

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PROSCAR® 5 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Finasterid

Zur Anwendung bei männlichen Patienten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält:

5 mg Finasterid

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Eine Tablette enthält 106,4 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

Apfelförmige, blaue Filmtabletten mit der Aufschrift „MSD72“ auf der einen und „PROSCAR“ auf der anderen Seite. Die Tabletten haben keine Bruchrille und sollen nicht geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH).

Zur Reduzierung des Risikos einer akuten Harnretention und BPH-bedingter chirurgischer Eingriffe bei Patienten mit mäßigen bis schweren Symptomen einer BPH (siehe 5.1 *Pharmakodynamische Eigenschaften*). PROSCAR¹ sollte bei Patienten mit einer vergrößerten Prostata (Prostatavolumen ab ca. 40 cm³) angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Empfohlen wird täglich 1 Filmtablette PROSCAR (5 mg Finasterid).

Kombinationstherapie mit Doxazosin

Empfohlen wird eine Dosierung von: PROSCAR: 1 Filmtablette (5 mg Finasterid) täglich

Doxazosin:

Woche 1: 1 mg Doxazosin täglich

Woche 2: 2 mg Doxazosin täglich

Woche 3: 4 mg Doxazosin täglich

Ab Woche 4: 4 mg oder 8 mg Doxazosin täglich

Eine Dosisanpassung auf mindestens 4 mg Doxazosin täglich ist erforderlich, um das Risiko einer klinischen Progression der BPH signifikant zu reduzieren (M-TOPS-Studie siehe 5.1 *Pharmakodynamische Eigenschaften*).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bisher stehen keine Erkenntnisse über den Einsatz von Finasterid bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zur Verfügung.

Niereninsuffizienz

Pharmakokinetische Untersuchungen zeigten, dass eine Dosisanpassung bei einer Kreatinin-Clearance von über 9 ml/min/1,73 m² nicht erforderlich ist. Erkenntnisse

über den Einsatz von Finasterid bei dialysepflichtigen Patienten liegen nicht vor.

Ältere Patienten

Die Elimination von Finasterid ist bei Patienten über 70 Jahre geringfügig vermindert. Eine Dosisanpassung ist jedoch nicht erforderlich.

PROSCAR kann entweder auf nüchternen Magen oder mit einer Mahlzeit mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

Die Dauer der Anwendung bestimmt der Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

PROSCAR ist weder für Frauen noch für Kinder angezeigt.

PROSCAR ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil dieses Arzneimittels.
- Frauen, die schwanger sind oder schwanger sein könnten (siehe 4.6 *Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeine Hinweise

Eine Behandlung mit Finasterid sollte in Abstimmung mit einem Arzt für Urologie erfolgen.

Eine Obstruktion aufgrund eines trilobären Wachstumsmusters der Prostata sollte vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden. Um obstruktive Komplikationen zu vermeiden, ist es wichtig, Patienten mit großem Restharnvolumen und/oder stark vermindertem Harnfluss sorgfältig zu überwachen. Die Möglichkeit eines chirurgischen Eingriffs sollte erwogen werden.

Wirkungen auf PSA und die Entdeckung von Prostatakarzinomen

Es wurde bisher kein klinischer Nutzen einer Behandlung mit PROSCAR bei Patienten mit Prostatakarzinom nachgewiesen. Patienten mit BPH und erhöhten prostata-spezifischen Antigen(PSA)-Spiegeln wurden in klinischen Studien mit regelmäßigen PSA-Spiegel-Kontrollen und Prostatabiopsien überwacht. Diese BPH-Studien waren nicht zur Feststellung eines Unterschiedes in der Rate der Prostatakarzinome ausgelegt. In diesen Studien änderte PROSCAR die Rate der Entdeckung von Prostatakarzinomen nicht. Die Gesamthäufigkeit der Prostatakarzinome bei den Patienten unter PROSCAR war nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu der bei Patienten unter Placebo.

Als Kontrolle vor und regelmäßig während der Behandlung mit PROSCAR sollte bei Patienten eine digitale rektale Untersuchung zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms durchgeführt werden.

