) und Diagnostik eines Prostata-Karzinoms“).

Bei Standard-Labortests zeigten sich keine anderen Unterschiede zwischen Patienten, die mit Placebo oder Finasterid behandelt wurden.

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

Einzeldosen bis zu 400 mg Finasterid sowie Mehrfachdosen bis zu 80 mg/Tag über drei Monate blieben beim Menschen ohne Nebenwirkungen.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Finasterid ist ein synthetisches 4-Azasteroid, ein spezifischer kompetitiver Hemmstoff des intrazellulären Enzyms Typ-II-5 α -Reduktase. Das Enzym wandelt Testosteron in das stärker wirkende Androgen Dihydrotestosteron (DHT) um. Die normale Funktion und das Wachstum der Prostata und folglich auch des hyperplastischen Prostatagewebes sind abhängig von der Umwandlung von Testosteron zu DHT. Finasterid besitzt keine Affinität zum Androgenrezeptor.

Klinische Studien zeigen eine rasche Senkung der DHT-Spiegel im Serum um 70 %, was zu einer Verkleinerung des Prostatavolumens führt. Nach 3 Monaten kommt es zu einer Senkung des Prostatavolumens um etwa 20 %; die Abnahme hält an und erreicht etwa 27 % nach 3 Jahren. 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 einer verminderten Obstruktion bestätigt.

Im Vergleich zum Behandlungsbeginn wurden signifikante Verbesserungen der maximalen Harnflussrate und Symptome nach einigen Wochen erreicht. Unterschiede zu Placebo wurden nach 4 bzw. 7 Monaten erfasst.

Alle Wirksamkeitsparameter wurden über eine dreijährige Nachbeobachtungszeit aufrechterhalten.

Auswirkungen einer vierjährigen Behandlung mit Finasterid auf die Inzidenz eines akuten Harnverhalts, Notwendigkeit chirurgischer Interventionen, den Symptomenscore und das Prostatavolumen

In klinischen Studien mit Patienten mit mäßigen bis schweren Symptomen einer BPH, vergrößerter Prostata laut digitaler rektaler Untersuchung und geringem Restharnvolumen führte Finasterid zu einer geringeren Inzidenz von akutem Harnverhalt von 7/100 auf 3/100 über 4 Jahre und einer geringeren Notwendigkeit chirurgischer Interventionen (TURP oder Prostatektomie) von 10/100 auf 5/100. Diese Abnahmen waren assoziiert mit einer 2-Punkte-Verbesserung des QUASI-AUA-Symptomenscores (Bereich 0–34), einer anhaltenden Regression des Prostatavolumens von etwa 20 % und einem anhaltenden Anstieg der Harnflussrate.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Finasterid beträgt etwa 80 %. Plasmaspitzenkonzentrationen werden etwa 2 Stunden nach Einnahme des Arzneimittels erreicht. Die Resorptionsdauer beträgt 6–8 Stunden.

Verteilung

Die Bindung an Plasmaproteine beträgt etwa 93 %.

Finasterid AbZ 5 mg Filmtabletten

Die Clearance und das Verteilungsvolumen betragen etwa 165 ml/min (70–279 ml/min) bzw. 76 l (44–96 l). Nach wiederholter Gabe zeigte sich eine Akkumulation geringer Mengen von Finasterid. Nach einer täglichen Dosis von 5 mg wurde der Talspiegel im Steady state von Finasterid mit kontinuierlich 8–10 ng/ml errechnet.

Biotransformation

Finasterid wird in der Leber metabolisiert. Finasterid hat keinen signifikanten Einfluss auf das Cytochrom-P450-Enzymsystem. Es wurden 2 Metaboliten mit geringen 5 α -Reduktase hemmenden Wirkungen nachgewiesen.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit beträgt im Durchschnitt 6 Stunden (4–12 Stunden) (bei Männern > 70 Jahren 8 Stunden, Bereich 6–15 Stunden).

