

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dutasterid Accord 0,5 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Weichkapsel enthält 0,5 mg Dutasterid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Weichkapsel enthält Lecithin (das Sojaöl enthalten kann)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel. Die Weichkapseln sind opake, gelbe, längliche Weichgelatinekapselformen ohne Aufdruck, die mit einer öligen, gelblichen Flüssigkeit gefüllt sind.

Die Abmessungen der Weichkapsel sind wie folgt: $19 \pm 0,8$ mm x $6,9 \pm 0,4$ mm

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung moderater bis schwerer Symptome der benignen Prostatahyperplasie (BPH).

Senkung des Risikos von akutem Harnverhalt (*acute urinary retention*, AUR) und operativen Eingriffen bei Patienten mit moderaten bis schweren BPH-Symptomen. Informationen zur Wirkungsweise der Behandlung und den in klinischen Studien untersuchten Patientenpopulationen siehe Abschnitt 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dutasterid Accord kann allein oder in Kombination mit dem Alpha-Blocker Tamsulosin (0,4 mg) verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Erwachsene (einschließlich älterer Patienten):

Die empfohlene Dosis von Dutasterid Accord ist eine Weichkapsel (0,5 mg), einmal täglich eingenommen. Obwohl es schon frühzeitig zu einer Symptombesserung kommen kann, können bis zum Ansprechen auf die Behandlung bis zu 6 Monate vergehen. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Auswirkung einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Dutasterid wurde nicht untersucht. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist allgemein keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Auswirkung einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Dutasterid wurde nicht untersucht. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist das Präparat daher mit Vorsicht zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist Dutasterid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Die Weichkapseln müssen im Ganzen geschluckt und dürfen nicht zerkaut oder geöffnet werden, da ein Kontakt mit dem Weichkapselinhalt zur Reizung der Mund- und Rachenschleimhaut führen kann. Die Weichkapseln können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Dutasterid Accord darf nicht angewendet werden bei:

- Frauen, Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.6).
- Überempfindlichkeit gegen Dutasterid, andere 5-Alpha-Reduktase-Hemmer, Soja, Erdnüsse oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Verschreibung einer Kombinationstherapie muss aufgrund des potenziell erhöhten Risikos für unerwünschte Ereignisse (einschließlich Herzinsuffizienz) eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abschätzung vorgenommen werden. Zudem müssen vorher alternative Behandlungsmöglichkeiten, einschließlich Monotherapien, in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse:

In zwei vierjährigen klinischen Studien war die Inzidenz von Herzinsuffizienz (ein zusammengesetzter Parameter, der verschiedene berichtete Ereignisse, vor allem Herzinsuffizienz und kongestive Herzinsuffizienz, einschloss) bei Probanden, die eine Kombination von Dutasterid und einem Alpha-Blocker (meist Tamsulosin) einnahmen, höher als bei Probanden, die nicht mit dieser Kombination behandelt wurden. Die Inzidenz von Herzinsuffizienz war in diesen Studien jedoch in allen mit dem Wirkstoff behandelten Gruppen niedriger als in der Placebogruppe, und andere für Dutasterid oder Alpha-Blocker vorliegende Daten unterstützen die Schlussfolgerung, dass ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko vorliegt, nicht (siehe Abschnitt 5.1).

Prostatakarzinom und hochgradige Tumoren

Die REDUCE-Studie, eine 4-jährige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, untersuchte den Effekt einer täglichen Dosis von 0,5 mg Dutasterid an Patienten mit einem hohen Prostatakarzinomrisiko (einschließlich 50- bis 75-jährige Männer mit PSA Spiegel von 2,5 ng/ml bis 10,0 ng/ml und einer negativen Biopsie auf Prostatakarzinom 6 Monate vor Aufnahme in die Studie) im Vergleich zu Placebo. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die Inzidenz für Gleason 8-10 Prostatakarzinomen bei Männern (n = 29, 0,9%) unter einer Therapie mit Dutasterid höher war als unter Placebo (n = 19, 0,6%). Der Zusammenhang zwischen Dutasterid und Gleason 8 - 10 Prostatakarzinomen ist unklar. Daher sollte Männer, welche Dutasterid Accord einnehmen, regelmäßig hinsichtlich ihres Prostatakarzinomrisikos kontrolliert werden (siehe Abschnitt 5.1).

Prostata-spezifisches Antigen (PSA)

Die Konzentration des prostata-spezifischen Antigens (PSA) im Blutserum ist ein wichtiger Marker bei der

Erkennung von Prostatakrebs. Dutasterid senkt nach sechsmonatiger Behandlung den mittleren Serum-PSA-Spiegel um etwa 50%.

Bei Patienten, die Dutasterid erhalten, ist nach sechsmonatiger Behandlung mit Dutasterid Accord ein neuer PSA-Ausgangswert zu ermitteln. Es wird empfohlen, den PSA-Wert danach regelmäßig zu kontrollieren. Ein bestätigter Anstieg vom niedrigsten PSA-Wert unter Behandlung mit Dutasterid Accord kann ein Hinweis auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms oder auf eine mangelnde Einnahmetreue in Bezug auf Dutasterid Accord sein und muss sorgfältig abgeklärt werden. Dies ist auch der Fall, wenn der Wert noch immer im Normalbereich für Männer liegt, die keine 5-Alpha-Reduktase-Hemmer einnehmen (siehe Abschnitt 5.1). Bei der Interpretation des PSA-Werts eines Patienten, der Dutasterid Accord einnimmt, sollten frühere gemessene PSA-Werte zum Vergleich herangezogen werden.

Nachdem ein neuer Ausgangswert ermittelt wurde, beeinträchtigt Dutasterid Accord die Verwendung des PSA-Werts als Tool für die Prostatakarzinom-Diagnose nicht.

Der Gesamt-PSA-Spiegel im Serum kehrt innerhalb von 6 Monaten nach Absetzen der Behandlung auf den Ausgangswert zurück. Das Verhältnis von freiem zu Gesamt-PSA bleibt unter der Behandlung mit Dutasterid konstant. Wenn bei mit Dutasterid Accord behandelten Männern der prozentuale Anteil des freien PSA zur Erkennung eines Prostatakarzinoms herangezogen wird, scheint keine rechnerische Korrektur des Werts erforderlich zu sein.