Die Bestimmung des prostata-spezifischen 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 Prostatatahyperplasie (BPH) PSA-Werte im Normbereich ein Prostatakarzinom, ungeachtet einer Behandlung mit PROSCAR, nicht aus. Auch PSA-Werte < 4 ng/ml schließen ein Prostatakarzinom nicht aus.

Jeder länger anhaltende Anstieg des PSA-Wertes während der Therapie mit PROSCAR sollte sorgfältig beurteilt werden, auch hinsichtlich der Möglichkeit, dass der Patient die PROSCAR Tabletten nicht einnimmt.

Der Anteil an freiem PSA ist unter der Therapie mit PROSCAR nicht signifikant erniedrigt. Das Verhältnis von freiem PSA zu Gesamt-PSA bleibt auch unter der Wirkung von PROSCAR konstant. Bei Heranziehung des PSA-Quotienten (= freies PSA/Gesamt-PSA) in der Prostatakarzinom-Diagnostik ist daher keine rechnerische Korrektur 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 PROSCAR um ca. 50 % absinkt. Bei der Mehrzahl der Patienten fällt der PSA-Spiegel innerhalb der ersten Behandlungsmonate 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 PROSCAR behandelt wurde, verdoppelt werden im Vergleich zu den normalen Werten bei unbehandelten Männern. Dieser Abfall ist für den gesamten Bereich der PSA-Werte vorher-sagbar, unterliegt allerdings interindividuell einer Streuung. Eine Analyse von Daten der PSA-Werte von über 3.000 Patienten in einer vierjährigen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Langzeitstudie mit PROSCAR (PLESS = PROSCAR Long-Term Efficacy and Safety Study) bestätigte, dass bei einem typischen Patienten unter einer mindestens sechsmonatigen Therapie mit PROSCAR die PSA-Werte im Vergleich zu den Normalwerten bei unbehandelten Männern verdoppelt werden sollen. Diese Anpassung erhält die Empfindlichkeit und Spezifität der PSA-Bestimmung und ihrer Eignung für die Prostatakarzinom-Aufdeckung.

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.

Stimmungsänderungen und Depression

Bei Patienten, die mit Finasterid 5 mg behandelt wurden, wurde über Stimmungsänderungen einschließlich depressiver Verstimmung, Depression und, seltener,

¹ Die Nennung von PROSCAR bezieht sich immer auf PROSCAR 5 mg Filmtabletten.

Suizidgedanken berichtet. Patienten sollten hinsichtlich psychiatrischer Symptome überwacht werden. Wenn solche Symptome auftreten, sollte dem Patienten geraten werden, medizinischen Rat einzuholen.

Leberinsuffizienz

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

Anwendung bei Kindern

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

Sonstige Bestandteile

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

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium 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. Zu den beim 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

Die Anwendung von PROSCAR ist kontraindiziert bei Frauen, die schwanger sind oder bei denen eine Schwangerschaft nicht auszuschließen ist (siehe 4.3 Gegenanzeigen).

Durch PROSCAR wird die Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron gehemmt. Wenn PROSCAR von einer Schwangeren eingenommen wird, kann dies zu Missbildungen der äußeren Geschlechtsorgane männlicher Feten führen.

Finasterid-Exposition – Risiko für männliche Feten

Zerbrochene oder zerstoßene PROSCAR Filmtabletten sollten von Frauen, speziell des medizinischen Assistenzpersonals, die einem Gefährdungsrisiko unterliegen, wenn sie schwanger oder möglicherweise

Systemorgan-Klasse	Nebenwirkungen mit Häufigkeitsangabe
Untersuchungen	Häufig: vermindertes Ejakulatvolumen
Herzerkrankungen	Nicht bekannt: Palpitationen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich: Hautausschlag Nicht bekannt: Pruritus, Urtikaria
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angio-ödeme (einschließlich Schwellung der Lippen, der Zunge, des Halses und des Gesichts).
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt: erhöhte Leberwerte
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig: Impotenz Gelegentlich: Ejakulationsstörungen, Berührungsempfindlichkeit der Brust, Vergrößerung der Brust In Einzelfällen ist auch über Sekretion aus der Brustdrüse und im Rahmen von Gynäkomastie über das Auftreten von Knoten in der Brust berichtet worden, die bei einzelnen Patienten operativ entfernt wurden. Nicht bekannt: Hodenschmerzen; Hämatospermie; sexuelle Funktionsstörungen (erektile Dysfunktion und Ejakulationsstörungen), die auch nach dem Absetzen der Behandlung andauern; Infertilität bei Männern und/oder schlechte Spermienqualität. Eine Normalisierung oder Verbesserung der Spermienqualität wurde nach dem Absetzen von Finasterid berichtet.
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig: verminderte Libido Nicht bekannt: Depression; verminderte Libido, die auch nach dem Absetzen der Behandlung andauerte; Angst

