



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dutasterid/Tamsulosin® Mylan 0,5 mg/0,4 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält Phospholipide aus Sojabohnen (Sojalecithin).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsel.

Dieses Arzneimittel enthält 299,46 mg Propylenglycol pro Hartkapsel, entsprechend 4,27 mg/kg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Dutasterid/Tamsulosin Mylan 0,5 mg/0,4 mg Hartkapseln sind längliche Hartkapseln (Größe ca. 24,2 mm x 7,7 mm) mit einem braunen Kapselunterteil und einem beigen Kapseloberteil bedruckt mit C001 in schwarzer Farbe.

Jede Hartkapsel enthält Tamsulosinhydrochlorid-Pellets mit veränderter Wirkstofffreisetzung und eine Dutasterid-Weichgelenkapsel.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung moderater bis schwergradiger Symptome der benignen Prostatahyperplasie (BPH).

Zur Senkung des Risikos von akutem Harnverhalt und operativen Eingriffen bei Patienten mit moderaten bis schweren BPH-Symptomen.

Informationen über die Wirksamkeit der Behandlung und die in klinischen Studien untersuchten Patientenpopulationen siehe Abschnitt 5.1.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

**Erwachsene (einschließlich ältere Patienten)**

Die empfohlene Dosis für Dutasterid/Tamsulosin Mylan ist eine Kapsel (0,5 mg/0,4 mg) einmal täglich.

Gegebenenfalls kann eine bestehende freie Kombination aus gleichzeitig verabreichtem Dutasterid und Tamsulosinhydrochlorid durch die Fixkombination Dutasterid/Tamsulosin Mylan ersetzt werden, um die Behandlung zu vereinfachen.

Wenn klinisch angezeigt, kann ein direkter Wechsel von einer Monotherapie mit Dutasterid oder Tamsulosinhydrochlorid auf Dutasterid/Tamsulosin Mylan in Erwägung gezogen werden.

#### Niereninsuffizienz

Die Auswirkung einer Niereninsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Dutasterid-Tamsulosin

wurde nicht untersucht. Eine Dosisanpassung für Patienten mit Niereninsuffizienz wird nicht für erforderlich gehalten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### Leberfunktionsstörungen

Die Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Dutasterid-Tamsulosin wurde nicht untersucht, daher ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist Dutasterid/Tamsulosin Mylan kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Kinder und Jugendliche

Dutasterid-Tamsulosinhydrochlorid ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) (siehe Abschnitt 4.3).

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Patienten sollten angewiesen werden, die Kapsel im Ganzen zu schlucken, etwa 30 Minuten nach der jeweiligen Mahlzeit zur gleichen Tageszeit. Die Kapsel soll nicht zerkaugt oder geöffnet werden. Der Kontakt mit dem Inhalt der Dutasterid-Kapsel, die in der Hartkapsel enthalten ist, kann zu einer Irritation der Schleimhaut des Mund- und Rachenraums führen.

### 4.3 Gegenanzeigen

Dutasterid/Tamsulosin Mylan ist kontraindiziert:

- bei Frauen, Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.6).
- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen, andere 5 $\alpha$ -Reduktase-Inhibitoren, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bei Patienten mit orthostatischer Hypotonie in der Krankheitsgeschichte.
- bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Verschreibung einer Kombinationstherapie sollte aufgrund des möglichen erhöhten Risikos für Nebenwirkungen (einschließlich Herzinsuffizienz) eine genaue Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen und alternative Behandlungsmöglichkeiten, einschließlich Monotherapien, in Erwägung gezogen werden.

#### Prostatakarzinom und höhergradige Tumore

In der REDUCE-Studie, einer vierjährigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie, wurde der Effekt der täglichen Einnahme von Dutasterid 0,5 mg bei Patienten mit hohem Risiko für Prostatakrebs (darunter Männer zwischen 50 bis 75 Jahren mit PSA-Werten zwischen 2,5 bis 10 ng/ml und negativer Prostatabiopsie 6 Monate vor Studienbeginn) mit Placebo verglichen. Die Studienergebnisse ergaben eine höhere Inzidenz von Prostatakarzinomen mit Gleason-Score 8–10 bei den mit Dutasterid behandelten Männern (n = 29; 0,9%) im Vergleich zu Placebo (n = 19; 0,6%). Der Zusammenhang zwischen Dutasterid und Prostatakarzinomen mit Gleason-Score 8–10 ist nicht klar. Daher

sollten Männer, die Dutasterid/Tamsulosin Mylan einnehmen, regelmäßig hinsichtlich des Risikos für ein Prostatakarzinom überwacht werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### Prostata-spezifisches Antigen (PSA)

Die Serumkonzentration des prostata-spezifischen Antigens (PSA) ist eine wichtige Komponente für die Erkennung eines Prostatakarzinoms. Dutasterid/Tamsulosin Mylan senkt nach sechsmonatiger Behandlung den mittleren Serum-PSA-Spiegel um ca. 50%.

Bei Patienten, die Dutasterid/Tamsulosin Mylan einnehmen, sollte nach sechsmonatiger Therapie ein neuer PSA-Ausgangswert ermittelt werden. Es wird empfohlen, danach den PSA-Wert regelmäßig zu kontrollieren. Jeder bestätigte Anstieg vom niedrigsten PSA-Wert unter Dutasterid/Tamsulosin Mylan kann ein Anzeichen sein für das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms oder für mangelnde Therapietreue in der Behandlung mit Dutasterid/Tamsulosin Mylan und sollte sorgfältig abgeklärt werden, auch wenn diese Werte noch im Normalbereich für Männer liegen, die keinen 5-alpha-Reduktase-Inhibitor einnehmen (siehe Abschnitt 5.1). Bei der Interpretation eines PSA-Wertes eines mit Dutasterid behandelten Patienten sollten frühere PSA-Werte als Vergleich herangezogen werden.

Nachdem ein neuer PSA-Ausgangswert ermittelt wurde, beeinträchtigt die Behandlung mit Dutasterid/Tamsulosin Mylan den Nutzen der PSA-Wert-Messung als unterstützende Methode bei der Diagnose eines Prostatakarzinoms nicht.

Das Gesamt-PSA kehrt innerhalb von 6 Monaten nach Absetzen der Therapie auf den Ausgangswert zurück. Das Verhältnis von freiem zu Gesamt-PSA bleibt unter der Behandlung mit Dutasterid/Tamsulosin Mylan konstant. Wird zur Erkennung eines Prostatakarzinoms unter der Therapie mit Dutasterid/Tamsulosin Mylan der prozentuale Anteil des freien PSA herangezogen, ist keine rechnerische Korrektur erforderlich.

Bei Patienten sind vor Beginn der Therapie mit Dutasterid/Tamsulosin Mylan und danach in regelmäßigen Abständen eine digital-rectale Untersuchung sowie weitere Untersuchungen zum Nachweis eines Prostatakarzinoms oder anderer Zustände, welche die gleichen Symptome wie eine BPH verursachen können, durchzuführen.

#### Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

In zwei klinischen Studien über 4 Jahre war die Inzidenz von „Herzinsuffizienz“ (einem zusammengesetzten Parameter aus berichteten Ereignissen, in erster Linie Herzinsuffizienz und kongestive Herzinsuffizienz) bei Studienteilnehmern geringfügig höher, die die Kombination von Dutasterid und einem Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten (in erster Linie Tamsulosin) einnahmen, als bei Studienteilnehmern, die diese Kombination nicht einnahmen. Allerdings war die Inzidenz von Herzinsuffizienz in diesen Studien in allen aktiv behandelten Gruppen geringer im Vergleich zur Placebogruppe. Andere Daten, die für Dutasterid oder Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten vorliegen, lassen nicht die Schlussfolgerung von erhöhten kardiovaskulären Risiken zu (siehe Abschnitt 5.1).

### Neoplasien der Brust

In klinischen Studien sowie in der Phase nach Markteinführung wurde über seltene Meldungen von Brustkrebs bei Männern, die Dutasterid einnahmen, berichtet. Allerdings haben epidemiologische Studien kein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Brustkrebs bei Männern durch die Einnahme von 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren gezeigt (siehe Abschnitt 5.1). Ärzte sollten ihre Patienten anweisen, sie umgehend über jede Veränderung im Brustgewebe, wie Knoten oder Ausfluss aus den Brustwarzen, zu informieren.

### Niereninsuffizienz

Die Behandlung von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) sollte mit Vorsicht durchgeführt werden, da an diesen Patienten keine Studien durchgeführt wurden.

### Hypotonie

Orthostatische Hypotonie: Bei der Behandlung mit Tamsulosin kann, ebenso wie bei anderen Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten, ein Blutdruckabfall auftreten, der in seltenen Fällen zu einer Synkope führen kann. Patienten, die eine Behandlung mit Dutasterid/Tamsulosin Mylan beginnen, sollten darauf hingewiesen werden, sich beim Auftreten erster Anzeichen einer orthostatischen Hypotonie (Schwindel, Schwäche) zu setzen oder hinzulegen, bis die Symptome vorbei sind.

Um die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer orthostatischen Hypotonie möglichst gering zu halten, sollten Patienten unter einer Therapie mit Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten hämodynamisch stabil sein, bevor die Therapie mit PDE5-Hemmern initiiert wird.

Symptomatische Hypotonie: Vorsicht ist geboten, wenn Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten einschließlich Tamsulosin gleichzeitig mit PDE5-Hemmern (z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) angewendet werden. Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten und PDE5-Hemmer sind beide Vasodilatoren, die den Blutdruck verringern können. Die gleichzeitige Anwendung dieser beiden Wirkstoffklassen kann möglicherweise zu symptomatischer Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.5).

### Intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom

Während der operativen Behandlung eines Kataraktes wurde bei einigen Patienten, die mit Tamsulosin behandelt werden oder zuvor behandelt wurden, ein intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom (IFIS, eine Variante des Small-Pupil-Syndroms) beobachtet. IFIS kann das Risiko für Augenkomplikationen während und nach dem operativen Eingriff erhöhen. Der Beginn einer Behandlung mit Dutasterid/Tamsulosin Mylan bei Patienten, bei denen die operative Behandlung eines Kataraktes geplant ist, wird daher nicht empfohlen.

Bei den Untersuchungen vor der Operation sollten Augenärzte und Augenchirurgen abklären, ob die für die operative Behandlung des Kataraktes vorgesehenen Patienten mit Dutasterid/Tamsulosin Mylan behandelt werden oder früher behandelt wurden, um sicherzustellen, dass geeignete Maßnahmen ergriffen werden können, um das IFIS während der Operation behandeln zu können.

Berichten zufolge kann es vorteilhaft sein, Tamsulosin 1–2 Wochen vor einer operativen Behandlung eines Kataraktes abzusetzen, wobei jedoch der nutzbringende Effekt und die Dauer einer Therapieunterbrechung vor einer entsprechenden Operation noch nicht geklärt wurden.

### Undichte Kapseln

Da Dutasterid über die Haut aufgenommen wird, müssen Frauen, Kinder und Jugendliche die Berührung mit undichten Kapseln vermeiden (siehe Abschnitt 4.6). Wenn es trotzdem zum Kontakt mit undichten Kapseln kommt, ist das betroffene Areal sofort mit Seife und Wasser abzuwaschen.

### CYP3A4- und CYP2D6-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosinhydrochlorid mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol), oder zwar geringer ausgeprägt, mit starken CYP2D6-Inhibitoren (z. B. Paroxetin), kann zu einer erhöhten Exposition mit Tamsulosin führen (siehe Abschnitt 4.5). Daher wird Tamsulosinhydrochlorid nicht für Patienten empfohlen, die einen starken CYP3A4-Inhibitor einnehmen, und sollte bei Patienten, die einen moderaten CYP3A4-Inhibitor, einen starken oder moderaten CYP2D6-Inhibitor, eine Kombination von beiden Inhibitoren CYP3A4 und CYP2D6 einnehmen oder bei Patienten, die als schlechte CYP2D6-Metabolisierer bekannt sind, mit Vorsicht angewendet werden.

### Leberfunktionsstörungen

Dutasterid/Tamsulosin wurde bei Patienten mit Erkrankungen der Leber nicht untersucht. Bei der Anwendung von Dutasterid/Tamsulosin Mylan bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Hartkapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Für Dutasterid/Tamsulosin wurden keine Studien zur Untersuchung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Die folgenden Angaben beziehen sich auf die vorhandenen Informationen über die Einzelkomponenten.

### Dutasterid

Zu Informationen über die Abnahme von PSA-Serumspiegeln während einer Behandlung mit Dutasterid und Empfehlungen zur Erkennung eines Prostatakarzinoms siehe Abschnitt 4.4.

### Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Dutasterid

Die Elimination von Dutasterid erfolgt hauptsächlich metabolisch. In vitro-Studien zeigen, dass dieser Stoffwechsel über CYP3A4 und CYP3A5 katalysiert wird. Eigene Interaktionsstudien mit starken CYP3A4-Inhibitoren liegen nicht vor. Allerdings waren in einer pharmakokinetischen Untersuchung an einer allgemeinen Population die Serumkonzentrationen von Dutasterid bei einer kleinen Gruppe von Patienten, die gleichzeitig mit Verapamil bzw. Diltiazem (mäßig starke Inhibitoren des

CYP3A4 und Inhibitoren des P-Glycoproteins) behandelt wurden, im Durchschnitt jeweils um das 1,6- bis 1,8-fache höher als bei den anderen Patienten.

