

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aglandin comp. 0,5 mg/0,4 mg-Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 0,5 mg Dutasterid und 0,4 mg Tamsulosinhydrochlorid (entspricht 0,367 mg Tamsulosin).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Kapsel enthält 299,46 mg Propylenglycolmonocaprylat und Spuren von Lecithin (kann Sojaöl enthalten).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Aglandin comp. sind längliche Hartkapseln (Nummer 0) mit braunem Körper und orangefarbener Kappe mit dem Aufdruck „C001“ in schwarzer Tinte.

Jede Hartkapsel enthält eine Dutasterid-Gelatine-Weichkapsel und Tamsulosin-Pellets mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Die Behandlung ist indiziert bei erwachsenen Patienten, denen Tamsulosin und Dutasterid bereits gleichzeitig und auf gleichbleibendem Dosierungsniveau gegeben wird, um die mittelschweren bis schweren Symptome der benignen Prostatahyperplasie (BPH) angemessen zu kontrollieren.

Reduzierung des Risikos von akutem Harnverhalt (AUR) sowie chirurgischem Eingriff bei Patienten mit moderaten bis schweren Symptomen der BPH.

Informationen zur Wirkungsweise der Behandlung und zu den in klinischen Studien untersuchten Patientenpopulationen entnehmen Sie bitte Abschnitt 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene Männer (einschließlich ältere Patienten)

Die empfohlene Dosis von Aglandin comp. ist eine Kapsel (0,5 mg/0,4 mg) täglich.

Aglandin comp. wird verwendet um eine bestehende Dual-Therapie (Dutasterid und Tamsulosinhydrochlorid) zu ersetzen und die Behandlung zu vereinfachen.

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Auswirkung einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Dutasterid

wurde nicht untersucht. Es wird keine Notwendigkeit einer Dosisanpassung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erwartet (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Auswirkung einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Dutasterid wurde nicht untersucht, daher ist bei Patienten mit milder bis moderater Leberfunktionsstörung Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2). Keine Dosisanpassung von Tamsulosin ist bei Patienten mit milder bis moderater Leberfunktionsstörung angezeigt. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die Anwendung von Aglandin comp. kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Indikation für die Anwendung von Aglandin comp. bei Kindern. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dutasterid und Tamsulosin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht nachgewiesen. Aktuell verfügbare Daten sind in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Patienten sind anzuweisen, die Kapseln ungefähr 30 Minuten nach der jeweils gleichen Tagesmahlzeit einzunehmen. Die Kapseln werden als Ganzes geschluckt und nicht gekaut oder geöffnet, da dies die veränderte Wirkstofffreisetzung von Tamsulosin stört.

Direkter Kontakt mit dem Inhalt der Dutasterid Weichkapsel, die in der Hartkapsel-Schale enthalten ist, kann zu einer Irritation der Mund- und Rachenschleimhaut führen.

4.3 Gegenanzeigen

Aglandin comp. ist kontraindiziert bei:

- Frauen, Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.6).
- Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Dutasterid, andere 5- α -Reduktasehemmer, Tamsulosin (einschließlich Tamsulosin-induziertes Angioödem), Soja, Erdnüsse oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit orthostatischer Hypotonie in der Anamnese
- Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Prostatakarzinom und höhergradige Tumore

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 Spiegeln von 2,5 bis 10 ng/ml und einer negativen Prostata-Biopsie 6 Monate vor Aufnahme in die Studie) im Vergleich zu Placebo. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die Inzidenz für Gleason 8-10 Prostatakarzinome bei Männern unter Therapie mit Dutasterid höher war (n=29, 0,9%) als unter Placebo (n=19, 0,6%). Der Zusammenhang zwischen Dutasterid und Gleason 8-10 Prostatakarzinomen ist unklar. Daher müssen Männer, die Aglandin comp. einnehmen, regelmäßig hinsichtlich eines Prostatakarzinoms kontrolliert werden (siehe Abschnitt 5.1).

Auswirkungen auf die Erkennung von Prostataspezifischem Antigen (PSA) und Prostatakrebs

Bevor die Therapie mit Aglandin comp. begonnen wird, sollen die Patienten auf Prostatakarzinom oder weitere Erkrankungen untersucht werden, die dieselben Symptome hervorrufen können wie die benigne Prostatahyperplasie. Digitale Rektaluntersuchungen und – wenn erforderlich – eine Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) sollen vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Therapie durchgeführt werden.

Serum-Prostata-spezifisches Antigen (PSA) Konzentration ist eine wichtige Komponente bei der Detektion des Prostatakarzinoms. Nach 6 Behandlungsmonaten bewirkt Aglandin comp. eine Senkung des mittleren Serum-PSA Spiegels um ungefähr 50%.

Bei Patienten, die Aglandin comp. erhalten, muss nach 6 Monaten Behandlung mit Aglandin comp. ein neuer PSA-Ausgangswert ermittelt werden. Es wird empfohlen, die PSA-Werte danach regelmäßig zu kontrollieren. Ein bestätigter Anstieg vom niedrigsten PSA-Wert während der Therapie mit Aglandin comp. kann ein Hinweis auf das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms (vor Allem hochgradige Karzinome) oder die fehlende Compliance mit der Aglandin comp.-Therapie sein und muss sorgfältig überprüft werden, auch wenn diese Werte noch innerhalb des Normalbereichs für Männer liegen, die keine 5 α -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 Behandlung mit Aglandin comp. die Anwendung des PSA-Tests als Hilfsmittel zur Diagnose eines Prostatakarzinoms nicht (siehe Abschnitt 5.1).

Die Gesamt-PSA-Werte im Serum kehren innerhalb von 6 Monaten Nach Beendigung der Behandlung zum Ausgangswert zurück. Das Verhältnis freies PSA / Gesamt-PSA bleibt auch unter dem Einfluss von Aglandin comp. unverändert. Wenn Kliniker bei Männern unter einer Aglandin comp. -Behandlung den Prozentsatz an freiem PSA als Hilfe zur Diagnostik eines Prostatakarzinoms heranziehen, scheint keine Anpassung der Werte notwendig.

Herzversagen

In zwei klinischen 4-Jahres Studien war die Inzidenz von Herzversagen (ein Sammelbegriff von berichteten Ereignissen für vorrangig Herzversagen und kongestives Herzversagen) bei Patienten unter der Kombination von Dutasterid und einem α -1-Adrenozeptorantagonist, in erster Linie Tamsulosin, geringfügig höher als bei Patienten, die diese Kombination nicht einnahmen. Allerdings war die Inzidenz von Herzversagen in diesen Studien in allen aktiv behandelten Gruppen im Vergleich zur Placebogruppe geringer und andere verfügbare Daten für Dutasterid oder α -1-Adrenozeptorantagonisten unterstützen keinen Schluss auf erhöhte kardiovaskuläre Risiken (siehe Abschnitt 5.1).