schwanger sind, nicht berührt werden, da eine Resorption von Finasterid und damit ein potenzielles Risiko für den männlichen Fetus nicht ausgeschlossen werden kann.

PROSCAR Filmtabletten haben einen Filmüberzug, der bei normaler Handhabung den Kontakt mit der aktiven Substanz verhindert, vorausgesetzt, dass die Filmtabletten nicht zerbrochen oder zerstoßen werden. Geringe Mengen von Finasterid wurden im Samen von Männern, die 5 mg Finasterid/Tag erhielten, wiedergefunden. Es ist nicht bekannt, ob ein männlicher Fetus, dessen Mutter mit dem Samen eines mit Finasterid behandelten Patienten in Kontakt kommt, geschädigt wird. Wenn die Partnerin des Patienten schwanger ist oder sein könnte, wird empfohlen, dass der Patient den Kontakt seiner Partnerin mit seinem Samen möglichst gering hält.

Stillzeit

PROSCAR ist nicht für die Anwendung bei Frauen angezeigt.

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 PROSCAR 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 be-

richtet wurden, sind in der oben stehenden 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 ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Da die Nebenwirkungen, die nach Markteinführung für PROSCAR und/oder Finasterid in niedrigeren Dosierungen aus Spontanberichten aus einer Population unbestimmter Größe stammen, ist es nicht möglich, ihre Häufigkeit zuverlässig abzuschätzen bzw. einen Kausalzusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels nachzuweisen.

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

Kombinationstherapie mit Doxazosin

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

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.

Laborparameter

Bei der Bestimmung des Spiegels des prostataspezifischen Antigens (PSA) muss berücksichtigt werden, dass der PSA-Wert unter PROSCAR um ca. 50 % erniedrigt ist (siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

4.9 Überdosierung

Einzel Dosen bis zu 400 mg Finasterid sowie kontinuierliche Verabreichung von bis zu 80 mg täglich über drei Monate blieben beim Menschen ohne Nebenwirkungen.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
4-Azasteroid, 5 α -Reduktase-Hemmer,
Arzneimittel zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie.
ATC-Code: G04C B01

Die benigne Prostatahyperplasie (BPH) tritt bei der Mehrzahl der Männer über 50 Jahre auf, und ihre Prävalenz steigt mit höherem Lebensalter. Epidemiologische Untersuchungen lassen vermuten, dass eine Vergrößerung der Prostata mit einem dreifach höheren Risiko für einen Harnverhalt und urologische Operationen assoziiert ist. Bei Männern mit einer vergrößerten Prostata ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von mäßigen bis schweren urologischen Symptomen oder einer Verringerung des Uroflows ebenfalls dreifach höher als bei Männern mit kleinerer Prostata.

Das normale Wachstum der Prostata und ihre Vergrößerung sowie die Entwicklung einer BPH sind abhängig von Dihydrotestosteron (DHT), einem potenten Androgen. Testosteron, das von Hoden und Nebentestis sezerniert wird, wird hauptsächlich in der Prostata, Leber und Haut durch die Typ II 5 α -Reduktase rasch zu DHT verstoffwechselt. In diesen Geweben erfolgt anschließend eine Bindung im Zellkern und dadurch die Auslösung der Wirkungen des DHT.