Sowohl vor Beginn als auch in regelmäßigen Abständen während einer Therapie mit Dutasterid Accord müssen an Patienten digitale rektale Untersuchungen sowie andere Untersuchungen zur Evaluierung eines Prostatakarzinoms durchgeführt werden.

Undichte Weichkapseln:

Dutasterid wird über die Haut aufgenommen. Frauen, Kinder und Jugendliche müssen daher die Berührung von undichten Weichkapseln vermeiden (siehe Abschnitt 4.6). Kommt es dennoch zum Kontakt mit undichten Weichkapseln, ist die betroffene Hautstelle sofort mit Wasser und Seife abzuwaschen.

Eingeschränkte Leberfunktion:

Die Anwendung von Dutasterid bei Patienten mit Lebererkrankungen wurde nicht untersucht. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist Dutasterid mit Vorsicht zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.2, 4.3 und 5.2).

Neoplasien der Brust

Es wurde selten von Brustkrebs bei Männern, welche in klinischen Studien und nach der Markteinführung Dutasterid einnahmen, berichtet. Epidemiologische Studien zeigten allerdings keinen Anstieg des Risikos für Brustkrebs bei Männern bei der Anwendung von 5-alpha-Reduktase-Hemmern. (siehe Abschnitt 5.1). Ärzte müssen ihre Patienten anweisen, jede Veränderung im Brustgewebe wie Knoten oder Ausfluss aus den Brustwarzen umgehend zu melden.

Dieses Arzneimittel enthält Lecithin, das aus Sojaöl gewonnen wurde. Patienten, die allergisch gegen Erdnüsse oder Soja sind, dürfen dieses Arzneimittel anwenden (siehe Abschnitt 4.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Informationen über die Abnahme der PSA-Serumspiegel während der Behandlung mit Dutasterid und Anleitungen zur Erkennung eines Prostatakarzinoms siehe Abschnitt 4.4.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Dutasterid

Gleichzeitige Anwendung von CYP3A4- und/oder P-Glycoprotein-Hemmern:

Die Elimination von Dutasterid erfolgt hauptsächlich metabolisch. *In-vitro*-Studien zeigen, dass dieser Vorgang durch die Enzyme CYP3A4 und CYP3A5 katalysiert wird. Formale Studien zur Interaktion mit starken CYP3A4-Hemmern wurden nicht durchgeführt. In einer pharmakokinetischen Studie an einer allgemeinen Population war die Dutasterid-Serumkonzentration bei einer kleinen Gruppe von Patienten, die gleichzeitig mit Verapamil oder Diltiazem (moderate Hemmer von CYP3A4 und Hemmer des P-Glycoproteins) behandelt wurden, im Durchschnitt jedoch 1,6 bis 1,8 Mal höher als bei anderen Patienten.

Eine langfristige Kombination von Dutasterid mit Arzneimitteln, die potente Hemmer des Enzyms CYP3A4 sind (z.B. oral eingenommenes Ritonavir, Indinavir, Nefazodon, Itraconazol oder Ketoconazol), kann die Serumkonzentrationen von Dutasterid erhöhen. Eine weitere Hemmung der 5-Alpha-Reduktase bei höherer Dutasterid-Exposition ist unwahrscheinlich. Eine Reduktion der Einnahmehäufigkeit von Dutasterid kann jedoch erwogen werden, wenn Nebenwirkungen auftreten. Es ist zu berücksichtigen, dass im Fall einer Enzymhemmung die lange Halbwertszeit weiter verlängert sein kann und dass es bei gleichzeitiger Anwendung mehr als sechs Monate dauern kann, bis ein neuer Steady State erreicht wird.

Die Gabe von 12 g Cholestyramin eine Stunde vor einer 5-mg-Einzeldosis Dutasterid hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dutasterid.

Wirkungen von Dutasterid auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Dutasterid hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Warfarin oder Digoxin. Dies weist darauf hin, dass Dutasterid das Enzym CYP2C9 oder den Transporter P-Glycoprotein weder hemmt noch induziert. *In-vitro*-Interaktionsstudien zeigen, dass Dutasterid die Enzyme CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 nicht hemmt.

In einer kleinen (n=24) zweiwöchigen Studie mit gesunden Männern hatte Dutasterid (0,5 mg täglich) keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Tamsulosin oder Terazosin. Die Studie ergab auch keine Hinweise auf eine pharmakodynamische Wechselwirkung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Dutasterid Accord ist bei Frauen kontraindiziert.

Fertilität

Es wurden Auswirkungen von Dutasterid auf die Eigenschaften des Spermas (Reduktion von Spermienzahl, Ejakulatvolumen und Spermien-Motilität) von gesunden Männern berichtet (siehe Abschnitt 5.1). Eine Beeinträchtigung der männlichen Zeugungsfähigkeit kann nicht ausgeschlossen werden.

Schwangerschaft

Wie andere 5-Alpha-Reduktase-Hemmer hemmt auch Dutasterid die Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron und kann bei Einnahme durch schwangere Frauen die Entwicklung der äußeren Genitalien von männlichen Feten hemmen (siehe Abschnitt 4.4). Im Samen von Probanden, die 0,5 mg Dutasterid täglich einnahmen, wurden geringe Mengen Dutasterid im Samen gefunden. Es ist nicht bekannt, ob ein Kontakt der Mutter mit dem Samen eines mit Dutasterid behandelten Patienten negative Auswirkungen auf männliche Feten haben kann (das Risiko für solche Auswirkungen ist in den ersten 16 Wochen der Schwangerschaft am höchsten).

Wie bei allen 5-Alpha-Reduktase-Hemmern wird bei bestehender oder möglicher Schwangerschaft der

Partnerin die Verwendung eines Kondoms empfohlen, um ihren Kontakt mit dem Samen des Patienten zu vermeiden.

Informationen zu präklinischen Daten siehe Abschnitt 5.3.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dutasterid beim Menschen in die Muttermilch übergeht.