Die langfristige Kombination von Dutasterid mit Arzneimitteln, die das Enzym CYP3A4 stark hemmen (z. B. Ritonavir, Indinavir, Nefazodon, Itraconazol, Ketoconazol oral), kann die Serumkonzentration von Dutasterid erhöhen. Eine weitere Hemmung der 5-alpha-Reduktase bei höherer Dutasterid-Exposition ist unwahrscheinlich. Andererseits kann eine Reduktion der Einnahmehäufigkeit erwogen werden, wenn Nebenwirkungen festgestellt werden. Es ist zu berücksichtigen, dass im Fall einer Enzymhemmung die lange Halbwertszeit von Dutasterid weiter verlängert wird und es bei gleichzeitiger Therapie mehr als 6 Monate dauern kann, bis ein neuer „Steady State“ erreicht ist.

Die Gabe von 12 g Colestyramin eine Stunde nach einer 5 mg-Einzeldosis Dutasterid zeigte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dutasterid.

### Wirkungen von Dutasterid auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

In einer kleinen Studie (n = 24) über 2 Wochen an gesunden männlichen Probanden hatte Dutasterid (0,5 mg täglich) keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Tamsulosin oder Terazosin. Es gab in dieser Studie auch keinen Hinweis auf eine pharmakodynamische Wechselwirkung.

Dutasterid hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Warfarin oder Digoxin. Dies zeigt, dass Dutasterid das CYP2C9 oder das Transporter-P-Glycoprotein nicht inhibiert/induziert. In vitro-Untersuchungen der Arzneimittelwechselwirkungen haben gezeigt, dass Dutasterid die Enzyme CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP3A4 nicht hemmt.

### Tamsulosin

Die gleichzeitige Gabe von Tamsulosin mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln, wie Anästhetika, PDE5-Hemmer und anderen Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten könnte zu verstärkten blutdrucksenkenden Wirkungen führen. Dutasterid-Tamsulosin sollte nicht in Kombination mit anderen Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten angewendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosinhydrochlorid und Ketoconazol (einem starken CYP3A4-Inhibitor) führte zu einer Erhöhung der C<sub>max</sub> und AUC von Tamsulosinhydrochlorid um den Faktor 2,2 bzw. 2,8. Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosinhydrochlorid und Paroxetin (einem starken CYP2D6-Inhibitor) führte zu einer Erhöhung der C<sub>max</sub> und AUC von Tamsulosinhydrochlorid um den Faktor 1,3 bzw. 1,6. Bei Patienten vom CYP2D6 Poor-Metabolizier-Phänotyp kann ein ähnlicher Anstieg der Exposition wie bei der gleichzeitigen Anwendung mit einem starken CYP3A4-Inhibitor in Normal-Metabolisierern erwartet werden. Die Wirkung einer gleichzeitigen Anwendung von Tamsulosinhydrochlorid mit sowohl CYP3A4-Inhibitoren als auch CYP2D6-Inhibitoren wurde nicht klinisch untersucht. Dennoch besteht die Möglichkeit



eines signifikanten Anstiegs der Exposition mit Tamsulosin (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Gabe von Tamsulosinhydrochlorid (0,4 mg) und Cimetidin (400 mg alle 6 Stunden, über 6 Tage) führte zu einer Abnahme der Clearance (26 %) und einer Erhöhung der AUC (44 %) von Tamsulosinhydrochlorid. Vorsicht ist angezeigt, wenn Dutasterid-Tamsulosin in Kombination mit Cimetidin angewendet wird.

Eine Studie zur Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen Tamsulosinhydrochlorid und Warfarin wurde nicht durchgeführt. Ergebnisse aus limitierten In vitro- und In vivo-Studien sind nicht eindeutig. Diclofenac und Warfarin können jedoch die Eliminationsrate von Tamsulosin erhöhen. Vorsicht ist angezeigt bei gleichzeitiger Gabe von Warfarin und Tamsulosinhydrochlorid.

Es wurden keine Wechselwirkungen festgestellt, wenn Tamsulosinhydrochlorid gleichzeitig mit entweder Atenolol, Enalapril, Nifedipin oder Theophyllin verabreicht wurde. Die gleichzeitige Einnahme von Furosemid führt zu einer Abnahme der Plasmaspiegel von Tamsulosin; da aber die Spiegel im Normalbereich bleiben, ist eine Dosisanpassung nicht notwendig.

In vitro verändern weder Diazepam noch Propranolol, Trichlormethiazid, Chlormadinon, Amitriptylin, Diclofenac, Glibenclamid oder Simvastatin den freien Anteil von Tamsulosin in menschlichem Plasma. Ebenso hat Tamsulosin keinen Einfluss auf den freien Anteil von Diazepam, Propranolol, Trichlormethiazid oder Chlormadinon im Plasma.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Einnahme von Dutasterid/Tamsulosin Mylan ist für Frauen kontraindiziert. Es wurden keine Studien zur Auswirkung von Dutasterid/Tamsulosin auf Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität durchgeführt. Die folgenden Angaben beziehen sich auf die vorhandenen Informationen über die Einzelkomponenten (siehe Abschnitt 5.3).

##### Schwangerschaft

Wie andere 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren, hemmt auch Dutasterid die Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron und kann, wenn schwangere Frauen damit in Kontakt kommen, die Entwicklung der äußeren Geschlechtsorgane bei männlichen Föten hemmen (siehe Abschnitt 4.4). Geringe Mengen Dutasterid wurden im Samen von Probanden gefunden, die mit Dutasterid behandelt wurden. Es ist nicht bekannt, ob ein männlicher Fötus durch Kontakt der Mutter mit dem Samen eines mit Dutasterid behandelten Patienten negativ beeinflusst wird (wobei dieses Risiko in den ersten 16 Wochen der Schwangerschaft am höchsten ist).

Wie bei allen 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren wird bei bestehender oder möglicher Schwangerschaft der Partnerin die Verwendung eines Kondoms empfohlen, um einen Kontakt der Partnerin mit dem Samen des Patienten zu vermeiden.

Bei schwangeren Ratten und Kaninchen, denen Tamsulosinhydrochlorid verabreicht wurde, wurden keine Anzeichen für eine Schädigung des Föten festgestellt.

Siehe Abschnitt 5.3 für Information zu präklinischen Daten.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dutasterid oder Tamsulosin in die Muttermilch übergehen.

##### Fertilität

Es wurden Auswirkungen von Dutasterid auf Spermaeigenschaften (Reduktion von Spermienzahl, Ejakulatvolumen und Spermienmotilität) bei gesunden Männern berichtet (siehe Abschnitt 5.1). Die Möglichkeit einer reduzierten Fertilität des Mannes kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Auswirkung von Tamsulosinhydrochlorid auf Spermienzahl oder -funktion wurde nicht untersucht.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Dutasterid/Tamsulosin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten, die Dutasterid/Tamsulosin Mylan einnehmen, sollten dennoch auf das mögliche Auftreten von Symptomen einer orthostatischen Hypotonie, wie Schwindel, hingewiesen werden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die Datengrundlage für diese Darstellung stammt aus der Auswertung der CombAT-Studie (Combination of Avodart and Tamsulosin) nach 4 Jahren. Die Daten wurden aus einem Vergleich der freien Kombination von Dutasterid 0,5 mg und Tamsulosin 0,4 mg mit den jeweiligen Monotherapien (jeweils einmal täglich gegeben) ermittelt. Die Bioäquivalenz von Dutasterid/Tamsulosin Mylan mit der freien Kombination von Dutasterid und Tamsulosin ist nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es werden auch Angaben zum Nebenwirkungsprofil der Einzelkomponenten (Dutasterid und Tamsulosin) dargestellt. Es ist zu beachten, dass nicht alle Nebenwirkungen, die mit den Einzelkomponenten berichtet wurden, auch nach der Einnahme von Dutasterid/Tamsulosin berichtet wurden. Für den Arzt werden hier die vollständigen Informationen wiedergegeben.