Nach Gabe von radioaktiv markiertem Finasterid werden etwa 39 % (32–46 %) der verabreichten Dosis in Form von Metaboliten im Urin ausgeschieden. Im Urin wird praktisch kein unverändertes Finasterid wiedergefunden. Etwa 57 % (51–64 %) der Gesamtdosis werden mit den Faeces ausgeschieden.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ab 9 ml/min) wurden keine Änderungen der Elimination von Finasterid entdeckt (siehe Abschnitt 4.2).

Es wurde gezeigt dass Finasterid die Bluthirnschranke passiert. Kleine Mengen von Finasterid wurden in der Samenflüssigkeit von Behandelten entdeckt.

In zwei Studien mit gesunden Probanden (n = 69), die 5 mg Finasterid täglich über 6–24 Wochen erhalten haben, bewegte sich die Finasteridkonzentration im Samen von nicht feststellbar (< 0,1 ng/ml) bis zu 10,54 ng/ml. In einer früheren Studie, in der ein weniger empfindlicher Test verwendet wurde, bewegten sich die Finasteridkonzentrationen im Samen von 16 Probanden, die täglich 5 mg Finasterid erhielten, von nicht feststellbar (< 1,0 ng/ml) bis zu 21 ng/ml. Somit wurde, basierend auf einem Ejakulatvolumen von 5 ml, geschätzt, dass die Finasterid Menge im Samen 50- bis 100-fach geringer ist als die Dosis von Finasterid (5 μ g), die keinen Effekt auf die Konzentration an zirkulierendem DHT in Männern hat (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Patienten mit chronischer Nierenschädigung, deren Kreatinin-Clearance sich im Bereich von 9–55 ml/min bewegt, war die Disposition einer einmaligen ¹⁴C-Finasterid-Dosis nicht zu unterscheiden von der bei gesunden Probanden.

Auch bei der Proteinbindung gab es keine Unterschiede. Ein Teil der Metaboliten, der sonst über die Nieren ausgeschieden wird, erschien hier in den Faeces. Die vermehrte Ausscheidung über die Faeces kompensiert offenbar die verminderte Ausscheidung der Metaboliten über die Nieren. Eine Dosisanpassung ist bei nicht-dialysepflichtigen Patienten mit einer Niereninsuffizienz nicht erforderlich.

Eine Dosisanpassung bei nicht-dialysierten Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist nicht notwendig.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten aus Studien zur allgemeinen Toxizität nach wiederholter Gabe von Finasterid, zur Genotoxizität und Kanzerogenität ließen keine speziellen Risiken für den Menschen erkennen.

Reproduktionstoxizitätsstudien in männlichen Ratten zeigten ein verringertes Prostata- und Samenblasengewicht, sowie eine verringerte Sekretion der Nebengendrüsen und einen verringerten Fertilitätsindex (verursacht durch den primären pharmakologischen Effekt von Finasterid). Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unklar.

Wie bei anderen 5 α -Reduktasehemmern wurde eine Feminisierung von männlichen Rattenfeten bei der Verabreichung von Finasterid in der Tragezeit beobachtet.

Die intravenöse Gabe von Finasterid an trächtige Rhesusaffen in Dosierungen bis 800 ng/Tag während der gesamten Phase der embryonalen und fetalen Entwicklung führte zu keinen Anomalien bei männlichen Feten. Diese Menge ist ungefähr 60 bis 120 mal höher als die geschätzte Menge in der Samenflüssigkeit eines Mannes, der 5 mg Finasterid eingenommen hat, und der eine Frau über die Samenflüssigkeit ausgesetzt sein könnte.

Die Übertragbarkeit des Rhesusaffen-Modells auf die humane Fetalentwicklung wird dadurch bestätigt, dass die orale Gabe von Finasterid 2 mg/kg/Tag (die systemische Exposition (AUC) der Affen war etwas höher (3 \times) als die von Männern, die 5 mg Finasterid eingenommen hatten, oder etwa 1- bis 2-Millionen mal so hoch wie die geschätzte Menge Finasterid in der Samenflüssigkeit) an trächtige Affen zu Anomalien der äußeren Geschlechtsteile bei männlichen Feten führte.