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

Aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaften von Dutasterid ist nicht zu erwarten, dass die Behandlung mit Dutasterid die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

DUTASTERID ALS MONOTHERAPIE

Bei etwa 19% der 2167 Patienten, die im Rahmen der zwei Jahren dauernden placebokontrollierten Phase-III-Studien Dutasterid erhielten, traten während des ersten Behandlungsjahres Nebenwirkungen auf. Die Mehrzahl dieser Ereignisse waren leicht bis mittelschwer und betrafen das Reproduktionssystem. In der zweijährigen offenen Verlängerungsphase der Studien wurde keine Veränderung des Nebenwirkungsprofils beobachtet.

Die folgende Tabelle zeigt Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien und nach der Marktzulassung aufgetreten sind. Die genannten unerwünschten Ereignisse aus klinischen Studien sind Ereignisse (mit einer Häufigkeit von 1% oder weniger), die vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt eingestuft wurden und die innerhalb des ersten Behandlungsjahres bei mit Dutasterid behandelten Patienten häufiger als in der Placebogruppe gemeldet wurden. Nebenwirkungen aus der Anwendungsbeobachtung wurden anhand von Spontanberichten nach der Markteinführung ermittelt; daher ist die tatsächliche Häufigkeit nicht bekannt:

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).

Organsystem	Nebenwirkung	Häufigkeit aus klinischen Studiendaten	
		Häufigkeit im 1. Behandlungsjahr (n=2167)	Häufigkeit im 2. Behandlungsjahr (n=1744)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Impotenz*	6,0%	1,7%
	Veränderte (verringerte) Libido*	3,7%	0,6%
	Ejakulationsstörungen*^	1,8%	0,5%
	Beschwerden in der Brust [†]	1,3%	1,3%
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Reaktionen einschließlich Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, lokale Ödeme und Angioödem	Geschätzte Häufigkeit aus Anwendungsbeobachtung	
		Nicht bekannt	

Psychiatrische Erkrankungen	Depression	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie (primär Verlust der Körperbehaarung), Hypertrichose	Gelegentlich
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Schmerzen und Schwellung der Hoden	Nicht bekannt

* Diese unerwünschten sexuellen Ereignisse stehen in Zusammenhang mit der Dutasterid-Behandlung (Monotherapie und Kombinationstherapie mit Tamsulosin). Diese unerwünschten Ereignisse können auch nach Absetzen der Behandlung fortbestehen. Welche Rolle Dutasterid bei diesem Fortbestehen spielt, ist nicht bekannt.

+ einschließlich Brustempfindlichkeit und Brustvergrößerung

^ einschließlich reduziertes Ejakulatvolumen

DUTASTERID IN KOMBINATION MIT DEM ALPHA-BLOCKER TAMSULOSIN.

Daten aus der 4-jährigen CombAT-Studie, bei der Dutasterid 0,5 mg (n=1623) und Tamsulosin 0,4 mg (n=1611) einmal täglich allein und in Kombination (n=1610) verglichen wurden, zeigten, dass die Häufigkeit aller vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt eingestuftener unerwünschter Ereignisse im ersten, zweiten, dritten und vierten Behandlungsjahr unter Dutasterid-/Tamsulosin-Kombinationstherapie 22%, 6%, 4% und 2%, unter Dutasterid-Monotherapie 15%, 6%, 3% und 2% und unter Tamsulosin-Monotherapie 13%, 5%, 2% und 2% betrug. Die größere Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen in der Kombinationstherapie-Gruppe im ersten Behandlungsjahr war durch die größere Häufigkeit von Störungen des Fortpflanzungssystems, insbesondere Ejakulationsstörungen, in dieser Gruppe bedingt.

Die folgenden vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt eingestuftener unerwünschter Ereignisse wurden in der CombAT-Studie während des ersten Behandlungsjahres mit einer Häufigkeit von 1% oder mehr gemeldet; die Häufigkeit dieser Ereignisse während der vier Behandlungsjahre ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

Systemorgan- klasse	Nebenwirkung	Häufigkeit während des Behandlungszeitraums			
		Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 4
	Kombination ^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	Dutasterid	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Tamsulosin	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl				
	Kombination ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,2%
	Dutasterid	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Tamsulosin	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
Herzerkran- kungen	Herzinsuffizienz (zusammen- gesetzter Parameter ^b)				
	Kombination ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%

	Dutasterid	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%	
	Tamsulosin	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, psychiatrische Erkrankungen, Untersuchungen	Impotenz ^c					
	Kombination ^a	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%	
	Dutasterid	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%	
	Tamsulosin	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%	
	Veränderte (verringerte) Libido ^c					
	Kombination ^a	5,3%	0,8%	0,2%	0%	
	Dutasterid	3,8%	1,0%	0,2%	0%	
	Tamsulosin	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%	
	Ejakulationsstörungen ^{c^}					
	Kombination ^a	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%	
	Dutasterid	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%	
	Tamsulosin	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%	
	Beschwerden in der Brust ^d					
	Kombination ^a	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%	
	Dutasterid	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%	
	Tamsulosin	0,8%	0,4%	0,2%	0%	

^a Kombination = Dutasterid 0,5 mg einmal täglich plus Tamsulosin 0,4 mg einmal täglich.

^b Der zusammengesetzte Parameter „Herzinsuffizienz“ schließt kongestive Herzinsuffizienz, Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Insuffizienz, akute Herzinsuffizienz, kardiogenen Schock, akute linksventrikuläre Insuffizienz, rechtsventrikuläre Insuffizienz, akute rechtsventrikuläre Insuffizienz, ventrikuläre Insuffizienz, kardiopulmonale Insuffizienz und Kardiomyopathie ein.

^c Diese unerwünschten sexuellen Ereignisse stehen in Zusammenhang mit der Dutasterid-Behandlung (Monotherapie und Kombinationstherapie mit Tamsulosin). Diese unerwünschten Ereignisse können auch nach Absetzen der Behandlung fortbestehen. Welche Rolle Dutasterid bei diesem Fortbestehen spielt, ist nicht bekannt.

^d Einschließlich Brustempfindlichkeit und Brustvergrößerung.

[^] einschließlich reduziertes Ejakulatvolumen

SONSTIGE DATEN

Die REDUCE-Studie zeigte bei mit Dutasterid behandelten Männern eine höhere Inzidenz von Prostatakarzinomen mit Gleason-Score 8 bis 10 als unter Placebo (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1). Ob die prostataverkleinernde Wirkung von Dutasterid oder studienbezogene Faktoren die Ergebnisse dieser Studie beeinflussten, ist nicht bekannt.