Daten aus der 4-jährigen CombAT-Studie 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 dem zahlreicheren Auftreten von reproduktiven Funktionsstörungen, besonders Ejakulationsstörungen, die in dieser Gruppe beobachtet wurden.

Die vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt beurteilten unerwünschten Ereignisse im ersten Behandlungsjahr der CombAT-Studie, klinischen Studien zur Monotherapie von BPH und der REDUCE-Studie mit einer Häufigkeit von mindestens 1 % sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Zusätzlich beruhen die unten dargestellten Nebenwirkungen von Tamsulosin auf freizugänglichen, öffentlichen Informationsquellen. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen können ansteigen, wenn die Kombinationsbehandlung angewendet wird.

Häufigkeiten von in klinischen Studien identifizierten Nebenwirkungen:

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad gelistet.

Siehe Tabelle Seite 4

#### SONSTIGE DATEN

In der REDUCE-Studie zeigte sich bei mit Dutasterid behandelten Männern im Vergleich zu Placebo eine höhere Inzidenz von Prostatakarzinomen mit Gleason-Score 8–10 (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1). Ob die Prostatavolumen-reduzierende Wirkung von Dutasterid oder studienbezogene Faktoren die Ergebnisse dieser Studie beeinflusst haben, konnte nicht geklärt werden.

In klinischen Prüfungen sowie in der Phase nach Markteinführung wurde über folgende Nebenwirkung berichtet: Brustkrebs bei Männern (siehe Abschnitt 4.4).

#### Daten nach Markteinführung

Unerwünschte Ereignisse aus weltweiten Erfahrungen nach Markteinführung werden aus Spontanberichten nach Markteinführung ermittelt; daher ist die tatsächliche Häufigkeit nicht bekannt.

##### Dutasterid

Erkrankungen des Immunsystems  
Nicht bekannt: Allergische Reaktionen einschließlich Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, lokale Ödeme und Angioödem.

##### Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt: Depression

##### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Alopezie (primär Verlust der Körperbehaarung), Hypertrichose.

##### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt: Schmerzen der Hoden und Schwellung der Hoden

##### Tamsulosin

In Beobachtungen nach der Markteinführung wurde über das Auftreten eines intraoperativen Floppy-Iris-Syndroms (IFIS), einer Variante des Small-Pupil-Syndroms, während operativer Behandlungen von Katarakten berichtet, die in Verbindung mit einer Therapie mit Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten, einschließlich Tamsulosin, gebracht wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Zusätzlich wurden Vorhofflimmern, Arrhythmie, Tachykardie, Dyspnoe, Nasenbluten, verschwommenes Sehen, Sehschwäche,



Systemorgan-klasse	Nebenwirkung	Dutasterid+Tamsulosin <sup>a</sup>	Dutasterid	Tamsulosin <sup>c</sup>
Erkrankungen des Nervensystems	Synkope	-	-	Selten
	Schwindel	Häufig		Häufig
	Kopfschmerz			Gelegentlich
Herzerkrankungen	Herzinsuffizienz (zusammengesetzter Parameter) <sup>1</sup>	Gelegentlich	Gelegentlich <sup>d</sup>	
	Palpitationen			Gelegentlich
Gefäßkrankungen	Orthostatische Hypotension			Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Rhinitis			Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation			Gelegentlich
	Diarrhoe			Gelegentlich
	Übelkeit			Gelegentlich
	Erbrechen			Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Angioödem			Selten
	Stevens-Johnson-Syndrom			Sehr selten
	Urtikaria			Gelegentlich
	Hautausschlag			Gelegentlich
	Juckreiz			Gelegentlich
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Priapismus			Sehr selten
	Impotenz <sup>3</sup>	Häufig	Häufig <sup>b</sup>	
	veränderte (verminderte) Libido <sup>3</sup>	Häufig	Häufig <sup>b</sup>	
	Ejakulationsstörungen <sup>3^</sup>	Häufig	Häufig <sup>b</sup>	Häufig
	Beschwerden in der Brust <sup>2</sup>	Häufig	Häufig <sup>b</sup>	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie			Gelegentlich

<sup>a</sup>. Dutasterid + Tamsulosin: Aus der CombAT-Studie – Die Häufigkeiten dieser Nebenwirkungen sanken von Jahr 1 bis Jahr 4 im Laufe der Zeit.

<sup>b</sup>. Dutasterid: Aus klinischen Studien zur Monotherapie von BPH.

<sup>c</sup>. Tamsulosin: Aus dem EU Core Safety Profile von Tamsulosin.

<sup>d</sup>. REDUCE-Studie (siehe Abschnitt 5.1).

<sup>1</sup>. Der zusammengesetzte Parameter „Herzinsuffizienz“ umfasst kongestive Herzinsuffizienz, Herzinsuffizienz, links-ventrikuläre Insuffizienz, akute Herzinsuffizienz, kardiogener Schock, akute links-ventrikuläre Insuffizienz, rechts-ventrikuläre Insuffizienz, akute rechts-ventrikuläre Insuffizienz, ventrikuläre Insuffizienz, kardiopulmonale Insuffizienz, kongestive Kardiomyopathie.

<sup>2</sup>. Einschließlich Spannungsgefühl in der Brust und Vergrößerung der Brust.

<sup>3</sup>. Diese sexuellen Nebenwirkungen stehen in Zusammenhang mit der Dutasterid-Behandlung (welche die Mono- und die Kombinationstherapie mit Tamsulosin einschließt). Diese Nebenwirkungen können auch nach dem Absetzen der Behandlung andauern. Die Rolle von Dutasterid bei Persistenz der Symptomatik ist nicht bekannt.

<sup>3^</sup>. Einschließlich verringertes Spermavolumen.

Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Ejakulationsstörung, retrograde Ejakulation, Ejakulationsversagen und trockener Mund in Verbindung mit der Anwendung von Tamsulosin berichtet. Die Häufigkeiten dieser Nebenwirkungen und der kausale Zusammenhang mit der Tamsulosin-Einnahme konnten nicht verlässlich bestimmt werden.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz,

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung von Dutasterid/Tamsulosin liegen keine Daten vor. Die folgenden Angaben beziehen sich auf die vorhandenen Informationen über die Einzelkomponenten.