Finasterid, der Wirkstoff von PROSCAR, ist ein kompetitiver Hemmer der humanen Typ II 5 α -Reduktase, mit der dieser langsam einen stabilen Enzymkomplex bildet. Der Abbau dieses Komplexes erfolgt sehr langsam ($t_{1/2}$ ca. 30 Tage). Finasterid erwies sich *in vitro* und *in vivo* als ein spezifischer Typ II 5 α -Reduktase-Hemmer ohne Affinität zum Androgenrezeptor. Eine Einzeldosis von 5 mg Finasterid führte zu einem raschen Abfall der DHT-Konzentration im Plasma mit einem Maximum des Abfalls nach acht Stunden. Während die Plasmaspiegel von Finasterid schwanken, bleibt der DHT-Plasmaspiegel über 24 Stunden konstant. Dies zeigt, dass die Plasmakonzentrationen von

Finasterid und DHT nicht direkt miteinander korrelieren.

Patienten mit BPH erhielten 5 mg Finasterid täglich über vier Jahre. Die DHT-Konzentration wurde dabei um ca. 70 % gesenkt, verbunden mit einer mittleren Reduktion des Prostatavolumens um ca. 20 % (Medianwert), das mittels transrektaler Sonographie gemessen wurde. Zusätzlich wurde auch das prostataspezifische Antigen (PSA) um ca. 50 % seines Ausgangswertes gesenkt. Dies lässt auf einen Rückgang des epithelialen Zellwachstums in der Prostata schließen. Die Reduktion der DHT-Spiegel und die Verkleinerung der hyperplastischen Prostata zusammen mit verminderten PSA-Spiegeln blieben in klinischen Studien von bis zu vier Jahren Therapiedauer erhalten. Die Testosteronspiegel stiegen dabei um etwa 10–20 % an und blieben damit innerhalb des physiologischen Bereichs.

Bei Patienten, die Finasterid 7–10 Tage vor Prostatektomie erhielten, führte Finasterid zu einer Senkung des DHT im Prostatagewebe um ca. 80 %. Die Testosteronkonzentration im Prostatagewebe stieg bis um das 10-Fache über den Ausgangswert an.

Bei Probanden erreichten die DHT-Spiegel nach Beendigung einer 14-tägigen Einnahme von Finasterid innerhalb von etwa zwei Wochen wieder die Ausgangswerte. Bei Patienten, die drei Monate behandelt wurden, stieg das Prostatavolumen, welches um ca. 20 % verringert war, ca. drei Monate nach Ende der Behandlung wieder annähernd auf den Ausgangswert an.

Finasterid hatte in Plazebo-kontrollierten Studien keinen Einfluss auf die Spiegel von Hydrocortison, Östradiol, Prolaktin, thyreostimulierendem Hormon (TSH) und Thyroxin. Kein klinisch bedeutsamer Effekt wurde auf das Plasma-Lipidprofil (wie Gesamt-, LDL-, HDL-Cholesterin und Triglyzeride) oder auf die mineralische Knochendichte beobachtet. Bei Patienten, die 12 Monate behandelt wurden, stieg das luteinisierende Hormon (LH) bzw. das follikelstimulierende Hormon (FSH) um etwa 15 % bzw. 9 % an. Diese Werte blieben innerhalb des physiologischen Bereichs. Die durch das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) stimulierten Spiegel von LH und FSH waren nicht verändert; dies bedeutet, dass die hypophysäre Kontrolle der Gonaden nicht beeinträchtigt wird.

Zur Beurteilung von Sperma-Parametern wurde PROSCAR über 24 Wochen gesunden Probanden verabreicht. Die Konzentration der Spermien, die Mobilität und die Morphologie der Spermien oder der pH-Wert wurden nicht klinisch relevant beeinflusst. Das Ejakulatvolumen nahm im Median um 0,6 ml ab bei einer gleichzeitigen Reduktion der Gesamtzahl der Spermien pro Ejakulat. Diese Parameter blieben innerhalb des normalen Bereichs und erreichten nach Beendigung der Therapie wieder die Ausgangswerte.

Finasterid hemmt offensichtlich die Metabolisierung der C19- und C21-Steroide und scheint einen Hemmeffekt auf die Aktivität der hepatischen und peripheren Typ II 5 α -Reduktase zu haben. Die Metaboliten von

DHT im Serum, Androstendiolglucuronid und Androsteronglucuronid, waren ebenfalls signifikant vermindert. Dieses Metabolitenmuster ähnelt dem bei Personen mit hereditärem Typ II 5 α -Reduktase-Mangel. Die Betroffenen weisen deutlich erniedrigte DHT-Spiegel und eine kleine Prostata auf. Sie entwickeln keine BPH. Bei ihnen zeigen sich Veränderungen im Urogenitalbereich bei der Geburt und Abweichungen bei biochemischen Parametern. Ansonsten bleibt der Typ II 5 α -Reduktase-Mangel ohne klinisch bedeutsame Folgen.