Bei männlichen Feten wurden keine weiteren Anomalien beobachtet und bei weiblichen Feten wurden bei keiner Dosis Finasterid-bedingte Anomalien beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Stärke (aus Mais)
Povidon K30
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Natriumdodecylsulfat

Filmüberzug

Opadry 03G20795 blau
Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 6000
Macrogol 400
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132))

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PVC/PVDC/Aluminium):
30 Filmtabletten
50 Filmtabletten
100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Zerstoßene oder zerbrochene Finasterid Filmtabletten sollten von Frauen, die schwanger sind oder möglicherweise schwanger werden könnten, wegen der Möglichkeit einer Resorption von Finasterid und dem resultierenden potenziellen Risiko für den männlichen Fetus nicht berührt werden (siehe Abschnitt 4.6).

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

67449.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16. März 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
18. Dezember 2015

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma AbZ-Pharma zur Bioverfügbarkeit von Finasterid AbZ 5 mg Filmtabletten

Für **Finasterid AbZ 5 mg Filmtabletten** wurde im Jahr 2003 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probanden im Vergleich zum Referenzpräparat Proscar® durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Finasterid nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Finasterid AbZ 5 mg Filmtabletten** bzw. 1 Filmtablette Proscar®:

	Finasterid AbZ 5 mg Filmtabletten (MW ± SD)*	Referenzpräparat Proscar® (MW ± SD)*
AUC _{0-t} [ng × h/ml]	234,35 ± 69,24	231,12 ± 62,86
C _{max} [ng/ml]	33,40 ± 7,17	34,58 ± 7,27
t _{max} [h]	2,00 ± 1,50	2,00 ± 1,13

* bei t_{max} Median und Interquartilbereiche

AUC_{0-t} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Konzentration

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abbildung

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Finasterid AbZ 5 mg Filmtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 101,4 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC und C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

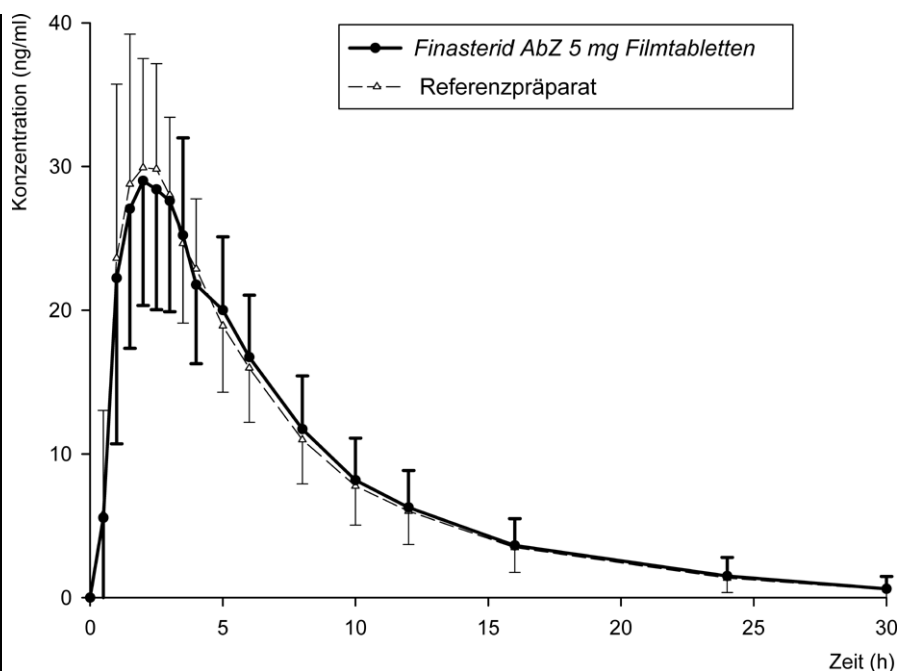


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentrationen von Finasterid nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Finasterid AbZ 5 mg Filmtabletten** bzw. 1 Filmtablette Proscar®.