##### Dutasterid

In Untersuchungen an Freiwilligen wurde Dutasterid 7 Tage lang in täglichen Einzeldosen von bis zu 40 mg/Tag (dem 80fachen der therapeutischen Dosis) angewendet, wobei sich keine wesentlichen Bedenken bezüglich der Sicherheit ergaben. In klinischen Studien wurden über 6 Monate hinweg Dosen von 5 mg täglich angewendet. Dabei traten keine weiteren Nebenwirkungen auf als die, welche bei der therapeutischen Dosis von 0,5 mg beobachtet wurden. Es gibt kein spezielles Antidot gegen Dutasterid, weshalb bei Verdacht auf eine Überdosis die üblichen symptomatischen und unterstützenden Therapiemaßnahmen anzuwenden sind.

##### Tamsulosin

Es wurde von akuter Überdosierung mit 5 mg Tamsulosinhydrochlorid berichtet. Akute Hypotonie (systolischer Blutdruck 70 mm Hg), Erbrechen und Diarrhö wurden beobachtet, die mit Flüssigkeitsersatz behandelt wurden und der Patient am selben Tag wieder entlassen werden konnte. Im Falle einer akuten Hypotonie nach Überdosierung sollten herzkreislaufunterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Der Blutdruck und die Herzfrequenz können durch Hinlegen des Patienten wieder normalisiert werden. Falls dies nicht hilft, können Volumenexpander (und, falls nötig, blutdrucksteigernde Mittel) eingesetzt werden. Die Nierenfunktion sollte überwacht werden und allgemeine unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Eine Dialyse ist wahrscheinlich nicht von Nutzen, da Tamsulosin zu einem sehr hohen Anteil an Plasmaproteine gebunden ist.

Um eine weitere Absorption zu verhindern, können Maßnahmen wie Erbrechen durchgeführt werden. Sind größere Mengen aufgenommen worden, so kann eine Magenspülung durchgeführt werden sowie Aktivkohle und ein osmotisch wirkendes Laxativum, wie z. B. Natriumsulfat, gegeben werden.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten, ATC-Code: G04CA52

Dutasterid-Tamsulosin ist eine Kombination aus zwei Arzneimitteln: Dutasterid, einem dualen 5-alpha-Reduktase-Inhibitor (5-ARI) und Tamsulosinhydrochlorid, einem Antagonisten des Alpha-1a- und -1d-Adrenozeptors. Diese Arzneimittel haben sich ergänzende Wirkmechanismen, welche die Symptome und den Harnfluss schnell verbessern sowie das Risiko eines akuten Harnverhalts (acute urinary retention; AUR) und die Notwendigkeit einer BPH-bedingten Operation reduzieren.



Dutasterid hemmt die 5-alpha-Reduktase-Isoenzyme vom Typ 1 und Typ 2, die für die Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron (DHT) verantwortlich sind. DHT ist ein Androgen, das hauptsächlich für das Prostatawachstum und die Entwicklung der BPH verantwortlich ist. Tamsulosin hemmt Alpha-1a- und -1d-adrenerge Rezeptoren im Stroma der glatten Prostatamuskulatur und des Harnblasenhalses. Etwa 75 % der Alpha-1-Rezeptoren in der Prostata sind vom Subtyp Alpha-1a.

#### Dutasterid in Kombination mit Tamsulosin

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die vorhandenen Informationen über die gleichzeitige Anwendung von Dutasterid und 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 mit Tamsulosin 0,4 mg (n = 1.610) wurde bei männlichen Patienten mit moderaten bis schweren Symptomen einer BPH, die in einer vierjährigen, multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie ein Prostatavolumen von  $\geq 30$  ml und einen PSA-Wert im Bereich von 1,5 bis 10 ng/ml hatten, bewertet. Ungefähr 53 % der Patienten hatten eine vorherige Behandlung mit 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren oder Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten. Der primäre Endpunkt zur Wirksamkeit während der ersten zwei Jahre der Behandlung war die Änderung des Internationalen Prostata-Symptom-Scores (IPSS), ein 8-Punkte-Fragebogen, basierend auf dem AUA-SI mit einer zusätzlichen Frage zur Lebensqualität. Die sekundären Endpunkte zur Wirksamkeit nach 2 Jahren umfassten die maximale Harnflussrate (Q<sub>max</sub>) und das Prostatavolumen. Die Kombination erzielte für den IPSS eine Signifikanz ab Monat 3 im Vergleich zu Dutasterid und ab Monat 9 im Vergleich zu Tamsulosin. Im Hinblick auf Q<sub>max</sub> erzielte die Kombination eine Signifikanz ab Monat 6 sowohl im Vergleich zu Dutasterid als auch zu Tamsulosin.

Die Kombination von Dutasterid und Tamsulosin erzielt eine deutlich stärkere Verbesserung der Symptome als die jeweiligen Einzelkomponenten in Monotherapie. Nach zweijähriger Behandlung zeigte die Kombinationstherapie eine statistisch signifikante, adjustierte mittlere Verbesserung des Symptom-Scores im Vergleich zum Ausgangswert von -6,2 Einheiten.

Die adjustierte mittlere Verbesserung der Flussrate vom Ausgangswert betrug 2,4 ml/s für die Kombinationstherapie, 1,9 ml/s für Dutasterid und 0,9 ml/s für Tamsulosin. Die adjustierte mittlere Verbesserung bezüglich BPH Impact Index (BII) vom Ausgangswert betrug -2,1 Einheiten für die Kombinationstherapie, -1,7 für Dutasterid und -1,5 für Tamsulosin. Diese Verbesserungen von Flussrate und BII unter der Kombinationstherapie waren statistisch signifikant gegenüber den beiden Monotherapien.

Die Verringerung des Gesamt-Prostatavolumens und des Volumens der Transitionszone war nach zweijähriger Behandlung unter der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie mit Tamsulosin statistisch signifikant.

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

Die sekundären Endpunkte zur Wirksamkeit nach 4 Behandlungsjahren umfassten die Zeit bis zur klinischen Progression (definiert als ein zusammengesetzter Parameter aus einer Verschlechterung des IPSS von  $\geq 4$  Punkten, Auftreten eines durch die BPH-bedingten akuten Harnverhalts, Inkontinenz, Harnwegsinfektionen und Niereninsuffizienz), die Änderung des Internationalen Prostata Symptom Score (IPSS), die maximale Harnflussrate (Q<sub>max</sub>) und das Prostatavolumen.

Der IPSS ist ein 8-Punkte-Fragebogen, basierend auf dem AUA-SI mit einer zusätzlichen Frage zur Lebensqualität. Die Ergebnisse nach 4 Behandlungsjahren sind im Folgenden dargestellt:

Siehe unten stehende Tabelle

#### Dutasterid

In drei multizentrischen, multinationalen, Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studien über 2 Jahre wurde die Wirksamkeit von Dutasterid in einer Dosis von 0,5 mg/Tag gegen Placebo bei 4.325 männlichen Patienten mit moderaten bis schweren BPH-Symptomen untersucht, die ein Prostatavolumen von  $\geq 30$  ml und einen PSA-Wert im Bereich von 1,5 bis 10 ng/ml aufwiesen. Die Studien wurden mit einer nicht-verblindeten Verlängerungsphase auf insgesamt 4 Jahre weitergeführt, wobei alle Patienten, die in den Studien verblieben, dieselbe Dosierung von 0,5 mg Dutasterid erhielten. An der Studie nahmen 37 % der zunächst für Placebo randomisierten und 40 % der für Dutasterid randomisierten Patienten teil. Die Mehrheit (71 %) der 2.340 teilnehmenden Patienten der nicht-verblindeten Verlängerungsphasen schlossen die zusätzlichen 2 Jahre ab.