Die Ergebnisse der nachstehend beschriebenen Studien, die ein vermindertes Risiko für einen akuten Harnverhalt und für die Notwendigkeit chirurgischer Interventionen, Linderung der BPH-bedingten Symptome, verstärkten maximalen Harnfluss und ein vermindertes Prostatavolumen zeigten, lassen darauf schließen, dass PROSCAR bei Männern mit vergrößerter Prostata ein Aufhalten der BPH-Progression bewirkt.

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

Des Weiteren wurde PROSCAR in der PROSCAR Long-Term Efficacy and Safety Study (PLESS), einer vierjährigen, doppelblinden, randomisierten, Plazebo-kontrollierten Multizenterstudie, geprüft. In dieser Studie wurde untersucht, welche Auswirkungen die Therapie mit PROSCAR (5 mg/Tag) auf die Symptome der BPH und die BPH-bezogenen urologischen Ereignisse hat (chirurgische Intervention [z.B. transurethrale Resektion der Prostata, TURP, oder Prostatektomie] oder akuter Harnverhalt, der eine Katheterisierung erfordert). Insgesamt 3.040 Patienten (Alter 45–78 Jahre) mit mäßiggradigen bis schweren BPH-Symptomen und einer durch digitale rektale Untersuchung festgestellten Prostatavergrößerung wurden randomisiert der Behandlung mit Finasterid ($n = 1.524$) bzw. Plazebo ($n = 1.516$) zugeführt; 3.016 Patienten waren auswertbar. Insgesamt 1.883 Patienten schlossen die vierjährige Studie ab (1.000 in der Finasterid- und 883 in der Plazebogruppe). Geprüft wurden auch die Wirkungen auf die maximale Harnflussrate und das Prostatavolumen.

Wirkung auf akute Harnretention und die Notwendigkeit chirurgischer Interventionen

In der vierjährigen PLESS-Studie wurde bei 13,2 % der Patienten unter Plazebo im Vergleich zu 6,6 % der Patienten unter PROSCAR ein chirurgischer Eingriff oder eine Katheterisierung wegen eines akuten

Abbildung 1
Prozentsatz Patienten, bei denen ein chirurgischer Eingriff wegen BPH (einschließlich TURP) erfolgte

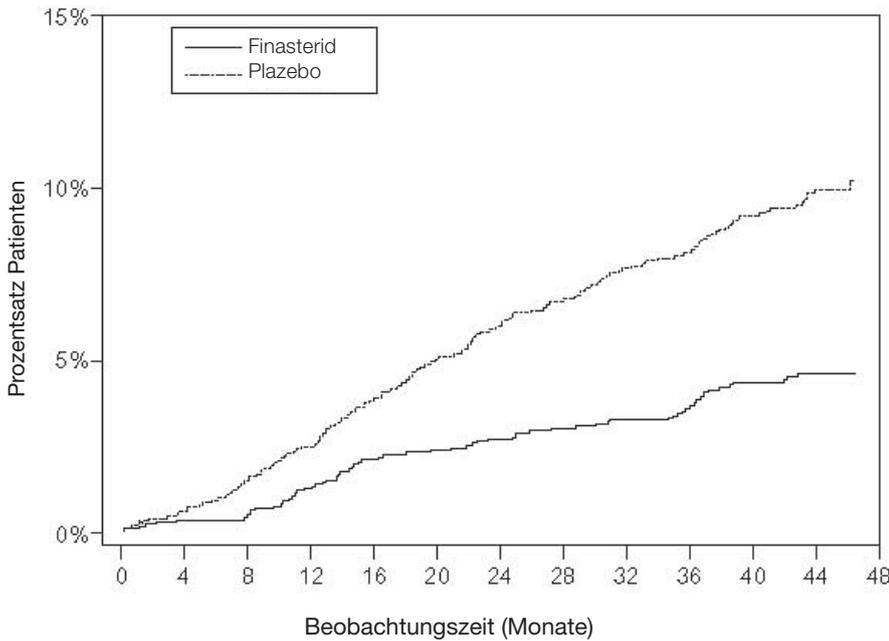


Abbildung 2
Prozentsatz Patienten, bei denen ein akuter Harnverhalt (spontan und von anderen Faktoren ausgelöst) auftrat