Neoplasie der Brust

Es gab seltene Berichte von Brustkrebs bei Männern, welche Dutasterid in klinischen Studien und nach der Markteinführung einnahmen. Epidemiologische Studien zeigten allerdings keinen Anstieg des Risikos für Brustkrebs bei Männern bei der Anwendung von 5- α -Reduktase-Hemmern (siehe Abschnitt 5.1). Ärzte müssen ihre Patienten dazu anhalten, Veränderungen ihres Brustgewebes, wie Knoten oder Absonderungen aus der Brustwarze, sofort zu melden.

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, muss die betroffene Stelle sofort mit Seife und Wasser gewaschen werden.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine Studien zu Aglandin comp. bei Patienten mit Lebererkrankungen durchgeführt. Daher muss die Anwendung von Aglandin comp. bei Patienten mit milder bis moderater ausgeprägter Lebererkrankung mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2, 4.3 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Die Behandlung von Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance <10 ml/min) muss mit Vorsicht erfolgen, da für diese Patientengruppe keine Erfahrungen vorliegen.

Hypotonie

Wie bei anderen α -1-Adrenozeptor-Antagonisten kann es in Einzelfällen während der Behandlung mit Tamsulosin zu einer Blutdrucksenkung kommen, die in seltenen Fällen zu einer Synkope führen kann. Bei den ersten Anzeichen einer orthostatischen Hypotonie (Schwindel, Schwäche) soll sich der Patient daher setzen oder flach hinlegen, bis die Symptome der Hypotonie abgeklungen sind.

Intraoperatives Floppy Iris Syndrom

Bei der Durchführung von Katarakt- sowie Glaukom-Operationen wurde bei einigen Patienten, die eine Therapie mit Tamsulosin erhielten, das Auftreten eines „Intraoperative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS, eine Variante des „Small Pupil Syndrome“) beobachtet. Meist wurden die Patienten zu diesem Zeitpunkt aktuell mit Tamsulosinhydrochlorid behandelt, in einigen Fällen jedoch war diese Therapie bereits präoperativ beendet worden. Das IFIS kann das Risiko von Augenkomplikationen während und nach der Operation erhöhen.

Ein Therapiebeginn mit Tamsulosinhydrochlorid wird für Patienten, die eine Katarakt- oder Glaukom-Operation geplant haben, nicht empfohlen. Im Zuge der Operationsvorbereitung müssen der operierende Ophthalmologe oder das Operationsteam überprüfen, ob Patienten, die für eine Katarakt- oder Glaukom-Operation vorgesehen sind, mit Tamsulosin behandelt werden oder wurden, und gegebenenfalls sicherstellen, dass die notwendigen Vorbereitungen getroffen werden, um ein während der Operation auftretendes IFIS beherrschen zu können.

In einzelnen Berichten wurde das Absetzen der Tamsulosinhydrochlorid-Therapie 1-2 Wochen vor der Katarakt- oder Glaukom-Operation als hilfreich erachtet, jedoch liegen zum Nutzen einer Therapieunterbrechung keine Untersuchungen vor. Das IFIS wurde auch bei Patienten beobachtet, die Tamsulosin länger als 1-2 Wochen vor der Operation abgesetzt hatten.

CYP3A4 und CYP2D6 Hemmer

Tamsulosinhydrochlorid soll bei Patienten mit Phänotyp des langsamen CYP2D6 Metabolismus nicht in Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden. Tamsulosinhydrochlorid soll mit Vorsicht in Kombination mit starken und mäßigen CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

Aglandin comp. enthält Propylenglycol (E 1520)

Dieses Arzneimittel enthält 299,46 mg Propylenglycolmonocaprylat pro Kapsel.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die folgenden Informationen sind zu den Einzelkomponenten verfügbar.

Dutasterid

Informationen über die Senkung des Serum PSA Spiegels während der Dutasteridbehandlung und Anleitungen zur Detektion des Prostatakarzinoms entnehmen Sie bitte Abschnitt 4.4.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Dutasterid Pharmakokinetik
Gemeinsame Anwendung mit CYP3A4 und / oder P-Glycoprotein-Inhibitoren:

Dutasterid wird überwiegend über den Stoffwechsel eliminiert. *In-vitro*-Studien zeigen, dass dieser Metabolismus durch CYP3A4 und CYP3A5 katalysiert wird. Es wurden keine formalen Wechselwirkungsstudien mit potenten CYP3A4-Inhibitoren durchgeführt. In einer pharmakokinetischen Populationsstudie waren jedoch die Dutasterid-Serumkonzentrationen bei einer kleinen Anzahl von Patienten, die gleichzeitig mit Verapamil oder Diltiazem (moderate CYP3A4-Inhibitoren und P-Glykoprotein-Inhibitoren) behandelt wurden, im Durchschnitt 1,6- bis 1,8-mal höher als bei anderen Patienten.

Eine Langzeitkombination von Dutasterid mit Arzneimitteln, die potente Inhibitoren des Enzyms CYP3A4 sind (z.B. Ritonavir, Indinavir, Nefazodon, Itraconazol, Ketoconazol oral verabreicht), kann die Serumkonzentrationen von Dutasterid erhöhen. Eine weitere Hemmung der 5- α -Reduktase bei erhöhter Dutasterid-Exposition ist nicht wahrscheinlich. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann jedoch eine Reduktion der Häufigkeit der Dutasteriddosierung in Betracht gezogen werden.

Es ist zu beachten, dass sich im Fall einer Enzymhemmung die ohnehin lange Halbwertszeit weiter verlängern kann, und es dadurch bei gleichzeitiger Gabe eines CYP3A4-Inhibitors mehr als 6 Monate bis zur Erreichung eines neuen Steady-State dauern kann.

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

Wirkungen von Dutasterid auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

In einer kleinen zweiwöchigen Studie (n = 24) an gesunden Männern zeigte Dutasterid (0,5 mg täglich) keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Tamsulosin oder Terazosin. Es gab auch keine Anzeichen für pharmakodynamische Wechselwirkungen in dieser Studie.

Dutasterid hat keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Warfarin oder Digoxin. Das deutet darauf hin, dass Dutasterid weder CYP2C9 noch den P-Glykoprotein-Transporter inhibiert oder induziert. *In vitro* Wechselwirkungsstudien zeigen, dass Dutasterid die Enzyme CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP3A4 nicht hemmt.