Die wichtigsten klinischen Wirksamkeitsparameter waren der Symptom-Index der American Urological Association (AUA-SI), der maximale Harnfluss (Q<sub>max</sub>) sowie die Inzidenz des akuten Harnverhalts und der

Parameter	Zeitpunkt	Kombination	Dutasterid	Tamsulosin
Akuter Harnverhalt oder BPH-bedingte Operation (%)	Inzidenz nach 48 Monaten	4,2	5,2	11,9 <sup>a</sup>
Klinische Progression* (%)	Monat 48	12,6	17,8 <sup>b</sup>	21,5 <sup>a</sup>
IPSS (Einheiten)	[Ausgangswert] Monat 48 (Abweichung vom Ausgangswert)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 <sup>b</sup>	[16,4] -3,8 <sup>a</sup>
Q <sub>max</sub> (ml/sec)	[Ausgangswert] Monat 48 (Abweichung vom Ausgangswert)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 <sup>a</sup>
Prostatavolumen (ml)	[Ausgangswert] Monat 48 (% Abweichung vom Ausgangswert)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] + 4,6 <sup>a</sup>
Volumen der Transitionalzone der Prostata (ml) <sup>#</sup>	[Ausgangswert] Monat 48 (% Abweichung vom Ausgangswert)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 <sup>a</sup>
BPH Impact Index (BII) (Einheiten)	[Ausgangswert] Monat 48 (Abweichung vom Ausgangswert)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 <sup>b</sup>	[5,3] -1,2 <sup>a</sup>
IPSS Frage 8 (BPH-bedingter Gesundheitszustand) (Einheiten)	[Ausgangswert] Monat 48 (Abweichung vom Ausgangswert)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 <sup>b</sup>	[3,6] -1,1 <sup>a</sup>

Die Ausgangswerte sind Mittelwerte und die Abweichungen vom Ausgangswert sind adjustierte mittlere Veränderungen.

\* Die klinische Progression wurde als ein zusammengesetzter Parameter definiert aus einer Verschlechterung des IPSS von  $\geq 4$  Punkten, Auftreten eines durch die BPH-bedingten akuten Harnverhalts, Inkontinenz, Harnwegsinfektionen und Niereninsuffizienz.

<sup>#</sup> Gemessen in ausgewählten Prüfböden (13 % der randomisierten Patienten)

<sup>a</sup> Die Kombination erzielte nach 48 Monaten vs. Tamsulosin eine statistische Signifikanz von p < 0,001

<sup>b</sup> Die Kombination erzielte nach 48 Monaten vs. Dutasterid eine statistische Signifikanz von p < 0,001

operativen Intervention als Folge des BPH-Syndroms.

Der AUA-SI ist ein Fragebogen mit 7 Fragen zur BPH-Symptomatik, wobei maximal ein Punktwert von 35 erreicht werden kann. Bei Studienbeginn hatten die Patienten einen durchschnittlichen Punktwert von etwa 17. Nach sechsmonatiger, einjähriger und zweijähriger Behandlung zeigte die Placebo-Gruppe eine durchschnittliche Besserung um 2,5, 2,5 bzw. 2,3 Punkte, während die Dutasterid-Gruppe sich um 3,2, 3,8 bzw. 4,5 Punkte besserte. Die Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen waren statistisch signifikant. Die Verbesserung des AUA-SI, die während der ersten 2 Jahre der doppelblinden Behandlung zu erkennen war, blieb während 2 zusätzlicher Jahre in nicht-verblindeten Verlängerungsphasen der Studien bestehen.

$Q_{max}$  (maximaler Harnfluss)

Der mittlere  $Q_{max}$ -Ausgangswert für die Studien betrug etwa 10 ml/sek (normaler  $Q_{max} \geq 15$  ml/sek). Nach einjähriger sowie nach zweijähriger Behandlung hatte sich der Harnfluss in der Placebo-Gruppe um jeweils 0,8 bzw. 0,9 ml/sek und in der Dutasterid-Gruppe um 1,7 bzw. 2,0 ml/sek gebessert. Der Unterschied zwischen den Gruppen war von Monat 1 bis Monat 24 statistisch signifikant. Der Anstieg der maximalen Harnflussrate während der ersten 2 Jahre doppelblinder Behandlung blieb während 2 zusätzlicher Jahre in nicht-verblindeten Verlängerungsphasen der Studien bestehen.

Akuter Harnverhalt und Operationen

Nach zweijähriger Behandlung betrug die Inzidenz des akuten Harnverhaltes (AUR) 4,2 % in der Placebo-Gruppe im Vergleich zu 1,8 % in der Dutasterid-Gruppe (Risikoreduktion um 57 %). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und bedeutet, dass 42 Patienten (95 %-KI 30 bis 73) zwei Jahre lang behandelt werden müssen, um einen Fall von AUR zu verhindern.

Nach zwei Jahren betrug die Inzidenz von operativen Eingriffen im Zusammenhang mit BPH 4,1 % in der Placebo-Gruppe und 2,2 % in der Dutasterid-Gruppe (Risikoreduktion um 48 %). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und bedeutet, dass 51 Patienten (95 %-KI 33 bis 109) zwei Jahre lang behandelt werden müssen, um bei einem Patienten einen operativen Eingriff zu vermeiden.

Haarwachstum

Die Auswirkung von Dutasterid auf das Haarwachstum wurde im Rahmen der Phase-III-Studien der klinischen Prüfung nicht untersucht. Allerdings können 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren bei Patienten mit Haarverlust vom männlichen Typ (androgenetische Alopezie des Mannes) den Haarausfall reduzieren und neues Haarwachstum herbeiführen.

Schilddrüsenfunktion

Die Schilddrüsenfunktion wurde in einer einjährigen Studie an gesunden männlichen Probanden untersucht. Der Spiegel des freien Thyroxins blieb unter Dutasterid stabil, während der TSH-Spiegel im Vergleich zu Placebo am Ende der einjährigen Behandlung geringfügig anstieg (um 0,4  $\mu$ U/ml). Da

aber die TSH-Spiegel variierten, die Medianbereiche des TSH (1,4 bis 1,9  $\mu$ U/ml) innerhalb der Normalgrenzen (0,5 bis 5/6  $\mu$ U/ml) und die Spiegel des freien Thyroxins innerhalb der Normalgrenzen konstant blieben sowie unter Dutasterid vergleichbar mit Placebo waren, wurden die TSH-Veränderungen nicht als klinisch relevant eingestuft. Klinische Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion durch Dutasterid fanden sich in keiner der klinischen Studien.

Neoplasien der Brust

In den zweijährigen klinischen Studien, mit denen insgesamt eine Dutasterid-Exposition von 3.374 Patientenjahren erreicht wurde, und zum Zeitpunkt der Zulassung in der zweijährigen nicht-verblindeten Verlängerungsphase wurden 2 Fälle mit Brustkrebs bei Männern bei den mit Dutasterid behandelten Patienten sowie 1 Fall in der Placebo-Gruppe gemeldet. In den vierjährigen klinischen Studien CombAT und REDUCE, mit denen eine Dutasterid-Exposition von 17.489 Patientenjahren und eine Exposition mit Dutasterid und Tamsulosin von 5.027 Patientenjahren erreicht wurden, wurde in keiner der Behandlungsgruppen ein Fall von Brustkrebs berichtet.

Zwei epidemiologische Fall-Kontroll-Studien, eine davon durchgeführt in einer amerikanischen ( $n = 339$  Brustkrebsfälle und  $n = 6.780$  Kontrollpersonen), die andere in einer britischen ( $n = 398$  Brustkrebsfälle und  $n = 3.930$  Kontrollpersonen) Gesundheitsdatenbank, haben kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Brustkrebs bei Männern durch die Einnahme von 5-ARIs gezeigt (siehe Abschnitt 4.4).

Ergebnisse aus der ersten Studie haben keinen positiven Zusammenhang zu Brustkrebs bei Männern identifiziert (relatives Risiko für  $\geq 1$  Jahr Einnahme vor Brustkrebs Diagnose verglichen zu  $< 1$  Jahr Einnahme: 0,70; 95 % CI 0,34, 1,45). In der zweiten Studie war das geschätzte Risikoverhältnis für Brustkrebs assoziiert mit der Einnahme von 5-ARIs im Vergleich zur Nicht-Einnahme 1,08; 95 % CI 0,62, 1,87).

Ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Brustkrebs bei Männern und einer Langzeiteinnahme von Dutasterid wurde nicht festgestellt.

Fertilität des Mannes

Die Auswirkungen von Dutasterid 0,5 mg/Tag auf Spermaeigenschaften wurde an gesunden Freiwilligen im Alter von 18 bis 52 Jahren ( $n = 27$  Dutasterid,  $n = 23$  Placebo) über eine Behandlungsdauer von 52 Wochen und eine Nachbeobachtungsphase nach Behandlung von 24 Wochen untersucht. Nach 52 Wochen betrug die durchschnittliche Reduktion von Spermienzahl, Ejakulatvolumen und Spermien-Motilität gegenüber den Ausgangswerten in der Dutasterid-Gruppe, nach Adjustierung um die jeweilige Reduktion in der Placebo-Gruppe, 23 %, 26 % bzw. 18 %. Die Konzentration und die Morphologie der Spermien waren nicht beeinflusst. Nach der 24-wöchigen Nachbeobachtungsphase verblieb die durchschnittliche Reduktion der Spermienzahl gegenüber dem Ausgangswert in der Dutasterid-Gruppe bei 23 %. Während die durchschnittlichen Werte für alle Parameter

zu allen Zeitpunkten im Normalbereich blieben und nicht die vorher definierten Kriterien für eine klinisch signifikante Änderung (30 %) erreichten, hatten zwei Probanden in der Dutasterid-Gruppe nach 52 Wochen eine Abnahme der Spermienzahl um mehr als 90 % gegenüber den Ausgangswerten. Beide zeigten eine partielle Erholung in der 24-wöchigen Nachbeobachtungsphase. Die Möglichkeit einer reduzierten Fertilität des Mannes kann nicht ausgeschlossen werden.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

In einer vierjährigen BPH-Studie mit 4.844 Männern unter der Behandlung mit Dutasterid in Kombination mit Tamsulosin (der CombAT-Studie) war die Inzidenz des zusammengesetzten Parameters „Herzinsuffizienz“ in der Kombinations-Gruppe (14/1.610; 0,9 %) höher als in jeder der beiden Monotherapie-Gruppen: Dutasterid (4/1.623; 0,2 %) und Tamsulosin (10/1.611; 0,6 %).

In einer weiteren vierjährigen Studie (der REDUCE-Studie) mit 8.231 Männern im Alter von 50 bis 75 Jahren mit vorausgegangenem negativer Biopsie für ein Prostatakarzinom und einem PSA-Ausgangswert zwischen 2,5 ng/ml und 10,0 ng/ml (Männer im Alter von 50 bis 60 Jahren) bzw. 3,0 ng/ml und 10,0 ng/ml (Männer älter als 60 Jahre) bestand eine höhere Inzidenz des zusammengesetzten Parameters „Herzinsuffizienz“ bei Studienteilnehmern, die einmal täglich 0,5 mg Dutasterid einnahmen (30/4.105; 0,7 %) im Vergleich zu Studienteilnehmern, die Placebo einnahmen (16/4.126; 0,4 %). Eine Post Hoc Analyse dieser Studie zeigte eine höhere Inzidenz des zusammengesetzten Parameters „Herzinsuffizienz“ bei Studienteilnehmern, die Dutasterid und einen Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten einnahmen (12/1.152; 1,0 %), im Vergleich zu Studienteilnehmern, die nur Dutasterid und keinen Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten (18/2.953; 0,6 %), Placebo und einen Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten (1/1.399;  $< 0,1$  %) oder Placebo und keinen Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten einnahmen (15/2.727; 0,6 %).

In einer Meta-Analyse von 12 randomisierten, Placebo- oder Vergleichspräparat-kontrollierten klinischen Studien ( $n = 18.802$ ), in welchen das Risiko der Entwicklung von kardiovaskulären Nebenwirkungen durch die Einnahme von Dutasterid ausgewertet wurde (durch einen Vergleich mit Kontrollgruppen), wurde kein konsistenter, statistisch signifikanter Risikoanstieg für Herzinsuffizienz (RR 1,05; 95 % CI 0,71, 1,57), akuten Herzinfarkt (RR 1,00; 95 % CI 0,77, 1,30) oder Schlaganfall (RR 1,20; 95 % CI 0,88, 1,64) gefunden.

Prostatakarzinom und höhergradige Tumore  
In einem vierjährigen Vergleich zwischen Placebo und Dutasterid (der REDUCE-Studie) mit 8.231 Männern im Alter von 50 bis 75 Jahren mit vorausgehender negativer Biopsie für Prostatakarzinom und einem PSA-Ausgangswert zwischen 2,5 ng/ml und 10,0 ng/ml (Männer im Alter von 50 bis 60 Jahren) bzw. 3,0 ng/ml und 10,0 ng/ml (Männer älter als 60 Jahre) lagen für 6.706 Studienteilnehmer die Daten einer Nadelbiopsie der Prostata (hauptsächlich





durch das Protokoll vorgeschrieben) zur Analyse vor, um den Gleason-Score bestimmen zu können. Bei 1.517 Studienteilnehmern wurde im Rahmen der Studie ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Die Mehrzahl der durch die Biopsie nachgewiesenen Prostatakarzinome wurde in beiden Behandlungsgruppen als niedriggradig diagnostiziert (Gleason 5–6; 70 %).