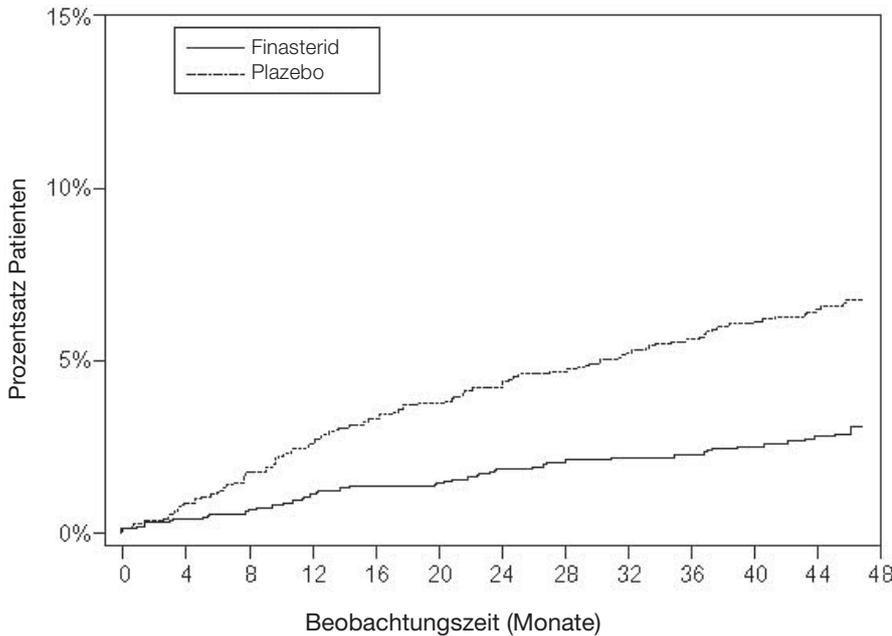


Tabelle 1
Häufigkeit urologischer Ereignisse und Risikominderung durch PROSCAR im Zeitraum von vier Jahren

Urologische Ereignisse	Prozentsatz Patienten		Risikoreduktion
	Placebo (n = 1.503)	Finasterid 5 mg (n = 1.513)	
Chirurgische Intervention oder akute Harnretention	13,2 %	6,6 %	51 %*
Chirurgische Intervention†	10,1 %	4,6 %	55 %*
TURP	8,3 %	4,2 %	49 %*
Akute Harnretention	6,6 %	2,8 %	57 %*

† Eingriff in Zusammenhang mit der BPH

* p < 0,001

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

Wirkung auf den Symptomenscore

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

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

Wirkung auf die maximale Harnflussrate

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

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

Wirkung auf das Prostatavolumen

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

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

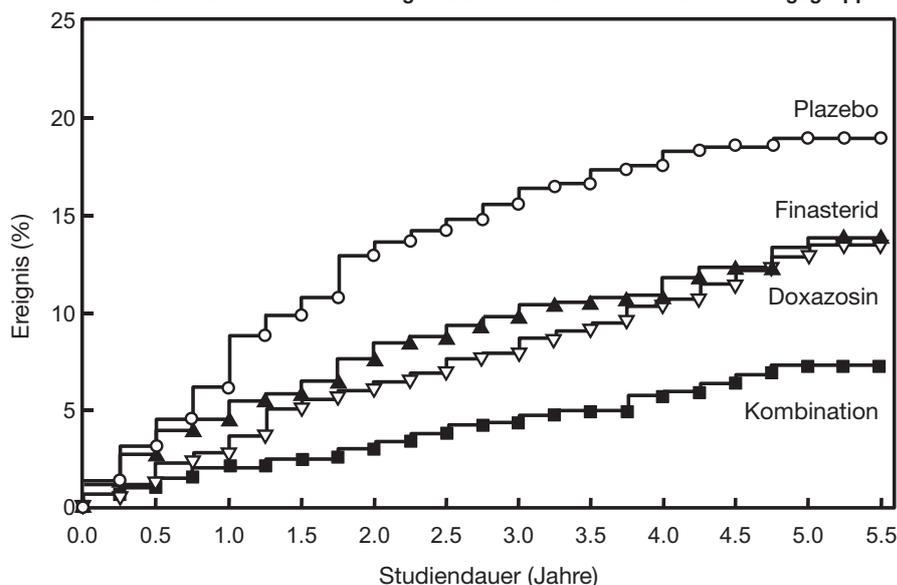
Das Prostatavolumen als Prädiktor für den Therapieerfolg