Tamsulosin

Die gleichzeitige Anwendung anderer α 1-Adrenozeptor-Antagonisten kann unter Umständen eine Blutdrucksenkung bewirken.

Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosinhydrochlorid mit starken CYP3A4-Inhibitoren kann zu einer gesteigerten Exposition von Tamsulosinhydrochlorid führen. Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (einem bekannten starken CYP3A4-Inhibitor) resultierte in einer Erhöhung der AUC und C_{max} um den Faktor 2,8 bzw. 2,2.

Tamsulosinhydrochlorid soll bei Patienten mit Phänotyp des langsamen CYP2D6 Metabolismus nicht in Kombination mit starken CYP3A4- Inhibitoren gegeben werden.

Tamsulosinhydrochlorid soll mit Vorsicht in Kombination mit starken und mäßigen CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosinhydrochlorid mit Paroxetin, einem starken CYP2D6 Inhibitor führte zu einer um den Faktor 1,3 bzw. 1,6 erhöhten C_{max} und AUC, diese Erhöhungen werden jedoch nicht als klinisch relevant erachtet.

Bei gleichzeitiger Gabe von Tamsulosin mit Atenolol, Enalapril oder Theophyllin wurden keine Wechselwirkungen beobachtet. Die gleichzeitige Einnahme von Cimetidin führte zu einem Anstieg, die Einnahme von Furosemid zu einem Abfall der Tamsulosin-Plasmaspiegel. Da

diese Veränderungen der Tamsulosin-Spiegel im Normbereich bleiben, ist keine Änderung der Dosierung erforderlich.

Der frei verfügbare Anteil von Tamsulosin im humanen Plasma wird *in vitro* weder durch Diazepam noch durch Propranolol, Trichlormethiazid, Chlormadinon, Amitriptylin, Diclofenac, Glibenclamid, Simvastatin oder Warfarin verändert. Tamsulosin verändert den frei verfügbaren Anteil von Diazepam, Propranolol, Trichlormethiazid und Chlormadinon nicht.

Diclofenac und Warfarin können jedoch die Eliminationsrate von Tamsulosin erhöhen.

In einer kleinen (n=24) Studie an gesunden chinesischen Männern zeigte Tamsulosin (0,2 mg täglich) keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Dutasterid. Es gab keine sichtbaren Veränderungen der AUC und C_{max} von Dutasterid in der Gegenwart oder der Abwesenheit von Tamsulosin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Aglandin comp. ist bei Frauen kontraindiziert. Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Auswirkung von Aglandin comp. auf die Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität durchgeführt. Die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf verfügbare Informationen aus Studien mit den Einzelkomponenten (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Wie andere 5- α -Reduktasehemmer hemmt Dutasterid die Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron und kann, wenn es an Frauen, die mit einem männlichen Fötus schwanger sind, verabreicht wird, die Entwicklung der äußeren Genitalien des Fötus hemmen (siehe Abschnitt 4.4). Kleine Mengen Dutasterid wurden im Samen von Patienten unter Dutasterid entdeckt. Es ist nicht bekannt, ob die Entwicklung eines männlichen Fötus nachteilig beeinflusst wird, wenn seine Mutter dem Samen eines Patienten unter Dutasterid ausgesetzt ist (das Risiko ist während der ersten 16 Schwangerschaftswochen am Größten).

Wie bei allen 5- α -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.

Fertilität

Es wurde berichtet, dass Dutasterid die Spermaeigenschaften (Reduktion der Spermienzahl, des Spernavolumens und der Spermienbeweglichkeit) bei gesunden Männern beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.1). Die Möglichkeit einer reduzierten männlichen Fertilität kann nicht ausgeschlossen werden.

In Kurz- und Langzeitstudien mit Tamsulosin wurden Ejakulationsstörungen beobachtet. Fälle von Ejakulationsstörungen, retrograder Ejakulation und Ejakulationsversagen wurden nach Markteinführung gemeldet.

Die Wirkung von Tamsulosinhydrochlorid auf die Spermienzahl oder Spermienfunktion wurde nicht untersucht.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Tamsulosin auf die Verkehrstüchtigkeit

und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es wird nicht erwartet, dass die Behandlung mit Dutasterid die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

Jedoch sollen die Patienten informiert sein, dass während der Therapie mit Tamsulosin Schwindel auftreten kann.

4.8 Nebenwirkungen

Dutasterid in Kombination mit dem α -Blocker Tamsulosin:

Daten aus der 4-jährigen CombAT Studie, in der Dutasterid 0,5 mg (n = 1.623) und Tamsulosin 0,4 mg (n = 1.611) einmal täglich allein und in Kombination (n = 1.610) verglichen wurden, zeigten, dass die Häufigkeit aller vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt beurteilten unerwünschten Ereignisse während des ersten, zweiten, dritten und vierten Behandlungsjahres für die Dutasterid/Tamsulosin-Kombinationstherapie 22%, 6%, 4% und 2%, für die Dutasterid-Monotherapie 15%, 6%, 3% und 2% und für die Tamsulosin-Monotherapie 13%, 5%, 2% und 2% betrug.

Die größere Häufigkeit von Nebenwirkungen im ersten Behandlungsjahr in der Gruppe der Kombinationstherapie beruhte auf einer größeren Häufigkeit von reproduktiven Funktionsstörungen, besonders Ejakulationsstörungen, die in dieser Gruppe beobachtet wurden.

Die folgenden vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt beurteilten Nebenwirkungen wurden in der CombAT Studie mit einer Häufigkeit von mehr als oder genau 1% für das erste Behandlungsjahr berichtet; die Häufigkeit dieser Ereignisse während der vier Behandlungsjahre ist in der nebenstehenden Tabelle dargestellt.

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit während des Behandlungszeitraums			
	Kombination ^a (n) Dutasterid Tamsulosin	Jahr 1 (n=1.610) (n=1.623) (n=1.611)	Jahr 2 (n=1.428) (n=1.464) (n=1.468)	Jahr 3 (n=1.283) (n=1.325) (n=1.281)	Jahr 4 (n=1.200) (n=1.200) (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%
Herzerkrankungen	Tamsulosin	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
	Herzversagen (zusammen-gesetzter Terminus ^b)				
	Kombination ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Dutasterid	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Tamsulosin	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
	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%
	Brusterkrankungen ^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 = 0,5 mg Dutasterid einmal täglich plus 0,4 mg Tamsulosin einmal täglich.

^b Herzversagen als Überbegriff für kongestives Herzversagen, Herzversagen, links-ventrikuläre Insuffizienz, akutes Herzversagen, kardiogener Schock, akute links-ventrikuläre Insuffizienz, rechts-ventrikuläre Insuffizienz, akute rechts-ventrikuläre Insuffizienz, ventrikuläre Insuffizienz, kardiopulmonale Insuffizienz, kongestive Kardiomyopathie.

^c Diese Nebenwirkungen bei Erkrankungen der Geschlechtsorgane werden mit der Dutasterid-Therapie (sowohl bei Monotherapie als auch Kombinationstherapie mit Tamsulosin) in Verbindung gebracht. Diese Nebenwirkungen können trotz Therapieabbruch andauern, wobei die Funktion von Dutasterid betreffend die Persistenz der Nebenwirkungen nicht bekannt ist.

^d Einschließlich Spannungsgefühl in der Brust und Vergrößerung der Brust. Darüber hinaus basieren die unerwünschten Wirkungen einzelner Komponenten auf öffentlich verfügbaren Informationen. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse kann bei Anwendung der Kombinationstherapie zunehmen.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die in klinischen Studien ermittelt wurde:

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. Innerhalb jeder Systemorganklassen-Gruppierung werden unerwünschte Wirkungen in der Reihenfolge abnehmender Schwere dargestellt.

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Dutasterid ^a	Tamsulosin ^b
Erkrankungen des Nervensystems	Synkope	-	Selten
	Schwindel	-	häufig
	Kopfschmerzen	-	gelegentlich
Herzerkrankungen	Herzversagen (zusammengesetzter Terminus ¹)	gelegentlich ^c	-
	Palpitationen	-	gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Orthostatische Hypotonie	-	gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und	Rhinitis	-	gelegentlich

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Verstopfung	-	gelegentlich
	Durchfall	-	gelegentlich
	Übelkeit	-	gelegentlich
	Erbrechen	-	gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Angioödem	-	selten
	Stevens-Johnson-Syndrom	-	sehr selten
	Urtikaria	-	gelegentlich
	Hautausschlag	-	gelegentlich
	Pruritus	-	gelegentlich
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Priapismus	-	sehr selten
	Impotenz ³	häufig	-
	Veränderte (verringerte) Libido ³	häufig	-
	Ejakulationsstörungen ³	häufig	häufig
	Erkrankungen der Brust ²	häufig	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	-	gelegentlich

^aDutasterid: von BPH Monotherapie klinische Studien

^b Tamsulosin: vom EU Core Safety Profile für Tamsulosin.

^c REDUCE Studie (siehe Abschnitt 5.1)

¹ unter dem Begriff „Herzversagen“ werden kongestives Herzversagen, Herzversagen, linksventrikuläre Insuffizienz, akutes Herzversagen, kardiogener Schock, akute linksventrikuläre Insuffizienz, rechtsventrikuläre Insuffizienz, akute rechtsventrikuläre Insuffizienz, ventrikuläre Insuffizienz, kardiopulmonale Insuffizienz und kongestive Kardiomyopathie erfasst.

² einschließlich Vergrößerung und Empfindlichkeit der Brust.

³ Diese Nebenwirkungen bei Erkrankungen der Geschlechtsorgane werden mit der Dutasterid-Therapie (sowohl bei Monotherapie als auch Kombinationstherapie mit Tamsulosin) in Verbindung gebracht. Diese Nebenwirkungen können trotz Therapieabbruch andauern, wobei die Funktion von Dutasterid betreffend die Persistenz der Nebenwirkungen nicht bekannt ist.

Andere Daten:

Die REDUCE Studie zeigte eine höhere Inzidenz von Gleason 8-10 Prostatakarzinomen bei Männern unter Dutasteridtherapie 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).

Daten nach Markteinführung

Die nach weltweiter Markteinführung bestimmten Nebenwirkungshäufigkeiten beziehen sich auf

Spontanberichte. Die tatsächlichen Häufigkeiten sind daher nicht bekannt:

Dutasterid

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: allergische Reaktionen, einschließlich Hautausschlag, Pruritus, Urticaria, örtlich begrenzte Schwellungen und Angioödem.

Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt: Depression

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Alopezie (vor allem Verlust der Körperbehaarung), Hypertrichose

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt: Schmerzen und Schwellung der Hoden

Tamsulosin

Es wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Tamsulosin über Vorhofflimmern, Arrhythmien, Tachykardie, Epistaxis und Dyspnoe sowie über Mundtrockenheit, Erythema multiforme, Dermatitis exfoliativa, Visustrübung und Sehschwäche berichtet. Die Häufigkeit dieser Vorkommnisse und inwieweit Tamsulosin bei deren Entstehung eine Rolle spielt, kann nicht verlässlich ermittelt werden.

Nach Markteinführung wurde ein Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Tamsulosin und einer Pupillenkonstriktion während Katarakt- und Glaukom-Operationen, dem „Intraoperative Floppy Iris Syndrome“ (IFIS) hergestellt (siehe auch 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

Trasengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf verfügbare Informationen über die Einzelkomponenten.

Dutasterid

In Studien an Freiwilligen wurden Einzeldosen bis zu 40 mg Dutasterid pro Tag (das 80-fache der therapeutischen Dosis) über sieben Tage ohne eine relevante Gefährdung der Sicherheit

verabreicht. In klinischen Studien wurden den Patienten 6 Monate lang 5 mg Dosen täglich verabreicht, ohne dass zusätzliche Nebenwirkungen im Vergleich zu einer therapeutischen Dosis von 0,5 mg beobachtet wurden. Es gibt kein spezifisches Antidot für Dutasterid, daher muss bei vermuteter Überdosierung eine geeignete symptomatische und unterstützende Behandlung erfolgen.

Tamsulosin

Symptome

Eine Überdosierung mit Tamsulosinhydrochlorid kann möglicherweise schwere, hypotensive Auswirkungen haben, die bei verschiedenen gradigen Überdosierungen beobachtet wurden.

Therapie

Bei Auftreten einer akuten Hypotonie infolge einer Überdosierung sollen Maßnahmen zur Herz-Kreislauf-Unterstützung ergriffen werden. Blutdruck und Herzfrequenz können durch flache Lagerung des Patienten normalisiert werden. Falls diese Maßnahme nicht ausreicht, können Plasmaexpander und nötigenfalls Vasopressoren angewendet werden. Die Nierenfunktion sollte überwacht und allgemein unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden. Eine Dialyse ist nicht zielführend, da Tamsulosin in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden ist.

Maßnahmen zur Vermeidung der Resorption, wie induziertes Erbrechen, können ergriffen werden. Bei größeren Mengen können Magenspülungen sowie die Gabe von Aktivkohle oder osmotischen Laxanzien wie z.B. Natriumsulfat zur Anwendung kommen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Mittel bei benigner Prostatahyperplasie, Alpha-Adrenozeptor-Antagonisten

ATC-Code: G04CA52

Dutasterid-Tamsulosin ist eine Kombination zweier Arzneimittel: Dutasterid, ein dualer 5- α -Reduktasehemmer (5-ARI) und Tamsulosinhydrochlorid, ein α 1a- und α 1d-Adrenorezeptorantagonist. Diese Arzneimittel besitzen komplementäre Wirkmechanismen zur raschen Verbesserung der Symptome sowie des Harnflusses und zur Reduzierung des Risikos von akutem Harnverhalt (AUR) sowie der Notwendigkeit eines BPH-bedingten chirurgischen Eingriffes.

Dutasterid hemmt beide, Typ 1 und Typ 2, 5-alpha-Reduktase-Isoenzyme, die für die Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron (DHT) verantwortlich sind. DHT ist das Androgen, das primär für das Prostatawachstum und die Entstehung der BPH verantwortlich ist. Tamsulosin hemmt die α 1a und α 1d Adrenorezeptoren im Stroma der glatten Prostatamuskulatur und im Blasen Hals. Ungefähr 75% der α 1-Rezeptoren in der Prostata sind vom α 1a Subtyp. Tamsulosin bindet selektiv und kompetitiv an die postsynaptischen α 1 - Adrenorezeptoren, insbesondere an die Subtypen α 1a und α 1d. Dadurch wird die glatte Muskulatur von Prostata und Urethra entspannt.

Dutasterid in Kombination mit Tamsulosin

Klinische Studien, in denen die Kombinationstherapie mit dem 5- α -Reduktase-Inhibitor Dutasterid und dem α -1-adrenergen Antagonisten Tamsulosin untersucht wurde, zeigten signifikante Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu beiden Arzneimitteln alleine.

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) wurden bei männlichen Probanden mit mittleren bis schweren BPH-Symptomen, mit einem Prostatavolumen von ≥ 30 ml und einem PSA-Wert zwischen 1,5 und 10 ng/ml in einer 4-jährigen, multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie evaluiert. Ungefähr 53% der Probanden waren schon zu einem früheren Zeitpunkt mit 5- α -Reduktasehemmern oder α 1-Adrenozeptorantagonisten behandelt worden. 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 inkludierten 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.

Die Kombination von Dutasterid und Tamsulosin ermöglicht eine deutlich stärkere Verbesserung der Symptome als beide Monotherapien alleine. Nach zweijähriger Behandlung, zeigte die Kombinationstherapie eine statistisch signifikante mittlere Verbesserung des Symptom Scores um -6,2 Punkte bezogen auf den Ausgangswert.

Die angepasste mittlere Verbesserung der Durchflussrate vom Ausgangswert betrug 2,4 ml/s für die Kombinationstherapie, 1,9 ml/s für Dutasterid und 0,9 ml/s für Tamsulosin. Die angepasste mittlere Verbesserung des BPH Impact Index (BII) vom Ausgangswert war -2,1 Einheiten für die Kombinationstherapie, -1,7 für Dutasterid und -1,5 für Tamsulosin.

Die Verbesserung der Flussrate und des BII waren unter Kombinationstherapie im Vergleich zu den beiden Monotherapien statistisch signifikant.

Die Verringerung des Gesamtprostatavolumens und des Volumens der Übergangszone war nach zweijähriger Behandlung unter Kombinationstherapie verglichen mit der Tamsulosin Monotherapie statistisch signifikant.

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 5,2% für Dutasterid.

Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte nach 4 Behandlungsjahren inkludierte 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 das Prostatavolumen. IPSS ist ein Fragebogen mit 8 Punkten basierend auf dem AUA-SI mit einer zusätzlichen Frage zur Lebensqualität. Die Ergebnisse nach 4 Behandlungsjahren sind:

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

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 ($p \leq 0,001$) vs. Dutasterid ab dem 48. Monat

Auswirkungen auf die Sexualfunktion

Die Auswirkungen der fixen Kombination aus Dutasterid und Tamsulosin auf die Sexualfunktion wurden in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an sexuell aktiven Männern mit BPH untersucht (n=243 Dutasterid-Tamsulosin fixe Kombination, n=246 Placebo). Nach 12 Monaten wurde in der Kombinationsgruppe eine statistisch signifikant ($p < 0,001$) höhere Reduktion (Verschlechterung) in der Auswertung des Men's Sexual Health Questionnaire (MSHQ) beobachtet. Diese Reduktion war hauptsächlich auf eine Verschlechterung der Bereiche Ejakulation und Gesamtbefriedigung zurückzuführen und nicht

auf den Bereich Erektion. Diese Auswirkungen hatten keinen Einfluss auf die die Kombination betreffende Wahrnehmung der Studienteilnehmer, die mit einer statistisch signifikant höheren Zufriedenheit während der 12 Monate im Vergleich mit Placebo beurteilt wurde ($p < 0,05$). In dieser Studie traten Nebenwirkungen der Geschlechtsorgane während der 12 Monate dauernden Behandlung auf und ungefähr die Hälfte dieser klangen innerhalb der 6-monatigen Nachbehandlung ab.

Eine Dutasterid-Tamsulosin Kombination und Dutasterid Monotherapie führen bekanntermaßen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen betreffend die Sexualfunktion (siehe Abschnitt 4.8).

Wie in anderen klinischen Studien, darunter CombAT und REDUCE, beobachtet, nimmt die Inzidenz der unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Zusammenhang mit der Sexualfunktion bei fortlaufender Therapie mit der Zeit ab.

Dutasterid

Wirkungen auf DHT/Testosteron

Die Wirkung der täglichen Dutasterid-Dosis auf die Reduktion von DHT ist dosisabhängig und wird innerhalb von 1-2 Wochen beobachtet (85% bzw. 90% Reduktion).

Bei Patienten mit BPH, die mit Dutasterid 0,5 mg/Tag behandelt wurden, betrug der mediane Abfall des Serum-DHT 94% nach 1 Jahr und 93% nach 2 Jahren und der mediane Anstieg des Serumtestosterons betrug sowohl nach einem als auch nach zwei Jahren 19%.

Wirkung auf das Prostatavolumen

Signifikante Reduktionen des Prostatavolumens wurden bereits einen Monat nach Therapiebeginn festgestellt und die Reduktion wurde bis Ende des 24. Monats fortgesetzt ($p < 0,001$). Dutasterid führte zu einer mittleren Reduktion des Gesamtprostatavolumens von 23,6% (von 54,9 ml zu Beginn der Studie auf 42,1 ml) im Monat 12, verglichen mit einer durchschnittlichen Reduktion von 0,5% (von 54,0 ml auf 53,7 ml) in der Placebogruppe. Signifikante ($p < 0,001$) Reduktionen traten auch im Prostatavolumen der Übergangszone auf, und zwar von einem Monat bis zum 24. Monat mit einer mittleren Verringerung des Prostatavolumens der Übergangszone von 17,8% (von 26,8 ml zu Beginn der Studie auf 21,4 ml) in der Dutasteridgruppe verglichen mit einem mittleren Anstieg von 7,9% (von 26,8 ml auf 27,5 ml) in der Placebogruppe im Monat 12. Die Reduktion des Prostatavolumens, die während der ersten 2 Jahre der Doppelblindbehandlung beobachtet wurde, wurde während einer offenen Verlängerungsstudie für weitere 2 Jahre beibehalten. Die Verringerung der Größe der Prostata führt zu einer Verbesserung der Symptome und zu einem verringerten Risiko für AUR- und BPH-bedingte Operationen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Dutasterid

Die primäre Wirksamkeit von Dutasterid 0,5 mg/Tag gegenüber Placebo wurde in drei placebokontrollierten, doppelblinden, multinationalen 2-Jahres-Multicenter-Studien an 4.325 männlichen Patienten mit mittelgradigen bis schweren BPH-Symptomen, einem Prostatavolumen ≥ 30 ml und einem PSA-Wert im Bereich von 1,5 bis 10 ng/ml bewertet. Anschließend wurden die Studien um eine 2-jährige Open-Label-Phase auf insgesamt 4 Jahre verlängert. Alle in der Studie 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/sek (normaler Q_{max} ≥ 15 ml/sek). Nach einem und zwei Behandlungsjahren hatte sich der Harnfluss in der Placebo-Gruppe um 0,8 bzw. 0,9 ml/sek verbessert und in der Dutasterid Gruppe um 1,7 bzw. 2,0 ml/sek. Die Differenz zwischen den beiden Gruppen war von Monat 1 bis Monat 24 statistisch signifikant.

Der während der ersten 2 Jahre der doppelblinden Behandlung gezeigte 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% Risikoreduktion) 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% Risikoreduktion). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und bedeutet, dass 51 Patienten (95% KI 33-109) 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- α -Reduktaseinhibitoren den Haarausfall reduzieren und Haarwuchs bei Patienten mit männlicher Glatzenbildung (männliche Alopecia androgenetica) fördern.

Schilddrüsenfunktion

Die Schilddrüsenfunktion wurde in einer 1-Jahres-Studie bei 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 μ U/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 μ U/ml) im Bereich des Normalen (0,5 bis 5/6 μ U/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. Alle klinischen Studien gaben keinen Hinweis, dass Dutasterid die Schilddrüsenfunktion ungünstig beeinflusst.

Neoplasie der Brust

Während der klinischen 2-Jahres-Studien, die 3.374 Patientenjahre Anwendung von Dutasterid repräsentieren, und zum Zeitpunkt des Eintritts in die 2-jährige Open-Label-Verlängerungsphase wurde von zwei Brustkrebsfällen bei Patienten, die Dutasterid erhielten, und von einem Brustkrebsfall 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.

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 beim Mann durch die Anwendung von 5- α -Reduktase-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.4). Die Ergebnisse der ersten Studie identifizierten keinen positiven Zusammenhang mit Brustkrebs beim Mann (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- α -Reduktase-Inhibitoren verglichen mit der Nichtanwendung 1,08; 95% KI 0,62, 1,87.

Ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Brustkrebs beim Mann und der Langzeitanwendung von Dutasterid konnte nicht nachgewiesen werden.

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. Die durchschnittliche prozentuelle Verringerung in der Dutasterid-Gruppe gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen betrug nach Anpassung an die Änderungen vom Ausgangswert in der Placebo-Gruppe für die Spermienanzahl 23%, für das Spermavolumen 26% und für die Spermienbeweglichkeit 18%. 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.

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 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 (die REDUCE Studie), war die Inzidenz von Herzversagen (zusammengesetzter Terminus) bei Männern, die täglich 0,5 mg Dutasterid einnahmen (30/4.105; 0,7%), verglichen mit 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 Alphablocker gleichzeitig einnahmen (12/1.152; 1,0%) verglichen mit Männern, die Dutasterid und keinen Alphablocker (18/2.953; 0,6%), Placebo und einen Alphablocker (1/1.399; $<0,1\%$) oder Placebo und keinen Alphablocker (15/2.727; 0,6%) einnahmen.

In einer Meta-Analyse 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 einer Kontrollgruppe) 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 Tumore

In einer separaten 4-jährigen Studie (REDUCE Studie) zum Vergleich von Placebo mit 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 laut Studienprotokoll vorgeschriebene) 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 5-6; 70%) diagnostiziert.

Es gab eine höhere Inzidenz von Gleason 8-10 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 8-10 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 8-10 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 8-10

Karzinom diagnostizierten Patienten war über die Studienzeitperioden (Jahre 1-2 und Jahre 3-4) in der Dutasteridgruppe gleichbleibend (0,5% in jeder Zeitperiode), während in der Placebogruppe der Prozentsatz der mit Gleason 8-10 Karzinom diagnostizierten Patienten in den Jahren 3-4 (<0,1%) niedriger war als in den Jahren 1-2 (0,5%) (siehe Abschnitt 4.4). Es gab keinen Unterschied in der Inzidenz von Gleason 7-10 Karzinomen (p=0,81).

In der weiterführenden 2-jährigen Follow-Up Studie der REDUCE Studie wurden keine neuen Gleason 8-10 Prostatakarzinomfälle ermittelt

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 8-10 Karzinome war 0,5% unter Dutasterid (n = 8), 0,7% unter Tamsulosin (n = 11) und 0,3% unter der Kombinationstherapie (n = 5).

Vier unterschiedliche epidemiologische, populationsbezogene Studien (zwei von jenen 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- α -Reduktase-Inhibitoren nicht mit dem Auftreten von hochgradigem Prostatakarzinom assoziiert war, ebenso nicht mit einer Prostatakarzinom-Mortalität oder Gesamtmortalität.

Der Zusammenhang zwischen Dutasterid und höhergradigem Prostatakarzinom ist nicht klar.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Tamsulosin

Tamsulosin erhöht die maximale Harnflussrate. Es reduziert den Tonus der glatten Muskulatur in der Prostata und der Harnröhre und verringert so die Symptome der Obstruktion. Es verbessert auch irritative Symptome, bei denen die Blaseninstabilität eine wichtige Rolle spielt. Die Wirkung auf irritative und obstruktive Symptome bleibt während der Langzeitbehandlung erhalten. Die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffes oder einer Katheterisierung wird signifikant verzögert.

α -1-Adrenorezeptorantagonisten können den Blutdruck durch Herabsetzen des peripheren Widerstandes senken. In Studien mit Tamsulosin wurde keine klinisch signifikante Senkung des Blutdrucks beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Dosisfindungsstudie wurde bei Kindern mit neuropathischer Blase durchgeführt. Eine Gesamtzahl von 161 Kindern wurde randomisiert und mit Tamsulosin in einer von 3 Dosierungsstufen (niedrig [0,001 bis 0,002 mg/kg], mittel [0,002 bis 0,004 mg/kg] und hoch [0,004 bis 0,008 mg/kg] oder Placebo behandelt. Primärer Endpunkt war das Ansprechen der Patienten, deren Detrusor Leak Point Pressure (LPP) bis < 40 cm H₂O abfällt, basierend auf 2 Messungen am selben Tag. Sekundärer Endpunkt war: Tatsächliche und prozentuelle Änderung des Ausgangswerts des Detrusor Leak Point Druckes, Verbesserung und Stabilisierung der Hydronephrose und Hydroureter sowie Veränderungen im Harnvolumen entnommen durch Katheterisierung; das Auftreten von Inkontinenz wurde entsprechend der Patientenakte dokumentiert.

Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Placebo und einer der 3 Tamsulosin Dosis-Gruppen gefunden, weder für den primären noch für den sekundären Endpunkt. Auf keine der getesteten Dosierungen wurde ein Ansprechen auf die Therapie beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Bioäquivalenz von Aglandin comp. und der gleichzeitigen Gabe von separaten Dutasterid- und Tamsulosin-Kapseln wurde in 3 verschiedenen Studien an gesunden Freiwilligen gezeigt.

Eine Einzeldosis-Bioäquivalenz-Studie wurde sowohl nüchtern als auch nach Nahrungsaufnahme durchgeführt. Eine < 50% Verringerung der C_{max} wurde für Tamsulosin als Bestandteil von Dutasterid-Tamsulosin nach Nahrungsaufnahme, verglichen mit dem nüchternen Zustand, beobachtet. Nahrungsmittel hatten eine geringe (< 10%) Auswirkung auf die AUC von Tamsulosin.

Eine Mehrfachdosis-Bioäquivalenz-Studie an gesunden Freiwilligen zeigte, dass Absorptionsrate und -ausmaß von Aglandin comp. im Steady-State und nach Nahrungsaufnahme, verglichen mit den Referenzprodukten, äquivalent waren.

Resorption

Dutasterid

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.

Tamsulosin

Tamsulosin wird im Darm resorbiert und ist fast vollständig bioverfügbar. Die Resorption von Tamsulosinhydrochlorid wird verringert, wenn die Einnahme direkt nach einer Nahrungsaufnahme erfolgt. Eine gleichmäßige Resorption lässt sich erzielen, wenn -Aglandin comp. stets nach der gleichen Tagesmahlzeit eingenommen wird. Tamsulosin zeigt eine dosisabhängige Plasma-Exposition.

Bei Einmalgabe von Tamsulosin nach Nahrungsaufnahme werden Spitzenkonzentrationen im Plasma nach etwa 6 Stunden erreicht. Im Steady-State, welcher am fünften Tag nach Mehrfachgabe erreicht wird, liegt die mittlere Steady-State-C_{max} um etwa zwei Drittel höher als nach Einmalgabe. Obwohl dies nur bei älteren Patienten beobachtet wurde, ist dieses Ergebnis auch bei jüngeren Patienten zu erwarten.

Es besteht eine erhebliche Variation der Plasmaspiegel zwischen den Patienten sowohl nach einmaliger als auch nach mehrfacher Gabe.

Verteilung

Dutasterid

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.

Tamsulosin

Beim Menschen ist Tamsulosin zu ca. 99% an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen ist klein (ca. 0,2 l/kg).

Biotransformation

Dutasterid

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

Nach einer oralen Dosis von täglich 0,5 mg Dutasterid bis zum Erreichen des Steady-State werden 1,0% bis 15,4% (durchschnittlich 5,4%) der verabreichten Dosis als unverändertes Dutasterid über die Faeces ausgeschieden. Der Rest wird über die Faeces in Form der vier Hauptmetaboliten, von denen jeder jeweils 39%, 21%, 7% und 7% des wirkstoffbezogenen Materials enthält, und der sechs Nebenmetaboliten (jeder weniger als 5 %) ausgeschieden. Im menschlichen Urin werden nur Spuren von unverändertem Dutasterid (weniger als 0,1 % der Dosis) nachgewiesen.

Tamsulosin

Tamsulosin hat einen niedrigen First-Pass-Effekt und wird nur langsam metabolisiert. Tamsulosin liegt im Plasma überwiegend in seiner unveränderten aktiven Form vor. Die Metabolisierung erfolgt in der Leber. An Ratten wurde dabei kaum eine durch Tamsulosin ausgelöste Induktion mikrosomaler Leberenzyme beobachtet. *In vitro* Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei der Metabolisierung von Tamsulosinhydrochlorid CYP3A4 und CYP2D6 involviert sind und andere CYP Isoenzyme daran geringfügig beteiligt sind. Eine Hemmung von CYP3A4 und CYP2D6, die das Arzneimittel in der Leber metabolisieren, kann zu einer erhöhten Tamsulosinhydrochlorid-Exposition führen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Keiner der Metaboliten ist aktiver als die ursprüngliche Verbindung.

Elimination

Dutasterid

Nach einer oralen Dosis von täglich 0,5 mg Dutasterid bis zum Erreichen des Steady State werden 1,0% bis 15,4% (durchschnittlich 5,4%) der verabreichten Dosis als unverändertes Dutasterid über die Faeces ausgeschieden. Der Rest wird über die Faeces in Form der vier Hauptmetaboliten, von denen jeder jeweils 39%, 21%, 7% und 7% des wirkstoffbezogenen Materials enthält, und der sechs Nebenmetaboliten (jeder weniger als 5%) ausgeschieden. Im menschlichen Urin werden nur Spuren von unverändertem Dutasterid (weniger als 0,1% der Dosis) nachgewiesen.

Die Elimination von Dutasterid ist dosisabhängig. Der Prozess scheint über zwei parallele Eliminationswege abzulaufen, wobei der eine Eliminationsweg bei klinisch relevanten Konzentrationen sättigbar ist, der andere nicht. Bei geringen Serumkonzentrationen (weniger als 3 ng/ml) erfolgt eine rasche Clearance von Dutasterid, sowohl durch den

konzentrationsabhängigen als auch durch den -unabhängigen Eliminationsweg. Einzeldosierungen von 5 mg oder weniger zeigten eine rasche Clearance und eine kurze Halbwertszeit von 3 bis 9 Tagen.

Bei therapeutischen Konzentrationen nach wiederholter Dosierung von täglich 0,5 mg dominiert der langsamere, lineare Eliminationsweg und die terminale Halbwertszeit von Dutasterid liegt bei 3 bis 5 Wochen.

Tamsulosin

Tamsulosin und seine Metaboliten werden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden, wobei ungefähr 9% der Dosis im Urin unverändert vorliegen.

Nach einmaliger Gabe von 0,4 mg Tamsulosin nach Nahrungsaufnahme und bei Steady State Patienten wurden Eliminationshalbwertszeiten von ungefähr 10 beziehungsweise 13 Stunden gemessen.

Ältere Personen

Dutasterid

Die Pharmakokinetik von Dutasterid wurde nach Verabreichung einer Einzeldosis von 5 mg Dutasterid bei 36 gesunden männlichen Probanden zwischen 24 und 87 Jahren untersucht. Es konnte kein signifikanter Einfluss des Alters auf die Dutasterid-Exposition beobachtet werden, jedoch war die Halbwertszeit bei Männern unter 50 Jahren kürzer. Die Halbwertszeit in der Altersgruppe der 50- bis 69-Jährigen unterschied sich statistisch nicht von jener der über 70-Jährigen.

Nierenfunktionsstörung

Dutasterid

Die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Dutasterid wurde nicht untersucht. Allerdings wurden weniger als 0,1% der Steady-State-Dosis von 0,5 mg Dutasterid im humanen Urin wiedergefunden, somit wird kein klinisch signifikanter Anstieg der Dutasterid Plasmakonzentration für Patienten mit Nierenfunktionsstörung erwartet (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Dutasterid

Die Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Dutasterid-Pharmakokinetik wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3). Da Dutasterid stark metabolisiert wird, kann der Dutasterid-Plasmaspiegel bei diesen Patienten erhöht und die Dutasterid-Halbwertszeit verlängert sein (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die folgenden Informationen sind zu den einzelnen Komponenten verfügbar.

Dutasterid

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

Reproduktionstoxizitätsstudien an männlichen Ratten zeigten eine Gewichtsreduktion der Prostata und Samenbläschen, eine verminderte Sekretion der akzessorischen Geschlechtsdrüsen und eine Reduktion der Fertilitätsindizes (bedingt durch die pharmakologische Wirkung von Dutasterid). Die klinische Bedeutung dieser Beobachtungen ist unbekannt.

Wie bei anderen 5- α -Reduktasehemmern wurde eine Feminisierung männlicher Föten bei Ratten und Hasen beobachtet, wenn Dutasterid während der Schwangerschaft verabreicht wurde. Dutasterid konnte im Blut weiblicher Ratten nach Paarung mit einem Dutasterid-behandelten Männchen nachgewiesen werden. Bei Verabreichung von Dutasterid an Primaten während der Schwangerschaft konnte selbst bei Blutbelastungen weit über den durch Kontakt mit menschlichem Samen wahrscheinlichen Belastungen keine Feminisierung männlicher Föten beobachtet werden. Es ist unwahrscheinlich, dass ein männlicher Fötus durch den seminalen Transfer von Dutasterid Schaden nimmt.

Eine Zunahme von Leydig-Zelladenomen bei Ratten, die mit Dutasterid behandelt wurden, wurde in der Literatur berichtet.

Tamsulosin

Einzel- und Mehrfachdosis-Toxizitätsstudien wurden an Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt. Zusätzlich wurden Reproduktionstoxizität bei Ratten, Karzinogenität bei Mäusen und Ratten sowie *In-vivo*- und *In-vitro*-Genotoxizität untersucht.

Das allgemeine Toxizitätsprofil, wie es bei hohen Dosen von Tamsulosin gesehen wird, stimmt mit den bekannten pharmakologischen Wirkungen der α 1-Adrenozeptor-Antagonisten überein.

Bei sehr hohen Dosen war das EKG bei Hunden verändert. Diese Reaktion wird als nicht klinisch relevant erachtet. Tamsulosin zeigte keine relevanten genotoxischen Eigenschaften.

Erhöhte Inzidenzen von proliferativen Veränderungen der Brustdrüsen von weiblichen Ratten und Mäusen wurden berichtet. Diese Befunde, die wahrscheinlich durch Hyperprolaktinämie vermittelt werden und nur bei hohen Dosen auftreten, werden als irrelevant angesehen.

Umweltrisikobewertung (ERA).

Der Wirkstoff, Dutasterid, weist ein Umweltrisiko für die aquatische Umwelt, insbesondere für Fische, auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hartkapselhülle:

Schwarzes Eisenoxid (E 172)
Rotes Eisenoxid (E 172)
Titandioxid (E 171)
Gelbes Eisenoxid (E 172)
Gelatine

Dutasterid Weichkapsel

Kapselinhalt

Propylenglycolmonocaprylat
Butylhydroxytoluol (E 321)

Kapselhülle:

Gelatine
Glycerin
Titandioxid (E 171)

Tamsulosin-Pellets:

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer 1:1 Dispersion 30% (enthält Natriumdodecylsulfat und Polysorbat 80)
Mikrokristalline Cellulose
Sebacinsäuredibutylester
Polysorbat 80
Hochdisperses Siliciumdioxidhydrat
Calciumstearat

Schwarze Druckfarbe
Schellack
Schwarzes Eisenoxid (E 172)
Propylenglycol
Starke Ammoniaklösung
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Das Produkt muss innerhalb von 90 Tagen nach dem ersten Öffnen verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit Silikagel-Trockenmittel in der Polypropylen-Kappe

7 Hartkapseln in einer 35 ml Flasche
30 Hartkapseln in einer 100 ml Flasche
90 Hartkapseln in einer 250 ml Flasche

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.

Dieses Arzneimittel kann eine Gewässergefährdung darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 138633

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Jänner 2019

10. STAND DER INFORMATION

01/2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.