Folgende Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien und nach der Markteinführung gemeldet: Brustkrebs bei Männern (siehe Abschnitt 4.4).

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 das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

In Untersuchungen mit Dutasterid an Freiwilligen wurde Dutasterid 7 Tage lang in täglichen Einzeldosen von bis zu 40 mg/Tag (dem 80-Fachen der therapeutischen Dosis) angewendet, ohne dass signifikante Sicherheitsbedenken auftraten. In klinischen Studien erhielten die Probanden 6 Monate lang Dosen von 5 mg täglich; dabei traten keine weiteren Nebenwirkungen auf als die, welche bei der therapeutischen Dosis von 0,5 mg beobachtet wurden. Für Dutasterid gibt es kein spezifisches Antidot, bei Verdacht auf eine Überdosierung sind daher symptomatische und unterstützende Maßnahmen anzuwenden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Testosteron-5-alpha-Reduktasehemmer

ATC-Code: G04CB02

Dutasterid reduziert die Konzentration des zirkulierenden Dihydrotestosterons (DHT) durch Hemmung der 5 α -Reduktase-Isoenzyme vom Typ 1 und 2, die für die Umwandlung von Umwandlung von Testosteron in DHT verantwortlich sind.

DUTASTERID ACCORD ALS MONOTHERAPIE

Wirkungen auf DHT/Testosteron:

Die DHT-senkende Wirkung täglicher Gaben von Dutasterid ist dosisabhängig und setzt innerhalb von 1 bis 2 Wochen ein (Senkung um 85% bzw. 90%).

Bei Patienten mit BPH, die mit 0,5 mg Dutasterid pro Tag behandelt wurden, betrug die mediane Reduktion des Serum-DHT nach einem Jahr 94% und nach zwei Jahren 93%; der mediane Anstieg des Serumtestosterons betrug nach ein und zwei Jahren jeweils 19%.

Wirkung auf das Prostatavolumen:

Eine signifikante Reduktion des Prostatavolumens wurde schon einen Monat nach Behandlungsbeginn beobachtet und setzte sich bis zum 24. Monat fort ($p < 0,001$). Dutasterid führte zu einer mittleren Abnahme des Prostatagesamtvolumens um 23,6% (von 54,9 ml zu Beginn auf 42,1 ml) im 12. Monat, verglichen mit einer mittleren Reduktion von 0,5% (von 54,0 ml auf 53,7 ml) in der Placebogruppe. Bereits einen Monat nach Behandlungsbeginn wurde auch eine signifikante ($p < 0,001$) Reduktion des Volumens der Übergangszone der Prostata beobachtet, die sich bis zum 24. Monat fortsetzte. Die mittlere Reduktion des Volumens der Transitionalzone der Prostata betrug in der mit Dutasterid behandelten Gruppe 17,8% (von 26,8 ml zu Beginn auf 21,4 ml), verglichen mit einer mittleren Zunahme von 7,9% (von 26,8 ml auf 27,5 ml) bis zum 12. Monat in der Placebogruppe. Die in den ersten beiden Jahren der doppelblinden Behandlung beobachtete Reduktion des Prostatavolumens blieb in der unverblindeten zweijährigen Verlängerungsphase der Studien erhalten. Die Reduktion der Prostatagröße führt zu einer Besserung der Symptome und senkt das Risiko von akutem Harnverhalt und von BPH-bedingten

operativen Eingriffen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Dutasterid 0,5 mg/Tag vs. Placebo wurde in drei zweijährigen, multizentrischen, multinationalen, placebokontrollierten Doppelblind-Studien zur Ermittlung der primären Wirksamkeit an 4325 männlichen Probanden mit mittelschweren bis schweren BPH-Symptomen untersucht, die ein Prostatavolumen von ≥ 30 ml und einen PSA-Wert im Bereich von 1,5 bis 10 ng/ml aufwiesen. Die Studien wurden in nicht verblindeter Form auf eine Gesamtdauer von 4 Jahre verlängert, wobei alle Patienten, die in den Studien verblieben, die gleiche Dosis von 0,5 mg Dutasterid erhielten. 37% der zunächst für Placebo randomisierten und 40% der für Dutasterid randomisierten Patienten nahmen für die vollen vier Jahre an der Studie teil. Die Mehrzahl (71%) der 2.340 an der zusätzlichen offenen Phase teilnehmenden Patienten schlossen die zusätzlichen 2 Jahre mit unverblindeter Behandlung ab.

Die wichtigsten klinischen Wirksamkeitsparameter waren der Symptomindex der American Urological Association (AUA-SI), der maximale Harnfluss (Q_{max}) sowie die Inzidenz von akutem Harnverhalt und BPH-bedingten operativen Eingriffen.

Der AUA-SI ist ein sieben Items umfassender Fragebogen zu BPH-bedingten Symptomen; der maximale Punktwert beträgt 35. Bei Studienbeginn lag der durchschnittliche Score bei etwa 17. Nach sechsmonatiger, einjähriger und zweijähriger Behandlung betrug die durchschnittliche Besserung in der Placebo-Gruppe 2,5, 2,5 und 2,3 Punkte, in der Dutasterid-Gruppe 3,2, 3,8 und 4,5 Punkte. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren statistisch signifikant. Die in den ersten beiden Jahren der doppelblinden Behandlung beobachtete Besserung des AUA-SI-Scores blieb in der unverblindeten zweijährigen Verlängerungsphase der Studien erhalten.

Q_{max} (maximaler Harnfluss):

Der mittlere Q_{max} -Ausgangswert in den Studien lag bei ca. 10 ml/s (normaler Q_{max} : ≥ 5 ml/s). Nach ein- bzw. zweijähriger Behandlung hatte sich der Harnfluss in der Placebogruppe um 0,8 bzw. 0,9 ml/s und in der Dutasterid-Gruppe um 1,7 bzw. 2,0 ml/s gebessert. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war von Monat 1 bis Monat 24 statistisch signifikant. Der in den ersten beiden Jahren der doppelblinden Behandlung beobachtete Anstieg des maximalen Harnflusses blieb in der unverblindeten zweijährigen Verlängerungsphase der Studien erhalten.