Eine Metaanalyse aus sieben doppelblinden, Placebo-kontrollierten Einjahres-Studien mit ähnlichem Studiendesign mit insgesamt 4.491 Patienten mit symptomatischer BPH zeigte, dass bei den mit PROSCAR behandelten Patienten das Ausmaß der Symptomverbesserung und der Erhöhung der maximalen Harnflussrate bei Patienten mit einer vergrößerten Prostata (ab ca. 40 cm³) größer waren.

Wirkung auf die klinische Progression der BPH (Kombination mit Doxazosin)

Die Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Studie war eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Multizenterstudie über im Mittel fünf Jahre mit 3.047 Männern mit symptomatischer BPH, die randomisiert entweder Finasterid 5 mg/Tag (n = 768), Doxazosin 4 oder 8 mg/Tag (n = 756), die Kombination von Finasterid 5 mg/Tag mit Doxazosin 4 oder 8 mg/Tag (n = 786), oder Placebo (n = 737) erhielten. Die Doxazosindosis wurde wöchentlich erhöht, beginnend von 1 mg, über 2 mg, dann 4 mg bis hin zu 8 mg. Nur die Patienten,

Abbildung 3
Kumulative Inzidenz der klinischen Progression einer BPH bei den Behandlungsgruppen



ten, die eine Dosierung von 4 mg oder 8 mg vertrugen, verblieben in der Studie.

Der primäre Endpunkt war die Zeitdauer von Randomisierung bis zur klinischen Progression der BPH, die definiert wurde als erstmaliges Auftreten von einem der folgenden Ereignisse: ein um ≥ 4 Punkte gesicherter Anstieg im Symptomenscore, akute Harnretention, BPH-abhängige Niereninsuffizienz (Kreatininanstieg), wiederholte Infektionen der Harnwege oder Urosepsis, oder Inkontinenz.

Im Vergleich zu Placebo verringerte die Behandlung mit Finasterid, Doxazosin oder der Kombinationstherapie signifikant das Risiko einer klinischen Progression der BPH. Die Kombinationstherapie reduzierte das Risiko einer klinischen Progression der BPH in signifikant größerem Ausmaß als Finasterid oder Doxazosin allein. Letztere unterschieden sich nicht signifikant (siehe Abb. 3).

Weitere klinische Studien

Aus einer 7-jährigen Placebo-kontrollierten Studie an 18.882 gesunden Männern (≥ 55 Jahre) mit normalem rektalen Tastbefund und einem PSA $\leq 3,0$ ng/ml lagen für 9.060 Männer die Daten einer Nadelbiopsie der Prostata zur Analyse vor. Dabei wurden Prostatakarzinome bei 803 Männern (18,4%) unter PROSCAR und bei 1.147 Männern (24,4%) unter Placebo festgestellt.

In der Gruppe unter PROSCAR 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 PROSCAR durch eine systematische Erfassungsabweichung auf Grund der Wirkung von PROSCAR auf das Prostatavolumen erklärt werden kann. Ca. 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 Daten) ist unklar. Diese Informationen könnten für Männer, die derzeit auf Grund einer BPH mit PROSCAR therapiert werden, von Bedeutung sein. PROSCAR ist nicht zur Verminderung des Risikos der Entwicklung von Prostatakarzinomen indiziert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe von ¹⁴C-Finasterid wurden beim Menschen von der verabreichten Dosis 39% in Form von Metaboliten im Harn und 57% mit den Faeces ausgeschieden. Praktisch erscheint kein unverändertes Finasterid im Harn. Es wurden bei dieser Untersuchung zwei Metaboliten identifiziert, die nur einen Bruchteil der 5 α -Reduktase-Hemmaktivität von Finasterid aufweisen.

