

**Datum:** 07.12.2012  
**Kontakt:** Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger  
**Abteilung:** Institut Pharmakovigilanz  
**Tel. / Fax:** +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207  
**E-Mail:** ulrike.rehberger@ages.at  
**Unser Zeichen:** 16c-121126-25975-A-PHV  
**Ihr Zeichen:**

## **Betreff: Finasterid - hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes**

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt (Verfahrensnummer: SE/H/PSUR/0002/005) und der bereits erfolgten Anpassung der Originator-SmPC, kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Finasterid – hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen. Sollten diese bereits aufgenommen worden sein, betrachten Sie dieses Schreiben als gegenstandslos.

### **Fachinformation**

#### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Finasterid 5mg ist in folgenden Fällen kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen Finasterid oder einen der sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft – Anwendung durch Frauen, wenn sie schwanger oder möglicherweise schwanger sind (siehe Abschnitt 4.6, Finasterid-Exposition – Risiko für männliche Föten).

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

Es wird empfohlen, dass Patienten, die mit Finasterid 5mg behandelt werden, regelmäßig einen Urologen aufsuchen.

#### Allgemeine Hinweise

Um obstruktive Komplikationen zu vermeiden, ist es wichtig, Patienten mit großem Restharnvolumen und/oder stark vermindertem Harnfluss sorgfältig zu überwachen. Eine mögliche chirurgische Maßnahme soll in Erwägung gezogen werden.



#### Wirkungen auf PSA und die Entdeckung von Prostatakarzinomen

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

Vor Beginn der Behandlung mit Finasterid 5mg und regelmäßig danach werden digitale rektale Untersuchungen ebenso wie andere Bewertungsverfahren zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms empfohlen. Die Bestimmung des PSA wird ebenfalls zur Diagnostik eines Prostatakarzinoms verwendet. Im Allgemeinen erfordert ein PSA-Wert > 10 ng/ml (Hybritech) weitere Maßnahmen und 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 ohne Prostatakarzinom können sich deutlich überschneiden. Daher schließen PSA-Werte im Normbereich bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie ein Prostatakarzinom nicht aus, ungeachtet einer Behandlung mit Finasterid 5mg. Auch PSA-Werte < 4 ng/ml schließen ein Prostatakarzinom nicht aus.

Finasterid verursacht bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie, selbst bei vorhandenem Prostatakarzinom, eine Abnahme der PSA-Konzentration im Serum um ca. 50%. Diese Abnahme der PSA-Konzentration im Serum ist bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie, die mit Finasterid 5mg behandelt werden, zu berücksichtigen und schließt das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms nicht aus. Dieser Abfall ist für den gesamten Bereich der PSA-Werte vorhersagbar, obwohl er interindividuell variiert. Eine Analyse von PSA-Werten von über 3.000 Patienten aus einer vierjährigen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Langzeitstudie mit Finasterid 5mg (PLESS = Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study) bestätigte, dass bei einem typischen Patienten unter einer mindestens sechsmonatigen Therapie mit Finasterid die PSA-Werte für den Vergleich zu den Normalwerten bei unbehandelten Männern verdoppelt werden sollen um die Empfindlichkeit und Spezifität der PSA-Bestimmung und ihre Eignung zur Aufdeckung von Prostatakarzinomen zu gewährleisten.

Jeder länger anhaltende Anstieg des PSA-Werts während der Therapie mit Finasterid 5mg ist sorgfältig zu beurteilen, auch hinsichtlich der Möglichkeit, dass der Patient die Finasterid 5mg nicht einnimmt.

Der Anteil an freiem PSA (Verhältnis freies PSA zu Gesamt-PSA) ist unter der Therapie mit Finasterid 5mg nicht signifikant vermindert. Das Verhältnis freies PSA zu Gesamt-PSA bleibt auch unter der Wirkung von Finasterid 5mg konstant. Bei der Heranziehung des PSA-Quotienten als Unterstützung in der Entdeckung eines Prostatakarzinoms ist daher keine Korrektur des Wertes erforderlich.