Akuter Harnverhalt und operative Eingriffe

Nach zweijähriger Behandlung lag die Inzidenz von akutem Harnverhalt (AUR) in der Placebogruppe bei 4,2% und in der Dutasterid-Gruppe bei 1,8% (Risikoreduktion 57%). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und bedeutet, dass 42 Patienten (95% KI 30-73) zwei Jahre lang behandelt werden müssen, um einen Fall von AUR zu verhindern.

Nach zweijähriger Behandlung lag die Inzidenz von BPH-bedingten operativen Eingriffen in der Placebogruppe bei 4,1% und in der Dutasterid-Gruppe bei 2,2% (Risikoreduktion 48%). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und bedeutet, dass 51 Patienten (95% KI 33-109) zwei Jahre lang behandelt werden müssen, um einen operativen Eingriff zu verhindern.

Haarverteilung

Die Auswirkung von Dutasterid auf die Haarverteilung wurde während der Phase-III-Studie nicht formell untersucht. 5-Alpha-Reduktase-Hemmer könnten jedoch bei Patienten, die ein für Männern typisches Haarausfallmuster (männliche androgenetische Alopezie) aufweisen, den Haarausfall reduzieren und neues Haarwachstum anregen.

Schilddrüsenfunktion

Die Schilddrüsenfunktion wurde in einer einjährigen Studie mit gesunden Männern untersucht. Am Ende der einjährigen Behandlung war der Spiegel des freien Thyroxins unter Dutasterid stabil, die TSH-Spiegel war im Vergleich zum Placebo jedoch geringfügig erhöht (um 0,4 mcIU/ml). Da die TSH-Werte variierten, blieben die medianen TSH-Werte (1,4–1,9 mcIU/ml) jedoch innerhalb der Normgrenzen (0,5–5/6 mcIU/ml), die freien Thyroxinwerte waren innerhalb des Normalbereichs stabil und unter Placebo bzw. Dutasterid vergleichbar und die TSH-Veränderungen wurden als nicht klinisch signifikant eingestuft. Keine der klinischen Studien ergab Hinweise darauf, dass Dutasterid die Schilddrüsenfunktion beeinträchtigt.

Neoplasien der Brust

Während der zweijährigen klinischen Studien, in denen die Dutasterid-Exposition 3374 Patientenjahre betrug, und bis zum Zeitpunkt der Registrierung für die zweijährige offene Verlängerungsstudie wurden bei den mit Dutasterid behandelten Patienten zwei Fälle und in der Placebogruppe ein Fall von männlichem Brustkrebs gemeldet. In den vierjährigen klinischen Studien CombAT und REDUCE, in denen die Dutasterid-Exposition 17489 Patientenjahre und die Exposition gegenüber der Kombination aus Dutasterid und Tamsulosin 5027 Patientenjahre betrug, wurden in keiner Behandlungsgruppe Fälle von Brustkrebs berichtet.

Zwei epidemiologische Fall-Kontroll-Studien, eine durchgeführt mit einer amerikanischen Gesundheitsdatenbank (n=339 Brustkrebsfälle und n=6.780 Kontrollgruppe) und die andere mit einer britischen (n=398 Brustkrebsfälle und n=3.930 Kontrollgruppe), zeigten keinen Anstieg des Risikos an Brustkrebs bei Männern durch die Anwendung von 5-Alpha-Reduktase-Hemmern (siehe Abschnitt 4.4). Die Ergebnisse der ersten Studie identifizierten keinen positiven Zusammenhang mit Brustkrebs bei Männern (relatives Risiko für die Anwendung von ≥ 1 Jahr vor der Brustkrebsdiagnose im Vergleich zur Anwendung < 1 Jahr: 0,70; 95% KI 0,34; 1,45). In der zweiten Studie war die geschätzte Odds-Ratio für Brustkrebs in Verbindung mit der Anwendung von 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren verglichen mit der Nichtanwendung 1,08; 95% KI 0,62; 1,87

Eine Kausalbeziehung zwischen dem Auftreten von Brustkrebs bei Männern und einer Langzeitbehandlung mit Dutasterid wurde nicht festgestellt.

Auswirkungen auf die männliche Fertilität:

Die Auswirkungen von Dutasterid 0,5 mg/Tag auf die Spermaeigenschaften wurden an gesunden männlichen Probanden im Alter von 18 bis 52 Jahren (n=27 Dutasterid, n=23 Placebo) während der Behandlungsdauer von 52 Wochen und einer Nachbeobachtungsphase von 24 Wochen untersucht. Nach 52 Wochen betrug die durchschnittliche prozentuale Reduktion der Gesamtspermienzahl, des Ejakulatvolumens und der Spermien-Motilität in der Dutasterid-Gruppe (adjustiert um die Veränderungen in der Placebogruppe gegenüber dem Ausgangswert) 23%, 26% bzw. 18%. Spermienkonzentration und Spermienmorphologie waren unverändert. Am Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtung lag die durchschnittliche prozentuale Veränderung der Gesamtspermienzahl in der Dutasterid-Gruppe weiterhin 23% unter dem Ausgangswert. Die mittleren Werte aller Parameter lagen zu allen Zeitpunkten innerhalb des Normalbereichs und erfüllten nicht die vordefinierten Kriterien für eine klinisch signifikante Änderung (30%). Bei zwei Probanden in der Dutasterid-Gruppe war die Spermienzahl in Woche 52 jedoch gegenüber dem Ausgangswert um mehr als 90% reduziert; am Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtungsphase hatte sie sich teilweise regeneriert. Eine Beeinträchtigung der männlichen Zeugungsfähigkeit kann nicht ausgeschlossen werden.

DUTASTERID IN KOMBINATION MIT DEM ALPHA-BLOCKER TAMSULOSIN

Dutasterid 0,5 mg/Tag (n = 1.623), Tamsulosin 0,4 mg/Tag (n = 1.611) bzw. die Kombination von

Dutasterid 0,5 mg plus Tamsulosin 0,4 mg (n = 1.610) wurden in einer multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie (CombAT-Studie) bei männlichen Probanden mit mittelschweren bis schweren BPH-Symptomen untersucht, die ein Prostatavolumen von ≥ 30 ml und einen PSA-Wert im Bereich von 1,5 bis 10 ng/ml aufwiesen. Rund 53% der Probanden waren zuvor mit 5-Alpha-Reduktase-Hemmern oder einem Alpha-Blocker behandelt worden. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in den ersten beiden Behandlungsjahren war die Veränderung des International Prostate Symptom Score (IPSS). Der IPSS ist ein Fragebogen mit 8 Punkten, der auf AUA-SI beruht und eine zusätzliche Frage zur Lebensqualität enthält. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte nach zwei Jahren schlossen den der maximalen Harnfluss (Qmax) und das Prostatavolumen ein.

Beim IPSS erreichte die Kombinationsbehandlung gegenüber Dutasterid ab dem 3. Monat und gegenüber Tamsulosin ab dem 9. Monat Signifikanz. Beim Qmax erreichte die Kombinationsbehandlung sowohl gegenüber Dutasterid als auch gegenüber Tamsulosin ab dem 6. Monat Signifikanz.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt nach 4 Behandlungsjahren war die Zeit bis zum ersten AUR-Ereignis oder BPH-bedingten operativen Eingriff. Nach 4 Behandlungsjahren verringerte die Kombinationstherapie das Risiko von akutem Harnverhalt oder eines BPH-bedingten operativen Eingriffs im Vergleich zur Tamsulosin-Monotherapie signifikant (65,8% Risikoreduktion, $p < 0,001$ [95% KI 54,7% bis 74,1%]). Die Inzidenz von akutem Harnverhalt oder einer BPH-bedingten Operation lag nach 4 Jahren bei 4,2% für die Kombinationstherapie und bei 11,9 % für Tamsulosin ($p < 0,001$). Im Vergleich zur Dutasterid-Monotherapie verringerte die Kombinationstherapie das Risiko von akutem Harnverhalt oder einer BPH-bedingten Operation um 19,6% ($p = 0,18$ [95% KI -10,9% bis 41,7%]). Die Inzidenz eines akuten Harnverhalts oder einer BPH-bedingten Operation betrug nach 4 Jahren 4,2% unter der Kombinationstherapie und 5,2 % unter Dutasterid.

Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte nach 4 Behandlungsjahren schlossen die Zeit bis zur klinischen Progression (definiert als zusammengesetzter Parameter aus Verschlechterung des IPSS um ≥ 4 Punkte, Auftreten eines BPH-bedingten akuten Harnverhalts, Inkontinenz, Harnwegsinfektionen und Niereninsuffizienz), die Veränderung des International Prostate Symptom Score (IPSS), den maximalen Harnfluss (Qmax) und das Prostatavolumen ein. Die Ergebnisse nach vier Behandlungsjahren sind nachfolgend dargestellt:

Parameter	Zeitpunkt	Kombination	Dutasterid	Tamsulosin
AUR oder BPH-bedingte Operation (%)	Inzidenz nach 48 Monaten	4,2	5,2	11,9a
Klinische Progression* (%)	Monat 48	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (Einheiten)	[Ausgangswert] Monat 48 (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Qmax (ml/s)	[Ausgangswert] Monat 48 (Veränderung gegenüber dem	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a

	Ausgangswert)			
Prostatavolumen (ml)	[Ausgangswert] Monat 48 (% Veränderung gegenüber dem Ausgangswert)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Volumen der Übergangszone der Prostata (ml)#	[Ausgangswert] Monat 48 (% Veränderung gegenüber dem Ausgangswert)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
BPH Impact Index (BII) (Einheiten)	[Ausgangswert] Monat 48 (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
IPSS Frage 8 (BPH-bezogener Gesundheitsstatus) (Einheiten)	[Ausgangswert] Monat 48 (Veränderung gegenüber dem Ausgangswert)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Die Ausgangswerte sind Mittelwerte und die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert sind adjustierte mittlere Veränderungen.

* Die klinische Progression war definiert als zusammengesetzter Parameter aus: Verschlechterung des IPSS um ≥ 4 Punkte, Auftreten eines BPH-bedingten akuten Harnverhalts, Inkontinenz, Harnwegsinfektionen und Niereninsuffizienz.

Gemessen in ausgewählten Prüfzentren (13 % der randomisierten Patienten)

a. Die Kombinationsbehandlung erreichte gegenüber Tamsulosin im 48. Monat Signifikanz ($p < 0,001$)

b. Die Kombinationsbehandlung erreichte gegenüber Dutasterid im 48. Monat Signifikanz ($p < 0,001$)

KARDIOVASKULÄRE NEBENWIRKUNGEN:

In einer 4-jährigen BPH-Studie mit 4844 Männern, die Dutasterid in Kombination mit Tamsulosin erhielten (CombAT-Studie), war die Inzidenz von Herzinsuffizienz (zusammengesetzter Parameter) in der Kombinationsgruppe (14/1610, 0,9%) höher als in beiden Monotherapiegruppen: Dutasterid (4/1623, 0,2%) und Tamsulosin (10/1611, 0,6%).

In einer separaten 4-jährigen Studie mit 8231 Männern im Alter von 50 bis 75 Jahren mit einer vorangegangenen negativen Biopsie auf Prostatakarzinom und einem PSA-Ausgangswert zwischen 2,5 ng/ml und 10,0 ng/ml für Männer zwischen 50 und 60 Jahren bzw. zwischen 3 ng/ml und 10,0 ng/ml für Männer über 60 Jahren (REDUCE-Studie) war die Inzidenz von Herzinsuffizienz (zusammengesetzter Parameter) bei Probanden, die einmal täglich 0,5 mg Dutasterid einnahmen, höher (30/4105, 0,7%) als bei Probanden unter Placebo (16/4126, 0,4%). Eine Post-hoc-Analyse dieser Studie zeigte eine höhere Inzidenz von Herzinsuffizienz (zusammengesetzter Parameter) bei Probanden, die gleichzeitig Dutasterid und einen Alpha-Blocker einnahmen (12/1152, 1,0%), verglichen mit Probanden, die Dutasterid und keinen Alpha-Blocker (18/2953, 0,6%), Placebo und einen Alpha-Blocker (1/1399, $< 0,1\%$) oder Placebo und keinen Alpha-Blocker (15/2727, 0,6%) einnahmen (siehe Abschnitt 4.4).

In einer Metaanalyse von 12 randomisierten, placebo- oder aktiv kontrollierten klinischen Studien ($n = 18.802$), die das Risiko von kardiovaskulären Nebenwirkungen durch die Anwendung von Dutasterid (im

Vergleich zu Kontrollen) evaluierte, wurde kein konsistenter statistisch signifikanter Anstieg des Risikos von Herzversagen (RR 1,05; 95% KI 0,71, 1,57), akutem Myokardinfarkt (RR 1,00; 95% KI 0,77, 1,30) oder Schlaganfall (RR 1,20; 95% KI 0,88, 1,64) festgestellt.

Prostatakarzinom und hochgradige Tumoren

In einer 4-jährigen Studie zum Vergleich von Placebo und Dutasterid an 8231 Männern im Alter von 50 bis 75 Jahren mit einer vorangegangenen negativen Biopsie auf Prostatakarzinom und einem PSA-Ausgangswert zwischen 2,5 ng/ml und 10,0 ng/ml für Männer zwischen 50 und 60 Jahren bzw. zwischen 3 ng/ml und 10,0 ng/ml für Männer über 60 Jahren (REDUCE-Studie) standen von 6706 Probanden Daten aus Prostata-Nadelbiopsien (primär vom Studienprotokoll vorgeschrieben) zur Bestimmung des Gleason-Score zur Verfügung. Bei 1517 Patienten wurde in dieser Studie ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Die Mehrzahl der Prostatakarzinome, die in beiden Behandlungsgruppen durch die Biopsie nachgewiesen wurden, war geringgradig (Gleason Score 5-6, 70%).

In der Dutasterid-Gruppe war die Inzidenz von Prostatakarzinomen mit Gleason-Score 8 bis 10 höher (n=29, 0,9%) als in der Placebogruppe (n=19, 0,6%) (p=0,15). In den Jahren 1–2 war die Zahl der Patienten mit Prostatakarzinomen mit Gleason-Score 8 bis 10 in der Dutasterid-Gruppe (n=17, 0,5%) und der Placebogruppe (n=18, 0,5%) vergleichbar. In den Jahren 3–4 wurden in der Dutasterid-Gruppe mehr Karzinome mit Gleason-Score 8 bis 10 diagnostiziert (n=12, 0,5%) als in der Placebogruppe (n=1, <0,1%) (p=0,0035). Über 4 Jahre hinaus liegen keine Daten zur Wirkung von Dutasterid bei Männern mit Prostatakarzinom-Risiko vor. In der Dutasterid-Gruppe war der prozentuale Anteil der Probanden, bei denen Karzinome mit Gleason-Score 8–10 diagnostiziert wurden, in den beiden Studienabschnitten (Jahre 1–2 und Jahre 3–4) konsistent (0,5% in jedem Studienabschnitt), während in der Placebogruppe der prozentuale Anteil von Studienteilnehmern, bei denen Karzinome mit Gleason-Score 8–10 diagnostiziert wurden, in den Jahren 3–4 niedriger war als in den Jahren 1–2 (<0,1% ggü. 0,5%) (siehe Abschnitt 4.4). Es bestand kein Unterschied in der Inzidenz von Karzinomen mit Gleason-Score 7–10 (p=0,81).

Die zusätzliche 2-jährige Follow-up-Studie der REDUCE-Studie zeigte keine neuen Fälle von Prostatakarzinomen mit Gleason-Score 8 bis 10.

In einer 4-jährigen BPH-Studie (CombAT), bei der im Studienprotokoll keine Biopsien vorgeschrieben waren und alle Prostatakarzinom-Diagnosen auf Verdachtsbiopsien beruhten, betrug der Anteil von Karzinomen mit Gleason-Score 8–10 (n=8, 0,5%) für Dutasterid, (n=11, 0,7%) für Tamsulosin und (n=5, 0,3%) für die Kombinationstherapie.

Vier verschiedene populationsbasierte epidemiologische Studien (zwei von diesen basierten auf einer Population von 174.895, eine auf einer Population von 13.892 und eine auf einer Population von 38.058) zeigten, dass die Anwendung von 5-Alpha-Reduktase-Hemmern nicht mit dem Auftreten von hochgradigem Prostatakarzinom assoziiert war, ebenso nicht mit Prostatakarzinom oder der Gesamtmortalität.

Der Zusammenhang zwischen Dutasterid und hochgradigen Prostatakarzinomen ist nicht klar.

Auswirkungen auf die Sexualfunktion:

Die Auswirkungen einer Fixkombination von Dutasterid und Tamsulosin auf die Sexualfunktion wurden in einer doppelblinden placebo-kontrollierten Studie an sexuell aktiven Männern mit BPH untersucht (n=243 Dutasterid/Tamsulosin-Kombination, n=246 Placebo). Nach 12 Monaten wurde in der Kombinationsgruppe eine statistisch signifikant (p<0,001) stärkere Reduktion (Verschlechterung) des Scores im Men's Sexual Health Questionnaire (MSHQ) beobachtet. Diese Reduktion war hauptsächlich auf eine Verschlechterung in den Bereichen Ejakulation und Gesamtzufriedenheit, nicht im Bereich

Erektion zurückzuführen. Diese Auswirkungen hatten keinen Einfluss auf die Wahrnehmung der Dutasterid/Tamsulosin-Kombination durch die Studienteilnehmer; diese wurde während der gesamten Dauer der Studie im Vergleich zu Placebo mit einer statistisch signifikant höheren Zufriedenheit beurteilt ($p < 0,05$). In dieser Studie traten unerwünschte Ereignisse in Bezug auf die Sexualfunktion während der 12-monatigen Behandlung auf; etwa die Hälfte klangen innerhalb von 6 Monaten nach der Behandlung ab.

Die Kombination von Dutasterid und Tamsulosin und die Dutasterid-Monotherapie führen bekanntermaßen zu Nebenwirkungen in Bezug auf die Sexualfunktion (siehe Abschnitt 4.8). Wie in anderen Studien, einschließlich CombAT und REDUCE, beobachtet, nimmt die Inzidenz unerwünschter Ereignisse in Zusammenhang mit der Sexualfunktion bei fortlaufender Therapie mit der Zeit ab.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 0,5 mg Dutasterid beträgt die Zeit bis zum Erreichen der Peak-Serumkonzentration 1 bis 3 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 60%. Die Bioverfügbarkeit von Dutasterid wird nicht durch Nahrungsaufnahme beeinflusst.

Verteilung

Dutasterid hat ein großes Verteilungsvolumen (300 bis 500 l) und wird stark an Plasmaproteine gebunden (>99,5%). Bei täglicher Einnahme erreichen die Serumkonzentrationen von Dutasterid nach 1 Monat 65% und nach 3 Monaten ca. 90% der Steady State-Konzentration.

Nach 6-monatiger Einnahme von 0,5 mg einmal täglich werden Steady-State-Serumkonzentrationen (CSS) von ca. 40 ng/ml erreicht. Dutasterid geht durchschnittlich zu 11,5% vom Serum in den männlichen Samen über.

Biotransformation

Dutasterid wird *in vivo* weitgehend metabolisiert. *In vitro* wird Dutasterid durch die Cytochrome P450 3A4 und 3A5 zu drei monohydroxylierte Metaboliten und einem dihydroxylierten Metaboliten metabolisiert.

Nach oraler Gabe von 0,5 mg/Tag Dutasterid bis zum Steady State werden 1,0% bis 15,4% (durchschnittlich 5,4%) der verabreichten Dosis als unverändertes Dutasterid über die Fäzes ausgeschieden. Der Rest wird in Form von vier Hauptmetaboliten, die jeweils 39%, 21%, 7% bzw. 7% der abgebauten Substanz ausmachen, und sechs Nebenmetaboliten (jeweils unter 5%) über die Fäzes ausgeschieden. Im menschlichen Urin sind nur sehr geringe Mengen von unverändertem Dutasterid (weniger als 0,1% der Dosis) nachweisbar.

Elimination

Die Elimination von Dutasterid ist dosisabhängig und scheint parallel auf zwei verschiedenen Wegen abzulaufen; der eine Eliminationsweg ist bei klinisch relevanten Konzentrationen sättigbar, der andere nicht.

Bei niedrigen Serumkonzentrationen (unter 3 ng/ml) wird Dutasterid schnell sowohl über den konzentrationsabhängigen als auch über den konzentrationsunabhängigen Eliminationsweg ausgeschieden. Bei Einzeldosen von 5 mg oder weniger wurde eine schnelle Clearance und eine kurze Halbwertszeit von 3 bis 9 Tagen beobachtet.

Bei therapeutischen Konzentrationen und wiederholten Gaben von 0,5 mg/Tag dominiert der langsamere

lineare Eliminationsweg und die Halbwertszeit beträgt etwa 3–5 Wochen.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Dutasterid wurde bei 36 gesunden männlichen Probanden im Alter zwischen 24 und 87 Jahren nach Verabreichung einer Einzeldosis von 5 mg Dutasterid untersucht. Das Alter hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Dutasterid-Exposition, bei Männern unter 50 Jahren war die Halbwertszeit jedoch kürzer. Die Halbwertszeit in der Gruppe der 50- bis 69-Jährigen unterschied sich nicht signifikant von der der Über-70-Jährigen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Auswirkungen einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Dutasterid wurden nicht untersucht. Im menschlichen Urin werden jedoch weniger als 0,1% einer Steady-State-Dosis von 0,5 mg Dutasterid wiedergefunden, so dass bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kein signifikanter Anstieg der Dutasterid-Plasmakonzentration zu erwarten ist (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Auswirkungen einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Dutasterid wurden bislang nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3). Da Dutasterid hauptsächlich über den Stoffwechsel eliminiert wird, ist jedoch zu erwarten, dass bei diesen Patienten die Dutasterid-Plasmaspiegel erhöht sind und die Halbwertszeit von Dutasterid verlängert ist (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bisherige Studien zur allgemeinen Toxizität, Reproduktionstoxizität und Kanzerogenität haben keine spezifischen Risiken für Menschen gezeigt.

In Studien zur Reproduktionstoxizität an männlichen Ratten wurde ein verringertes Gewicht der Prostata und der Samenbläschen, eine verminderte Sekretion aus den akzessorischen Geschlechtsdrüsen sowie eine Reduzierung der Fertilitätsindizes (aufgrund der pharmakologischen Wirkung von Dutasterid) festgestellt. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Wie bei anderen 5-Alpha-Reduktase-Hemmern wurde bei Gabe von Dutasterid an trächtige Ratten und Kaninchen eine Feminisierung von männlichen Feten beobachtet. Nach Paarung mit männlichen Ratten, die mit Dutasterid behandelt worden waren, wurde Dutasterid im Blut der weiblichen Tiere nachgewiesen. Bei Verabreichung von Dutasterid an trächtige Primaten wurden keine Feminisierung von männlichen Feten beobachtet, wenn die Blutkonzentrationen ausreichend weit über denjenigen lagen, die beim Menschen vermutlich durch Insemination auftreten. Eine Beeinträchtigung männlicher Feten nach Übertragung von Dutasterid mit dem Samen ist unwahrscheinlich.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Weichkapselinhalt:

Butylhydroxytoluol (E321)

Glycerolmonocaprylocaprat Typ I

Weichkapselhülle:

Gelatine

Glycerol
Titandioxid (E171),
Gelbes Eisenoxid

Sonstige Bestandteile:
Triglyceride, mittelkettig
Lecithin (kann Sojaöl enthalten) (E322)
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

48 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.
Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer undurchsichtiger PVC/PVDC-Aluminium-Blister mit 10, 30, 50, 60 und 90 Weichkapseln und perforierte Blisterpackungen mit 10x1, 30x1, 50x1, 60x1 und 90x1 Weichkapseln.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dutasterid wird durch die Haut aufgenommen, daher muss der Kontakt mit undichten Weichkapseln vermieden werden. Kommt es dennoch zum Kontakt mit undichten Weichkapseln, ist die betroffene Hautstelle sofort mit Wasser und Seife abzuwaschen (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 136681

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 02.12.2015

10. STAND DER INFORMATION

01/2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.