Plasmaspitzenspiegel werden etwa zwei Stunden nach Einnahme erreicht. Die Resorptionsdauer beträgt 6–8 Stunden. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 6 Stunden. Die Plasma-Proteinbindung liegt bei etwa 93%. Die Plasma-Clearance beträgt ca. 165 ml/min, das scheinbare Verteilungsvolumen ca. 76 Liter. In einer Studie mit wiederholten Gaben zeigte sich eine langsame Kumulation geringer Mengen von Finasterid, der Talspiegel liegt bei einer täglichen Gabe von 5 mg im Steady State kontinuierlich bei 8–10 ng/ml.

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 (Kreatinin-Clearance von 9 bis 55 ml/min/1,73 m²) unterschied sich die charakteristische Kinetik nach einer Einmalgabe von ¹⁴C-Finasterid nicht von derjenigen bei 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. Erkenntnisse mit Finasterid bei dialysepflichtigen Patienten liegen nicht vor.

Finasterid wurde im Liquor (CSF) von Patienten nach einer 7–10-tägigen Behandlung nachgewiesen; es scheint sich jedoch nicht bevorzugt im Liquor anzureichern. Finasterid wurde auch in der Samenflüssigkeit von Männern nachgewiesen, die eine Dosis von 5 mg/Tag erhielten. Die Menge entsprach höchstens $\frac{1}{50}$ bis $\frac{1}{100}$ der Mindestdosis (5 µg), die erforderlich ist, um beim Mann den zirkulierenden DHT-Spiegel zu senken.

Bezogen auf eine intravenöse Referenzdosis beträgt die Bioverfügbarkeit etwa 80%. Diese wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Reproduktionstoxizitätsstudien an männlichen Ratten kam es zu einer Gewichtsreduktion der Prostata und der Samenbläschen, einer verminderten Sekretion der akzessorischen Geschlechtsdrüsen und einem geringeren Fertilitätsindex (aufgrund der primären pharmakologischen Wirkung von Finasterid). Die klinische Bedeutung dieser Beobachtungen ist noch unklar.

Wie bei anderen 5 α -Reduktase-Hemmern zeigte sich nach Finasteridgabe in der Gravidität eine Feminisierung männlicher Feten bei Ratten. Eine intravenöse Gabe von Finasterid bei trächtigen Rhesusaffen in Dosen bis zu 800 ng/Tag während der gesamten embryonalen und fetalen Entwicklungsphase führte nicht zu Anomalien der männlichen Feten. Diese Dosis liegt ca. 60–120-mal höher als die geschätzte Menge im Samen eines Mannes, der 5 mg Finasterid eingenommen hat, und der eine Frau durch den Samen ausgesetzt sein könnte. Die Relevanz des Modells der Rhesusaffen für die Entwicklung eines menschlichen Fetus wurde dadurch bestätigt, dass 2 mg/kg/Tag Finasterid oral bei trächtigen Affen zu Anomalien bei den männlichen Feten führten (die systemische Exposition [AUC] bei Affen war etwas höher [3 x] als die bei Männern unter 5 mg Finasterid oder das 1–2-Millionenfache der geschätzten Menge Finasterid im Samen). Unter allen Dosierungen wurden keine anderen Anomalien bei männlichen Feten und keine mit Finasterid assoziierten Anomalien bei weiblichen Feten beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Maisquellstärke, Poly(O-carboxymethyl)stärke Natriumsalz, Docusat-Natrium,

Magnesiumstearat, Hypromellose, Hypromellose, Talkum.

Farbstoffe: Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172), Titandioxid (E 171) und Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132).

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen zu 30 Filmtabletten
Packungen zu 98 Filmtabletten
Packungen zu 100 Filmtabletten
Klinikpackung zu 300 (10 x 30) Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Organon Healthcare GmbH
Neuturmstr. 5
80331 München

Tel.: 0800 3384 726
Fax: 0800 3384 726-0
E-Mail: infocenter.germany@organon.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

42859.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

30. Juli 1999/19. September 2011

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

PSC-202102-MAT

FACH-2000015-0000

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt