

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dutaglandin 0,5 mg-Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 0,5 mg Dutasterid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lecithin (kann Sojaöl enthalten)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

Opake, gelbe, längliche Weichgelatinekapselformen ohne Aufdruck mit einer öligen, gelblichen Flüssigkeit im Inneren.

Maße der Weichkapseln: $19 \pm 0,8$ mm x $6,9 \pm 0,4$ mm

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung mittelgradiger bis schwerer Symptome der benignen Prostata-Hyperplasie (BPH).

Reduzierung des Risikos von akutem Harnverhalt und chirurgischen Eingriffen bei Patienten mit mittelgradigen bis schweren Symptomen einer BPH.

Informationen über die Auswirkungen der Behandlung und zu den in klinischen Studien untersuchten Patientengruppen siehe Abschnitt 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Erwachsene (einschließlich ältere Patienten)

Die empfohlene Dosierung für Dutasterid ist eine Kapsel (0,5 mg) 1-mal täglich. Obwohl eine Verbesserung der Symptome schon zu einem frühen Zeitpunkt beobachtet werden kann, kann es bis zu 6 Monate dauern, bis ein Ansprechen auf die Behandlung erfolgt. Eine Dosisanpassung für ältere Patienten ist nicht erforderlich.

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Auswirkungen einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Dutasterid wurden nicht untersucht. Die Notwendigkeit einer Dosisanpassung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird nicht erwartet (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Auswirkungen einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Dutasterid wurden nicht untersucht, daher ist bei Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion darf Dutasterid nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln sind als Ganzes zu schlucken und dürfen nicht zerkaut oder geöffnet werden, da ein Kontakt mit dem Kapselinhalt zu einer Irritation der Mund- und Rachenschleimhaut führen kann.

Die Kapseln können zu oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Dutasterid ist kontraindiziert bei:

- Frauen, Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.6).
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere 5-Alpha-Reduktasehemmer, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Kombinationstherapie soll, aufgrund eines potentiell höheren Risikos von Nebenwirkungen (einschließlich Herzversagen), nach einer sorgfältigen Nutzen/Risiko-Abschätzung und der Berücksichtigung alternativer Behandlungsmöglichkeiten, einschließlich Monotherapien, verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Herzversagen

In zwei klinischen 4-Jahres-Studien war die Inzidenz von Herzversagen (unter dem Begriff „Herzversagen“ wurden in erster Linie Ereignisse von Herzinsuffizienz und kongestiver Herzinsuffizienz zusammengefasst) bei Patienten unter der Kombination von Dutasterid und einem Alpha-Blocker, in erster Linie Tamsulosin, höher als bei Patienten, die diese Kombination nicht einnahmen. In diesen zwei Studien war die Inzidenz von Herzversagen gering ($\leq 1\%$) und zwischen den Studien unterschiedlich (siehe Abschnitt 5.1).

Auswirkungen auf das Prostata-spezifische Antigen (PSA) und die Detektion des Prostatakarzinoms

Bei Patienten müssen sowohl vor Beginn als auch während einer Therapie mit Dutasterid in periodischen Abständen eine digitale rektale Untersuchung, ebenso wie andere Untersuchungen zum Ausschluss eines Prostatakarzinoms, durchgeführt werden.

Die Konzentration Prostata-spezifischen Antigens (PSA) im Serum ist ein wichtiger Bestandteil zum Nachweis des Prostatakarzinoms. Nach 6 Behandlungsmonaten verursacht Dutasterid eine Senkung des mittleren Serum-PSA-Spiegels um ungefähr 50%.

Bei Patienten unter Dutasterid ist nach 6 Behandlungsmonaten mit Dutasterid ein neuer PSA-Ausgangswert zu ermitteln. Es wird empfohlen, danach den PSA-Wert regelmäßig zu kontrollieren. Ein bestätigter Anstieg vom niedrigsten PSA-Wert während der Dutasterid-Therapie kann ein Hinweis auf das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms (insbesondere eines höhergradigen Tumors) oder die fehlende Compliance mit der Dutasterid-Therapie sein und ist sorgfältig zu überprüfen, auch wenn diese Werte innerhalb des Normalbereichs für Männer liegen, die keine 5-Alpha-Reduktasehemmer einnehmen (siehe Abschnitt 5.1). Für die

Interpretation des PSA-Werts bei Patienten unter Dutasterid sind frühere PSA-Werte zum Vergleich heranzuziehen.

Nach Ermittlung eines neuen Ausgangswertes beeinflusst die Dutasterid-Behandlung die Anwendung des PSA-Tests als Hilfsmittel zur Diagnose eines Prostatakarzinoms nicht (siehe Abschnitt 5.1).

Die Gesamtserumkonzentrationen von PSA kehren innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der Behandlung auf die Ausgangswerte zurück. Das Verhältnis von freiem zu gesamtem PSA bleibt auch unter dem Einfluss von Dutasterid konstant. Wird der Prozentsatz an freiem PSA zur Diagnose eines Prostatakarzinoms bei Männern, die mit Dutasterid behandelt werden, herangezogen, scheint keine Anpassung der Werte notwendig zu sein.

Prostatakarzinom und höhergradige Tumore

Ergebnisse einer klinischen Studie (REDUCE-Studie) an Männern mit einem erhöhten Prostatakarzinomrisiko zeigten, dass die Inzidenz für Gleason-Score 8 bis 10 Prostatakarzinome bei Männern unter Dutasterid-Therapie höher war verglichen mit Placebo. Der Zusammenhang zwischen Dutasterid und höhergradigem Prostatakarzinom ist unklar. Männer unter Dutasterid müssen regelmäßig hinsichtlich ihres Prostatakarzinomrisikos kontrolliert werden, einschließlich einer PSA-Bestimmung (siehe Abschnitt 5.1).

Undichte Kapseln

Dutasterid wird über die Haut resorbiert, daher müssen Frauen, Kinder und Jugendliche den Kontakt mit undichten Kapseln meiden (siehe Abschnitt 4.6). Kommt es zum Kontakt mit undichten Kapseln, sind die betroffene Stelle unverzüglich mit Wasser und Seife zu waschen.

Leberfunktionsstörungen

Es wurden keine Studien mit Dutasterid bei Patienten mit Lebererkrankungen durchgeführt. Daher hat die Anwendung bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Lebererkrankung mit Vorsicht zu erfolgen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Neoplasien der Brust

Über Brustkrebs bei Männern unter Dutasterid-Therapie wurde in klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1) und nach der Markteinführung berichtet. Die Ärzte haben ihre Patienten darauf hinzuweisen, Veränderungen ihres Brustgewebes, wie Knoten oder Veränderungen der Brustwarze, sofort zu melden. Derzeit ist es nicht klar, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Brustkrebs beim Mann und einer Langzeitanwendung von Dutasterid besteht.

Dieses Arzneimittel enthält Lecithin aus Soja, das Sojaöl enthalten kann. Es darf von Patienten, die allergisch gegen Erdnuss oder Soja sind, nicht eingenommen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Informationen zur Abnahme der Serum-PSA-Werte während der Behandlung mit Dutasterid und zur Diagnosemöglichkeit eines Prostatakarzinoms siehe Abschnitt 4.4.

Einfluss von anderen Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Dutasterid

Gemeinsame Anwendung mit CYP3A4 und/oder P-Glycoprotein-Inhibitoren

Dutasterid wird hauptsächlich metabolisch eliminiert. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass dieser Metabolismus durch CYP3A4 und CYP3A5 katalysiert wird. Es wurden keine formalen Interaktionsstudien mit einem stark wirksamen CYP3A4-Inhibitor durchgeführt. Jedoch waren in einer Pharmakokinetik-Studie an einer allgemeinen Population bei einer kleinen Anzahl von Patienten, die gleichzeitig mit Verapamil oder Diltiazem (mittelgradige Inhibitoren von CYP3A4

und Inhibitoren von P-Glycoprotein) behandelt wurden, die Dutasterid-Serumkonzentrationen im Durchschnitt 1,6- bis 1,8-mal höher als bei anderen Patienten.

Die Langzeit-Kombination von Dutasterid mit Arzneimitteln, die als starke Inhibitoren des Enzyms CYP3A4 wirken (z.B. Ritonavir, Indinavir, Nefazodon, Itraconazol, Ketoconazol oral verabreicht), kann zum Ansteigen der Dutasterid-Konzentration führen. Eine weitere Hemmung von 5-Alpha-Reduktase bei erhöhter Dutasterid-Exposition ist nicht wahrscheinlich. Eine weniger häufige Gabe von Dutasterid kann jedoch in Erwägung gezogen werden, wenn Nebenwirkungen bemerkt werden. Es ist zu berücksichtigen, dass im Falle einer Enzym-Hemmung die lange Halbwertszeit weiter verlängert wird und es mehr als 6 Monate der Kombinationstherapie bedarf, bis ein neuer Steady State erreicht ist.

Die Verabreichung von 12 g Cholestyramin eine Stunde nach einer 5 mg Einzeldosis Dutasterid beeinflusste die Pharmakokinetik von Dutasterid nicht.

Einfluss von Dutasterid auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Dutasterid beeinflusst nicht die Pharmakokinetik von Warfarin oder Digoxin. Dies zeigt, dass Dutasterid weder CYP2C9 noch den Transporter P-Glycoprotein hemmt oder induziert. *In-vitro*-Interaktionsstudien sprechen dafür, dass Dutasterid die Enzyme CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP3A4 nicht hemmt.

In einer kleinen Studie (n = 24) von zweiwöchiger Dauer an gesunden Männern zeigte Dutasterid (0,5 mg täglich) keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Tamsulosin oder Terazosin. Ebenso ergab sich in dieser Studie kein Hinweis auf eine pharmakodynamische Interaktion.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Dutasterid ist bei Frauen kontraindiziert.

Fertilität

Eine Beeinflussung der Spermieeigenschaften (Reduktion von Spermienanzahl und -beweglichkeit und Spermavolumen) durch Dutasterid wurde bei gesunden Freiwilligen berichtet (siehe Abschnitt 5.1). Die Möglichkeit einer verringerten Fruchtbarkeit kann nicht ausgeschlossen werden.

Schwangerschaft

Wie auch bei anderen 5-Alpha-Reduktasehemmern, hemmt Dutasterid die Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron und kann, wenn es einer mit einem männlichen Fötus schwangeren Frau verabreicht wird, die Entwicklung der äußeren Genitalien des Fötus hemmen (siehe Abschnitt 4.4). Im Samen von Patienten, die 0,5 mg Dutasterid pro Tag erhielten, wurden kleine Mengen von Dutasterid gefunden. Es ist nicht bekannt, ob die Entwicklung eines männlichen Fötus nachteilig beeinflusst wird, wenn seine Mutter dem Samen eines Patienten, der mit Dutasterid behandelt wird, ausgesetzt ist (das Risiko ist während den ersten 16 Schwangerschaftswochen am größten).

Wie bei allen 5-Alpha-Reduktasehemmern wird im Falle einer bestehenden oder möglichen Schwangerschaft der Partnerin empfohlen, dass der Patient seine Partnerin durch Verwendung eines Kondoms vor dem Kontakt mit dem Samen schützt.

Informationen über präklinische Daten siehe Abschnitt 5.3.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dutasterid 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 Fähigkeit, ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen, beeinflusst wird.

4.8 Nebenwirkungen

Dutasterid als Monotherapie

Ungefähr 19% von 2.167 Patienten, die Dutasterid in den zweijährigen Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien erhielten, zeigten während des ersten Behandlungsjahres unerwünschte Arzneimittelwirkungen. In der Mehrzahl waren die unerwünschten Arzneimittelwirkungen leicht bis mäßig und traten in den Geschlechtsorganen auf. In einer offenen Ergänzungsstudie wurde über einen Zeitraum von 2 Jahren keine Änderung im Nebenwirkungsprofil beobachtet.

Die folgende Tabelle zeigt unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus kontrollierten klinischen Studien und Daten nach Markteinführung.

Die aufgelisteten Nebenwirkungen aus klinischen Studien sind vom Prüfarzt beurteilte, arzneimittelbezogene Ereignisse (mit einer Häufigkeit von mehr oder gleich 1%), die während des ersten Behandlungsjahres bei mit Dutasterid behandelten Patienten häufiger als in der Placebo-Gruppe gemeldet wurden. Nebenwirkungen aus Postmarketing-Daten wurden aufgrund von Spontanmeldungen identifiziert; aus diesem Grund ist die tatsächliche Häufigkeit nicht bekannt.

Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Organsystem	Nebenwirkung	Inzidenz aus Daten klinischer Studien	
		Inzidenz während des ersten Behandlungsjahres (n = 2.167)	Inzidenz während des zweiten Behandlungsjahres (n = 1.744)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Impotenz*	6,0%	1,7%
	Veränderte (verringerte) Libido*	3,7%	0,6%
	Ejakulationsstörungen*	1,8%	0,5%
	Erkrankungen der Brust ⁺	1,3%	1,3%
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Reaktionen einschließlich Rash, Pruritus, Urtikaria, örtlich begrenzte Schwellungen und Angioödem	Inzidenz geschätzt aus Post-Marketing-Daten	
		Nicht bekannt	
Psychiatrische Erkrankungen	Niedergeschlagenheit	Nicht bekannt	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie (vor allem Verlust der Körperbehaarung), Hypertrichose	Gelegentlich	

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Schmerzen und Schwellung der Hoden	Nicht bekannt
---	------------------------------------	---------------

- * Diese Erkrankungen der Geschlechtsorgane werden mit der Dutasterid-Therapie (einschließlich Monotherapie und Dutasterid/Tamsulosin-Kombinationstherapie) in Zusammenhang gebracht. Diese Nebenwirkungen können trotz Therapieabbruchs andauern, wobei die Funktion von Dutasterid betreffend die Persistenz der Nebenwirkungen unbekannt ist.
- + einschließlich Empfindlichkeit und Vergrößerung der Brust

Dutasterid in Kombination mit dem Alpha-Blocker Tamsulosin

Daten aus der vierjährigen CombAT-Studie, in welcher Dutasterid 0,5 mg (n = 1.623) und Tamsulosin 0,4 mg (n = 1.611) einmal täglich alleine oder in Kombination (n = 1.610) verglichen wurden, haben gezeigt, dass die Häufigkeit jeder vom Prüfarzt beurteilten, arzneimittelbezogenen Nebenwirkung während des ersten, zweiten, dritten und vierten Behandlungsjahres jeweils 22%, 6%, 4% und 2%, für die Dutasterid/Tamsulosin-Kombinationstherapie, 15%, 6%, 3% und 2% für die Dutasterid-Monotherapie und 13%, 5%, 2% und 2% für die Tamsulosin-Monotherapie betrug. Die größere Häufigkeit von Nebenwirkungen in der Kombinations-Therapiegruppe im ersten Behandlungsjahr wurde durch eine höhere Häufigkeit an Erkrankungen der Geschlechtsorgane, besonders Ejakulationsstörungen, verursacht, die in dieser Gruppe beobachtet wurden.

Die folgenden vom Prüfarzt beurteilten arzneimittelbezogenen Nebenwirkungen wurden mit einer Häufigkeit von mehr oder gleich 1% während des ersten Behandlungsjahres der CombAT-Studie berichtet. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen während der ersten vier Behandlungsjahre zeigt die folgende Tabelle:

Organsystem	Nebenwirkung	Inzidenzen während der Behandlung			
		Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 4
	Kombination ^a (n)	(n = 1.610)	(n = 1.428)	(n = 1.283)	(n = 1.200)
	Dutasterid	(n = 1.623)	(n = 1.464)	(n = 1.325)	(n = 1.200)
	Tamsulosin	(n = 1.611)	(n = 1.468)	(n = 1.281)	(n = 1.112)
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel				
	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%
Herzerkrankungen	Herzversagen (zusammengesetzter Terminus ^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, Unter-	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%

suchungen	Ejakulationsstörung ^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%
	Erkrankungen 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 sowie Tamsulosin 0,4 mg einmal täglich.
- ^b Unter dem Begriff „Herzversagen“ werden kongestive Herzinsuffizienz, Herzversagen, linksventrikuläre Insuffizienz, akute Herzinsuffizienz, kardiogener Schock, akute linksventrikuläre Insuffizienz, rechtsventrikuläre Insuffizienz, akute rechtsventrikuläre Insuffizienz, ventrikuläre Insuffizienz, kardiopulmonale Insuffizienz und kongestive Kardiomyopathie erfasst.
- ^c Diese Nebenwirkungen der Erkrankungen der Geschlechtsorgane werden mit der Dutasterid-Therapie (einschließlich Monotherapie und Dutasterid/Tamsulosin-Kombinationstherapie) in Zusammenhang gebracht. Diese Nebenwirkungen können trotz Therapieabbruchs andauern, wobei die Funktion von Dutasterid betreffend die Persistenz der Nebenwirkungen unbekannt ist.
- ^d Einschließlich Vergrößerung und Empfindlichkeit der Brust.

Andere Daten

Die REDUCE-Studie zeigte eine höhere Inzidenz von Gleason-Score 8 bis 10 Prostatakarzinomen bei Männern unter Dutasterid-Therapie verglichen mit Placebo (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Es wurde nicht nachgewiesen, ob die Wirkung von Dutasterid zur Reduktion des Prostatavolumens oder studienrelevante Faktoren das Ergebnis dieser Studie beeinflusst haben.

Über folgende Nebenwirkung wurde in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet: Brustkrebs beim Mann (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 Dutasterid-Studien an Freiwilligen wurde eine tägliche Einzeldosis Dutasterid von bis zu 40 mg/Tag (80-mal höher als die therapeutische Dosis) 7 Tage lang ohne relevante Gefährdung der Sicherheit verabreicht. In klinischen Studien wurden den Patienten 6 Monate lang 5 mg täglich verabreicht, ohne dass zusätzliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Vergleich zu der therapeutischen Dosis von 0,5 mg beobachtet wurden.

Es gibt kein spezifisches Antidot für Dutasterid, daher hat bei vermuteter Überdosierung eine geeignete symptomatische und unterstützende Behandlung zu erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Testosteron-5-Alpha-Reduktasehemmer
ATC-Code: G04CB02

Dutasterid reduziert die Konzentration von zirkulierendem Dihydrotestosteron (DHT), indem es beide 5-Alpha-Reduktase-Isoenzyme, Typ 1 und Typ 2, die für die Umwandlung von Testosteron zu DHT verantwortlich sind, hemmt.

Dutasterid als Monotherapie

Auswirkungen auf DHT/Testosteron

Die Auswirkung von täglich verabreichtem Dutasterid auf die Reduktion von DHT ist dosisabhängig und wird nach 1 bis 2 Wochen (85%ige bzw. 90%ige Reduktion) beobachtet.

Bei Patienten mit BPH, die mit Dutasterid 0,5 mg/Tag behandelt wurden, war die mittlere Abnahme des Serum-DHT 94% nach einem Jahr und 93% nach 2 Jahren. Der mittlere Anstieg des Serum-Testosterons betrug 19% sowohl nach einem als auch nach 2 Jahren.

Auswirkung auf das Prostatavolumen

Eine signifikante Verkleinerung des Prostatavolumens wurde schon einen Monat nach Therapiebeginn beobachtet und erfolgte weiter bis zum 24. Monat ($p < 0,001$). Dutasterid führt zu einer mittleren Reduktion des gesamten Prostatavolumens um 23,6% (vom Basiswert 54,9 ml auf 42,1 ml) im 12. Monat verglichen mit der mittleren Reduktion von 0,5% (von 54,0 ml auf 53,7 ml) in der Placebo-Gruppe. Ebenso trat schon nach einem Monat kontinuierlich bis zum 24. Monat nach Therapiebeginn eine signifikante ($p < 0,001$) Verkleinerung des Volumens der Übergangszone der Prostata auf, mit einer mittleren Volumenreduktion der Übergangszone der Prostata nach 12 Monaten um 17,8% (vom Basiswert 26,8 ml auf 21,4 ml) in der Dutasterid-Gruppe, verglichen mit einem mittleren Anstieg um 7,9% (von 26,8 ml auf 27,5 ml) in der Placebo-Gruppe. Die während einer zweijährigen doppelblinden Behandlung ersichtliche Prostataverkleinerung konnte während der zusätzlichen zweijährigen offenen Ergänzungsstudie aufrechterhalten werden. Die Prostataverkleinerung führt zu einer Verbesserung der Symptome und reduziert das Risiko von AUR (Acute Urinary Retention) und eines chirurgischen Eingriffs aufgrund von BPH.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die primäre Wirksamkeit von Dutasterid 0,5 mg/Tag gegenüber Placebo wurde in drei Placebo-kontrollierten, doppelblinden, multinationalen 2-Jahres-Multicenter-Studien an 4.325 männlichen Patienten mit mittelgradigen bis schweren Symptomen von BPH, einem Prostatavolumen ≥ 30 ml und einem PSA-Wert im Bereich von 1,5 bis 10 ng/ml bewertet.

Die Studien wurden mit einer offenen Ergänzungsstudie bis zu 4 Jahren weitergeführt. Alle verbleibenden Patienten erhielten die gleiche Dutasterid-Dosis von 0,5 mg. 37% der zu Beginn für Placebo randomisierten Patienten und 40% der für Dutasterid randomisierten Patienten verblieben für 4 Jahre in der Studie. Die Mehrheit (71%) der 2.340 Probanden in der offenen Ergänzungsstudie beendeten die zusätzlichen 2 Jahre der offenen Behandlung.

Die wichtigsten Parameter zur klinischen Wirksamkeit waren der „American Urological Association Symptom Index“ (AUA-SI), der maximale Harnfluss (Q_{\max}) und das Auftreten von akutem Harnverhalt und chirurgischen Eingriffen aufgrund von BPH.

Der AUA-SI ist ein Fragebogen mit sieben Punkten zu Symptomen im Zusammenhang mit BPH, Höchstpunktzahl ist 35. Zu Beginn der Studien hatten die Patienten durchschnittlich 17 Punkte. Nach einer Behandlungsdauer von 6 Monaten, einem bzw. zwei Jahren zeigte die Placebo-Gruppe eine durchschnittliche Verbesserung von 2,5, 2,5 bzw. 2,3 Punkten, während die Dutasterid-Gruppe eine Verbesserung um 3,2, 3,8 bzw. 4,5 Punkte erzielte. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant. Die Verbesserung, die während der ersten 2 Jahre einer doppelblinden Behandlung im AUA-SI-Fragebogen ersichtlich wurde, wurde während der zusätzlichen zweijährigen offenen Ergänzungsstudie aufrechterhalten.

Q_{max} (maximaler Harnfluss)

In den Studien war der mittlere Basiswert von Q_{max} ungefähr 10 ml/sec (physiologischer Q_{max} ≥ 15 ml/sec). Nach einem und zwei Behandlungsjahren hatte sich der Harnfluss in der Placebo-Gruppe um 0,8 bzw. 0,9 ml/sec verbessert und in der Dutasterid-Gruppe um 1,7 bzw. 2,0 ml/sec. Die Differenz zwischen den beiden Gruppen war von Monat 1 bis Monat 24 statistisch signifikant. Ein während der ersten 2 Jahre der doppelblinden Behandlung gezeigter Anstieg in der maximalen Harnfluss-Rate, wurde während der beiden zusätzlichen Jahre der offenen Ergänzungsstudie aufrechterhalten.

Akuter Harnverhalt und chirurgische Eingriffe

Nach zwei Behandlungsjahren trat AUR in der Placebo-Gruppe mit 4,2% gegenüber 1,8% in der Dutasterid-Gruppe (57% Reduktion des Risikos) auf. Die Differenz ist statistisch signifikant und bedeutet, dass 42 Patienten (95% CI 30-73) zwei Jahre lang behandelt werden müssen, um einen Fall von AUR zu vermeiden.

Nach 2 Jahren wurden chirurgische Eingriffe aufgrund von BPH bei 4,1% in der Placebo-Gruppe und bei 2,2% in der Dutasterid-Gruppe durchgeführt (48% Reduktion des Risikos). Die Differenz ist statistisch signifikant und bedeutet, dass 51 Patienten (95% CI 33-103) zwei Jahre lang behandelt werden müssen, um einen chirurgischen Eingriff zu vermeiden.

Haarverteilung

Die Auswirkung von Dutasterid auf die Haarverteilung wurde während der Phase-III-Studien nicht formell untersucht, jedoch können 5-Alpha-Reduktasehemmer den Haarausfall reduzieren und können Haarwuchs bei Patienten mit männlicher Glatzenbildung (männliche Alopecia androgenetica) fördern.

Schilddrüsenfunktion

Die Schilddrüsenfunktion wurde in einer 1-Jahres-Studie an gesunden Männern untersucht. Die Werte von freiem Thyroxin waren während der Behandlung mit Dutasterid stabil, allerdings wurde ein leichter Anstieg des TSH-Wertes (um 0,4 µIU/ml) im Vergleich zu Placebo nach einem Behandlungsjahr beobachtet. Jedoch, da die TSH-Werte variierten, blieben die mittleren TSH-Werte (1,4 bis 1,9 µIU/ml) im Bereich des Normalen (0,5 bis 5/6 µIU/ml), die Spiegel freien Thyroxins waren im Bereich der normalen Schwankungen stabil und ähnlich bei Placebo- und bei Dutasterid-Behandlung. Die Änderungen an TSH wurden als klinisch nicht signifikant erachtet. Klinische Studien gaben keinen Hinweis, dass Dutasterid die Schilddrüsenfunktion ungünstig beeinflusst.

Neoplasien der Brust

In klinischen 2-Jahres-Studien, die 3.374 Patientenjahre Anwendung von Dutasterid darstellen, und zur Zeit der Zulassung in einer 2-Jahres-Open-Label-Studie, wurden zwei Fälle von Brustkrebs bei Patienten, die Dutasterid erhielten, und ein Fall von Brustkrebs in der Placebo-Gruppe berichtet. In den vierjährigen klinischen Studien CombAT und REDUCE, die 17.489 Patientenjahre der Exposition gegenüber Dutasterid und 5.027 Patientenjahre der Exposition gegenüber der Kombination aus Dutasterid und Tamsulosin liefern, wurde über keinen Fall von Brustkrebs innerhalb aller Behandlungsgruppen berichtet.

Derzeit ist es nicht klar, ob es einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Brustkrebs beim Mann und der Langzeitanwendung von Dutasterid gibt.

Auswirkungen auf die männliche Fertilität

Die Auswirkungen von Dutasterid 0,5 mg/Tag auf die Eigenschaften der Spermien bei gesunden Freiwilligen im Alter von 18 bis 52 (n = 27 Dutasterid, n = 23 Placebo) während 52 Behandlungswochen und einer folgenden 24-wöchigen Beobachtungsperiode wurden evaluiert. Nach 52 Wochen betrug die durchschnittliche prozentuelle Verringerung in der Dutasterid-Gruppe gegenüber dem Ausgangswert bei der Spermienanzahl 23%, beim Spermavolumen 26% und bei der Spermienbeweglichkeit 18%, nach Anpassung an die Änderungen vom Ausgangswert in der Placebo-Gruppe. Spermienkonzentration und Spermienmorphologie blieben unbeeinflusst.

Nach einer folgenden 24-wöchigen Beobachtungsperiode war die mittlere Spermienzahl in der Dutasterid-Gruppe um 23% gegenüber dem Ausgangswert reduziert. Die mittleren Werte für alle Parameter lagen zu allen Zeitpunkten innerhalb des Normalbereichs und erfüllten nicht die vordefinierten Kriterien für eine klinisch signifikante Änderung (30%). Zwei Probanden in der Dutasterid-Gruppe hatten eine Verminderung der Spermienzahl von mehr als 90% gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen mit einer teilweisen Erholung in der folgenden 24-wöchigen Beobachtungsperiode. Die Möglichkeit einer verminderten männlichen Fertilität 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) oder die Kombination von Dutasterid 0,5 mg plus Tamsulosin 0,4 mg (n = 1.610) wurde bei männlichen Probanden mit mittleren bis schweren Symptomen benigner Prostata-Hyperplasie mit einem Prostatavolumen von ≥ 30 ml und einem PSA-Wert zwischen 1,5 und 10 ng/ml in einer multizentrischen, multinationalen, randomisierten doppelblinden Parallelgruppenstudie (die CombAT-Studie) evaluiert. Ungefähr 53% der Probanden hatten eine vorhergehende Exposition gegenüber 5-Alpha-Reduktasehemmern oder einer Alpha-Blocker-Behandlung. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt während der ersten 2 Behandlungsjahre war die Änderungen des Internationalen Prostata Symptom Scores (IPSS), ein Fragebogen mit 8 Punkten basierend auf dem AUA-SI mit einer zusätzlichen Frage zur Lebensqualität. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte nach 2 Behandlungsjahren beinhalteten die maximale Harnflussrate (Q_{max}) und das Prostatavolumen.

Die Kombinationstherapie erreichte Signifikanz hinsichtlich des IPSS ab dem 3. Monat verglichen zur Dutasterid-Monotherapie und ab dem 9. Monat verglichen zur Tamsulosin-Monotherapie. Für Q_{max} erreichte die Kombinationstherapie Signifikanz ab dem 6. Monat verglichen zur Dutasterid- und Tamsulosin-Monotherapie.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt nach 4 Behandlungsjahren war die Zeit des ersten Auftretens von AUR oder eines BPH-bedingten chirurgischen Eingriffes. Die Kombinationstherapie verringerte verglichen mit der Tamsulosin-Monotherapie statistisch signifikant das Risiko eines AUR oder eines BPH-bedingten chirurgischen Eingriffes (65,8% Risikoreduktion $p < 0,001$ [95% CI 54,7% bis 74,1%]) nach 4 Behandlungsjahren. Das Auftreten von AUR oder eines BPH-bedingten chirurgischen Eingriffes im Jahr 4 lag bei 4,2% für die Kombinationstherapie und bei 11,9% für Tamsulosin ($p < 0,001$). Verglichen mit der Dutasterid-Monotherapie senkte die Kombinationstherapie das Risiko von AUR oder eines BPH-bedingten chirurgischen Eingriffes um 19,6% ($p = 0,18$ [95% CI -10,9% bis 41,7%]). Das Auftreten von AUR oder eines BPH-bedingten chirurgischen Eingriffes im Jahr 4 lag bei 4,2% für die Kombinationstherapie und bei 5,2% für Dutasterid.

Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte nach 4 Behandlungsjahren inkludierten die Zeit zur klinischen Progression (definiert als die Kombination aus IPSS-Verschlechterung um ≥ 4 Punkte, BPH-bedingtes Auftreten von AUR, Inkontinenz, Harnwegsinfekt (HWI) und

Niereninsuffizienz), Änderung des Internationalen Prostata Symptom Scores (IPSS), maximalen Harnflussrate (Q_{max}) und des Prostataavolumen. Die Ergebnisse nach 4 Behandlungsjahren sind:

Parameter	Zeitpunkt	Kombination	Dutasterid	Tamsulosin
AUR oder BPH bedingter chirurgischer Eingriff (%)	Häufigkeit Monat 48	4,2	5,2	11,9 ^a
Klinische Progression* (%)	Monat 48	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a
IPSS (Einheiten)	[Baseline] Monat 48 (Änderung im Vergleich zur Baseline)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^b	[16,4] -3,8 ^a
Q_{max} (ml/sec)	[Baseline] Monat 48 (Änderung im Vergleich zur Baseline)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a
Prostataavolumen (ml)	[Baseline] Monat 48 (% Änderung im Vergleich zur Baseline)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
Volumen der Übergangszone der Prostata (ml) [#]	[Baseline] Monat 48 (% Änderung im Vergleich zur Baseline)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
BPH Impact Index (BII) (Einheit)	[Baseline] Monat 48 (Änderung im Vergleich zur Baseline)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a
IPSS Frage 8 (auf BPH-bezogener Gesundheitsstatus) (Einheiten)	[Baseline] Monat 48 (Änderung im Vergleich zur Baseline)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

Basislinienwerte sind Mittelwerte und Änderungen von der Basislinie sind bezogen auf die mittleren Änderungen

* Klinische Progression wurde definiert als Kombination aus IPSS-Verschlechterung um ≥ 4 Punkte, BPH-bedingtes Auftreten von AUR, Inkontinenz, HWI und Niereninsuffizienz.

bei ausgesuchten Studienteilnehmern bestimmt (13% der randomisierten Patienten)

^a Kombination erreicht Signifikanz ($p < 0,001$) vs. Tamsulosin ab dem 48. Monat

^b Kombination erreicht Signifikanz ($p \leq 0,006$) vs. Dutasterid ab dem 48. Monat

Herzversagen

In einer 4-jährigen BPH-Studie über Dutasterid in Kombination mit Tamsulosin an 4.844 Männern (CombAT-Studie), war die Inzidenz von Herzversagen (zusammengesetzter Terminus) in der Kombinationsgruppe (14/1.610; 0,9%) höher als in beiden Monotherapiegruppen: Dutasterid (4/1.623; 0,2%) und Tamsulosin (10/1.611; 0,6%).

In einer separaten 4-jährigen Studie (REDUCE-Studie) an 8.231 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 im Alter von 50 bis 60 Jahren oder zwischen 3 ng/ml und 10,0 ng/ml für Männer älter als 60 Jahre, war die Inzidenz von Herzversagen (zusammengesetzter Terminus) bei Männern, die täglich 0,5 mg Dutasterid einnahmen (30/4.105; 0,7%), verglichen mit der Placebo-Gruppe (16/4.126; 0,4%), erhöht.

Eine Post-hoc-Analyse dieser Studie zeigte eine höhere Inzidenz von Herzversagen (zusammengesetzter Terminus) bei Männern, die Dutasterid und einen Alpha-Blocker gleichzeitig einnahmen (12/1.152; 1,0%) verglichen mit Männern, die Dutasterid und keinen Alpha-Blocker (18/2.953; 0,6%), Placebo und einen Alpha-Blocker (1/1.399; < 0,1%) oder Placebo und keinen Alpha-Blocker (15/2.727; 0,6%) einnahmen (siehe Abschnitt 4.4).

Prostatakarzinom und höhergradige Tumore

In einer 4-jährigen Studie (REDUCE-Studie) mit Placebo gegenüber Dutasterid an 8.231 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 im Alter von 50 bis 60 Jahren oder zwischen 3 ng/ml und 10,0 ng/ml für Männer älter als 60 Jahre, standen von 6.706 Patienten Prostata-Nadelbiopsien (in erster Linie im Studienprotokoll vorgesehen) zur Gleason-Score-Bestimmung zur Verfügung. Bei 1.517 Patienten wurde in dieser Studie ein Prostatakarzinom diagnostiziert. In beiden Behandlungsgruppen wurde die Mehrheit der im Biopsiematerial detektierbaren Prostatakarzinome als geringgradig (Gleason-Score 5 bis 6; 70%) diagnostiziert.

Es gab eine höhere Inzidenz von Gleason-Score 8 bis 10 Prostatakarzinomen in der Dutasterid-Gruppe (n = 29; 0,9%) verglichen mit der Placebo-Gruppe (n = 19; 0,6%) (p = 0,15). In den Jahren 1 bis 2 war die Zahl der Patienten mit Gleason-Score 8 bis 10 Karzinomen in der Dutasterid-Gruppe (n = 17; 0,5%) und der Placebo-Gruppe (n = 18; 0,5%) vergleichbar. In den Jahren 3 bis 4 wurden mehr Gleason-Score 8 bis 10 Karzinome in der Dutasterid-Gruppe (n = 12; 0,5%) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (n = 1; < 0,1%) (p = 0,0035) diagnostiziert. Es sind keine Daten verfügbar über die Wirkung von Dutasterid bei Männern mit Prostatakarzinomrisiko über die 4 Jahre hinaus. Der Prozentsatz der mit einem Gleason-Score 8 bis 10 Karzinom diagnostizierten Patienten war über die Studienzeitperioden (Jahre 1 bis 2 und Jahre 3 bis 4) in der Dutasterid-Gruppe gleichbleibend (0,5% in jeder Zeitperiode), während in der Placebo-Gruppe der Prozentsatz der mit Gleason-Score 8 bis 10 Karzinom diagnostizierten Patienten in den Jahren 3 bis 4 (< 0,1%) niedriger war als in den Jahren 1 bis 2 (0,5%) (siehe Abschnitt 4.4). Es gab keinen Unterschied in der Inzidenz von Gleason-Score 7 bis 10 Karzinomen (p = 0,81).

In einer 4-jährigen BPH Studie (CombAT), in deren Studienprotokoll keine Biopsien vorgesehen waren, wurden alle Prostatakarzinome aufgrund diagnostischer („for-cause“) Biopsien diagnostiziert. Die Rate der Gleason-Score 8 bis 10 Karzinome war 0,5% unter Dutasterid (n = 8), 0,7% unter Tamsulosin (n = 11) und 0,3% unter der Kombinationstherapie (n = 5).

Der Zusammenhang zwischen Dutasterid und höhergradigem Prostatakarzinom ist unklar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der oralen Verabreichung einer einzelnen Dosis von 0,5 mg Dutasterid beträgt die Dauer bis zum Erreichen der Serum-Spitzenkonzentrationen von Dutasterid 1 bis 3 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ca. 60%. Die Bioverfügbarkeit von Dutasterid wird durch Nahrungsmittel nicht beeinträchtigt.

Verteilung

Dutasterid verfügt über ein großes Verteilungsvolumen (300 bis 500 l) und ist stark an Plasmaproteine gebunden (> 99,5%). Nach täglicher Dosierung erreichen die Serumkonzentrationen von Dutasterid nach einem Monat 65% der Steady-State-Konzentration und nach drei Monaten ca. 90%.

Die Steady-State-Serumkonzentrationen (C_{ss}) von ca. 40 ng/ml werden nach 6 Monaten mit einer Dosierung von 0,5 mg einmal täglich erreicht. Dutasterid geht zu durchschnittlich 11,5% vom Serum in den männlichen Samen über.

Elimination

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

Nach oraler Dosierung von Dutasterid 0,5 mg/Tag bis zum Steady State, werden 1,0% bis 15,4% (Durchschnitt: 5,4%) der verabreichten Dosis als unverändertes Dutasterid über die Faeces ausgeschieden. Der Rest wird über die Faeces in der Form von 4 Metaboliten, von denen jeder 39%, 21%, 7% und 7% von wirkstoffbezogenem Material enthält, und 6 kleineren Metaboliten (jeder weniger als 5%) ausgeschieden. Im menschlichen Harn werden nur Spuren von unverändertem Dutasterid (weniger als 0,1% der Dosis) nachgewiesen.

Die Elimination von Dutasterid ist dosisabhängig und der Vorgang scheint durch zwei parallele Eliminationswege beschrieben zu sein: einer saturierbar bei klinisch relevanten Konzentrationen und der andere nicht saturierbar.

Bei geringen Serumkonzentrationen (weniger als 3 ng/ml) erfolgt eine rasche Clearance von Dutasterid, sowohl durch den konzentrationsabhängigen als auch durch den konzentrationsunabhängigen Eliminationsweg. Einzelne Dosen von 5 mg oder weniger ergaben Hinweise auf eine rasche Clearance und eine kurze Halbwertszeit von 3 bis 9 Tagen.

In therapeutischen Konzentrationen dominiert nach wiederholter Dosierung von 0,5 mg/Tag der langsamere, lineare Eliminationsweg und die Halbwertszeit beträgt ca. 3 bis 5 Wochen.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Dutasterid wurde nach Verabreichung einer Einzeldosis von 5 mg Dutasterid bei 36 gesunden Probanden zwischen 24 und 87 Jahren untersucht. Es konnte kein signifikanter Einfluss des Lebensalters bezüglich der Exposition von Dutasterid festgestellt werden, jedoch war die Halbwertszeit bei Männern unter 50 Jahren kürzer. Die Halbwertszeit war im Vergleich der Altersgruppe der 50- bis 69-Jährigen zu jener der über 70-Jährigen statistisch nicht verschieden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Auswirkungen einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Dutasterid wurden nicht untersucht. Allerdings wird weniger als 0,1% einer Steady-State-Dosis von 0,5 mg Dutasterid im menschlichen Harn wiedergefunden, daher wird bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine klinisch relevante Erhöhung der Dutasterid-Plasmakonzentrationen erwartet (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Auswirkungen einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Dutasterid wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3). Da Dutasterid hauptsächlich durch den Metabolismus eliminiert wird, ist zu erwarten, dass bei diesen Patienten die Plasmawerte erhöht und die Halbwertszeit von Dutasterid verlängert ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aktuelle Studien zur allgemeinen Toxizität, Genotoxizität und Karzinogenität zeigten kein spezielles Risiko für den Menschen.

Reproduktionsstudien bei männlichen Ratten zeigten ein verringertes Gewicht der Prostata und der Samenbläschen, ebenso wurde eine verringerte Sekretion der akzessorischen

Geschlechtsdrüsen und eine Verringerung der Fertilitätsindizes (bedingt durch die pharmakologische Wirkung von Dutasterid) beobachtet. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist unbekannt.

Wie bei anderen 5-Alpha-Reduktasehemmern wurde eine Feminisierung männlicher Föten bei Ratten und Kaninchen beobachtet, wenn Dutasterid während der Gestation verabreicht wurde. Dutasterid wurde im Blut weiblicher Ratten nach der Paarung mit Dutasterid-behandelten Männchen gefunden. Wurde Dutasterid trächtigen Primaten verabreicht, konnte keine Feminisierung der männlichen Föten beobachtet werden bei Blutbelastungen in hinreichendem Überschuss zu den wahrscheinlich im menschlichen Samen auftretenden Mengen. Es ist unwahrscheinlich, dass ein männlicher Fötus Schaden durch den Transfer von Dutasterid über den Samen nimmt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Butylhydroxytoluol (E 321)

Glycerolmonocaprylocaprat (Typ 1)

Kapselhülle

Gelatine

Glycerol

Titandioxid (E 171)

Eisenoxid gelb (E 172)

Sonstige Bestandteile

Mittelkettige Triglyceride

Lecithin (kann Sojaöl enthalten) (E 322)

Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer, opake PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen mit 10, 30, 40, 50, 60, 80, 90, 100 oder 120 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dutasterid wird von der Haut resorbiert, daher muss der Kontakt mit undichten Kapseln vermieden werden. Wenn es zum Kontakt mit undichten Kapseln kommt, muss die betroffene Stelle sofort mit Seife und Wasser gewaschen werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 137317

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. Dezember 2016

10. STAND DER INFORMATION

09/2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.