#### Wechselwirkungen mit Labortests

##### *Auswirkungen auf den PSA-Wert*

PSA-Konzentrationen im Serum korrelieren mit dem Alter des Patienten und dem Prostatavolumen, das Prostatavolumen korreliert mit dem Alter des Patienten. Bei der Beurteilung der PSA-Werte ist zu berücksichtigen, dass die PSA-Werte unter der Therapie mit Finasterid 5mg absinken. Bei den meisten der Patienten fällt der PSA-Spiegel innerhalb der ersten Behandlungsmonate rasch ab, danach stabilisiert sich der PSA-Wert auf einen neuen Ausgangswert. Dieser Ausgangswert liegt etwa um die Hälfte niedriger als vor Beginn der Behandlung. Daher sollen die PSA-Werte beim typischen Patienten, der mindestens sechs Monate mit Finasterid 5mg behandelt wurde, verdoppelt werden für den Vergleich zu den normalen Werten un behandelter Männer. Hinsichtlich klinischer Interpretation siehe Abschnitt 4.4, Wirkungen auf PSA und die Entdeckung von Prostatakarzinomen.

#### Brustkrebs bei Männern

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





#### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Finasterid 5mg ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen indiziert.  
Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern wurde nicht untersucht.

#### <Lactose

Die Tablette enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, absolutem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malaabsorption sollen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.><sup>1</sup>

#### Leberinsuffizienz

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

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

Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen wurden nicht beobachtet. Finasterid wird hauptsächlich über das Cytochrom P450 3A4-System metabolisiert, scheint dieses aber nicht signifikant zu beeinflussen. Obwohl das Risiko, dass Finasterid die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel beeinflusst, als gering eingeschätzt wird, ist es möglich, dass sich Hemmer und Induktoren von Cytochrom P450 3A4 auf die Plasmakonzentrationen von Finasterid auswirken. Aufgrund des untersuchten Sicherheitsrahmens ist es jedoch unwahrscheinlich, dass eine solche Erhöhung bei gleichzeitiger Gabe dieser Hemmer von klinischer Relevanz ist. Am Menschen untersuchte Substanzen waren Propranolol, Digoxin, Glibenclamid, Warfarin, Theophyllin und Phenazon. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen gefunden.

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

#### Schwangerschaft

Die Anwendung von Finasterid 5mg ist kontraindiziert bei Frauen die schwanger sind oder bei denen eine Schwangerschaft nicht auszuschließen ist. (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund der Fähigkeit von Typ II 5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmern, die Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron zu hemmen, können solche Substanzen einschließlich Finasterid zu Missbildungen der äußeren Geschlechtsorgane männlicher Föten führen, wenn Finasterid 5mg von einer Schwangeren eingenommen wird.

#### *Finasterid-Exposition – Risiko für männliche Föten*

Zerbrochene oder zerstoßene Filmtabletten dürfen von Frauen, die schwanger oder möglicherweise schwanger sind, nicht berührt werden, da eine Resorption von Finasterid und damit ein Risiko für Missbildungen bei männlichen Föten nicht ausgeschlossen werden kann.

<Finasterid 5mg Tabletten haben einen Filmüberzug, der bei normaler Handhabung den Kontakt mit dem Wirkstoff verhindert, vorausgesetzt, die Filmtablette wird nicht zerbrochen oder zerstoßen.><sup>1</sup>

Geringe Mengen von Finasterid wurden im Samen von Männern, die 5 mg Finasterid pro Tag erhielten, wiedergefunden. Es ist nicht bekannt, ob ein männlicher Fötus, 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

Finasterid 5mg ist nicht für die Anwendung bei Frauen indiziert. Es ist nicht bekannt, ob Finasterid in die Muttermilch übertritt.





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

Es gibt keine Daten die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinennähelegen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

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

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

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird wie folgt definiert.

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

Systemorganklasse	Nebenwirkungen mit Häufigkeitsangabe
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Nicht bekannt:</i> Überempfindlichkeitsreaktionen <sup>2</sup> , einschließlich Schwellung der Lippen und des Gesichts
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Häufig:</i> verminderte Libido <i>Gelegentlich:</i> depressive Verstimmung <sup>†</sup>
Herzerkrankungen	<i>Nicht bekannt:</i> Palpitationen <sup>2</sup>
Leber- und Gallenerkrankungen	<i>Nicht bekannt:</i> erhöhte Leberwerte <sup>2</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Gelegentlich:</i> Hautausschlag <i>Nicht bekannt:</i> Pruritus <sup>2</sup> , Urtikaria <sup>2</sup>
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<i>Häufig:</i> Impotenz <i>Gelegentlich:</i> Ejakulationsstörungen, Berührungsempfindlichkeit der Brust, Vergrößerung der Brust. In Einzelfällen ist auch über Sekretion aus der Brustdrüse und im Rahmen einer Gynäkomastie über das Auftreten von Knoten in der Brust berichtet worden, die bei einzelnen Patienten operativ entfernt wurden. <i>Nicht bekannt:</i> Hodenschmerzen <sup>2</sup>
Untersuchungen	<i>Häufig:</i> vermindertes Ejakulationsvolumen

<sup>†</sup> Diese Nebenwirkung wurde nach Markteinführung beobachtet, wobei sich die Inzidenz zwischen Finasterid und Placebo in randomisierten kontrollierten klinischen Studien der Phase III (Prüfpläne 087, 089 und 092) nicht unterschied.

<Zusätzlich wurde in klinischen Studien und nach Markteinführung über folgendes berichtet: Brustkrebs bei Männern (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Markteinführung anderer Finasterid-hältiger Produkte wurde über ein Anhalten der erektilen Dysfunktion nach dem Absetzen von Finasterid berichtet.><sup>2</sup>

Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS)





In der MTOPS-Studie wurde Finasterid 5 mg/Tag (n = 768), Doxazosin 4 oder 8 mg/Tag (n = 756), eine Kombinationstherapie mit Finasterid 5 mg/Tag und Doxazosin 4 oder 8 mg/Tag (n = 786) sowie Placebo (n = 737) miteinander verglichen. In dieser Studie entsprach das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der Kombinationstherapie jenem der Einzelkomponenten. Die Häufigkeit von Ejakulationsstörungen bei Patienten, die die Kombinationstherapie erhielten, war vergleichbar mit der Summe der Häufigkeitsraten dieser Nebenwirkung in den beiden Monotherapien.

#### Andere Langzeitdaten

Aus einer Placebo-kontrollierten Studie über sieben Jahre, in die 18.882 gesunde Männer eingeschlossen wurden, lagen von 9.060 Männern die Daten einer Nadelbiopsie zur Analyse vor. Dabei wurde bei 803 Männern (18,4 %), die Finasterid erhielten, und bei 1.147 Männern (24,4 %) unter Placebo ein Prostatakarzinom entdeckt. In der Finasterid-Gruppe wurden durch die Nadelbiopsie bei 280 Männern (6,4 %) Prostatakarzinome mit einem Gleason-Score zwischen 7 und 10 entdeckt, im Vergleich zu 237 Männern (5,1 %) in der Placebo-Gruppe.

Zusätzliche Analysen legen nahe, dass die erhöhte Prävalenz von hochgradigen Prostatakarzinomen in der Finasterid-Gruppe durch eine systematische Erfassungsabweichung aufgrund der Wirkung von Finasterid auf das Prostatavolumen erklärt werden kann. Ungefähr 98 % aller in dieser Studie diagnostizierten Fälle von Prostatakarzinom wurden bei Diagnosestellung als intrakapsulär (klinisches Stadium T1 und T2) klassifiziert. Die klinische Bedeutung der Gleason 7-10 Daten ist unklar.

#### Laborparameter

Bei der Bestimmung der PSA-Spiegel muss berücksichtigt werden, dass der PSA-Wert bei Patienten, die mit Finasterid 5mg behandelt werden, verringert ist (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.9 Überdosierung**

In klinischen Studien führten Einzelgaben von bis zu 400 mg Finasterid und Mehrfachgaben von bis zu 80 mg Finasterid pro Tag über 3 Monate (n=71) nicht zu Nebenwirkungen.

Es können keine spezifischen Empfehlungen für die Behandlung einer Überdosierung mit Finasterid 5mg gegeben werden.

<sup>1</sup> nur anführen wenn zutreffend

<sup>2</sup> Bitte nach Möglichkeit die Häufigkeiten gemäß SmPc-guideline berechnen und in die Tabelle aufnehmen.

Oben angeführte Textabschnitte (Core Safety Profile) stellen eine **Mindestanforderung** dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.