Es bestand eine höhere Inzidenz von Prostatakarzinomen mit Gleason-Score 8–10 in der Dutasterid-Gruppe (n = 29; 0,9 %) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (n = 19; 0,6 %) (p = 0,15). In den Jahren 1–2 war die Anzahl der Studienteilnehmer mit Karzinomen mit Gleason-Score 8–10 in der Dutasterid-Gruppe (n = 17; 0,5 %) mit derjenigen in der Placebo-Gruppe (n = 18; 0,5 %) vergleichbar. In den Jahren 3–4 wurden in der Dutasterid-Gruppe (n = 12; 0,5 %) mehr Karzinome mit Gleason-Score 8–10 als in der Placebo-Gruppe (n = 1; < 0,1 %) (p = 0,0035) diagnostiziert. Es sind keine Daten über die Wirkung von Dutasterid auf das Risiko von Prostatakarzinomen bei Männern über 4 Jahre hinaus verfügbar. Der prozentuale Anteil von Studienteilnehmern, bei denen Karzinome mit Gleason-Score 8–10 diagnostiziert wurden, war über alle Studienabschnitte (Jahre 1–2 und Jahre 3–4) in der Dutasterid-Gruppe konsistent (0,5 % in jedem Studienabschnitt), während in der Placebo-Gruppe in den Jahren 3–4 der prozentuale Anteil von Studienteilnehmern, bei denen Karzinome mit Gleason-Score 8–10 diagnostiziert wurden, niedriger war als in den Jahren 1–2 (< 0,1 % versus 0,5 %) (siehe Abschnitt 4.4). Es bestand kein Unterschied in der Inzidenz von Karzinomen mit Gleason-Score 7–10 (p = 0,81).

Die zusätzliche zweijährige Folgestudie der REDUCE-Studie hat keine neuen Fälle von Prostatakarzinomen mit Gleason-Score 8–10 identifiziert.

In einer vierjährigen BPH-Studie (CombAT), in der das Protokoll keine Biopsien vorschrieb, sondern alle Diagnosen von Prostatakarzinomen auf Verdachtsbiopsien beruhten, waren die Raten von Karzinomen mit einem Gleason-Score von 8–10 für Dutasterid (n = 8; 0,5 %), für Tamsulosin (n = 11; 0,7 %) und für die Kombinationsbehandlung (n = 5; 0,3 %).

Vier unterschiedliche epidemiologische, populationsbezogene Studien (zwei Studien basierend auf einer Gesamtpopulation von 174.895, eine basierend auf einer Population von 13.892 und eine basierend auf einer Population von 38.058) haben gezeigt, dass die Einnahme von 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren weder mit dem Vorkommen von hochgradigem Prostatakarzinom noch mit Prostatakarzinom- oder Gesamtmortalität assoziiert ist.

Der Zusammenhang zwischen Dutasterid und höhergradigem Prostatakarzinom ist nicht klar.

Auswirkungen auf die Sexualfunktion:

Die Auswirkungen von Dutasterid/Tamsulosin auf die Sexualfunktion wurden in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie an sexuell aktiven Männern mit BPH ausgewertet (Dutasterid/Tamsulosin: n = 243, Placebo: n = 246). Es wurde eine statistisch signifikant (p < 0,001) größere Abnahme (Verschlechterung) des Men's Sexual Health Questionnaire (MSHQ) Gesamt-Scores in der Kombinationsgruppe nach 12 Monaten beobachtet. Die Abnahme hing überwiegend mit einer Verschlechterung in der Domäne für die ejakulatorische Funktion und der Domäne für die sexuelle Gesamtzufriedenheit zusammen und nicht mit der Domäne für die Erektionsfunktion. Diese Effekte hatten keinen Einfluss auf die Einschätzung der Studienteilnehmer von Dutasterid/Tamsulosin als Medikament, die im Vergleich zu Placebo mit einer statistisch signifikant (p < 0,05) größeren Gesamtzufriedenheit während der gesamten 12 Monate bewertet wurde. Etwa die Hälfte der während der 12-monatigen Behandlungszeit in dieser Studie auftretenden sexuellen Nebenwirkungen schwand innerhalb der 6-monatigen Nachbeobachtungsphase nach Ende der Behandlung.

Für die Kombination aus Dutasterid und Tamsulosin und die Monotherapie mit Dutasterid ist bekannt, dass sie Nebenwirkungen in der Sexualfunktion verursachen (siehe Abschnitt 4.8).

Wie in anderen Studien beobachtet, unter anderem in der CombAT und REDUCE Studie, nimmt die Inzidenz von Nebenwirkungen, bezogen auf die Sexualfunktion, zeitlich unter fortgesetzter Therapie ab.

Tamsulosin

Tamsulosin erhöht die maximale Harnflussrate. Es reduziert die Obstruktion, indem es eine Relaxation der glatten Muskulatur in der Prostata und der Urethra bewirkt und dadurch die Symptome bei der Harnblasenentleerung lindert. Außerdem lindert es die irritativen Symptome, die bei einer Harnblaseninstabilität von großer Bedeutung sind. Diese Wirkungen auf die irritativen und obstruktiven Symptome werden unter der Langzeittherapie aufrechterhalten. Die Notwendigkeit für eine operative Behandlung oder Katheterisierung wird signifikant verzögert.

Antagonisten des Alpha-1-Adrenozeptors können den Blutdruck senken, indem sie den peripheren Widerstand reduzieren. In Studien wurde keine klinisch signifikante Senkung des Blutdrucks durch Tamsulosin beobachtet.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Bioäquivalenz der Fixkombination von Dutasterid-Tamsulosin und der freien Kombination von Dutasterid und Tamsulosin wurde gezeigt.

Die Bioäquivalenzstudie für die Einzeldosierung wurde in nüchternem und nicht nüchternem Zustand durchgeführt. In nicht nüchternem Zustand wurde für die Tamsulosinkomponente der Fixkombination eine Reduktion des C<sub>max</sub>-Wertes um 30 % im Vergleich zum nüchternen Zustand festgestellt. Nahrungsaufnahme zeigte keinen Effekt auf die AUC von Tamsulosin.

Absorption

Dutasterid

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

Tamsulosin

Tamsulosin wird aus dem Darm absorbiert und ist fast vollständig bioverfügbar. Sowohl die Absorptionsrate als auch das Ausmaß der Absorption von Tamsulosin sind reduziert, wenn es innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit eingenommen wird. Eine gleichmäßige Absorption kann durch den Patienten begünstigt werden, wenn er Dutasterid/Tamsulosin Mylan jeweils nach der gleichen Mahlzeit einnimmt. Tamsulosin weist Plasmaspiegel auf, die proportional zur applizierten Dosis sind.

Nach der Einnahme einer Einzeldosis Tamsulosin auf nicht nüchternen Magen werden Plasmaspitzenkonzentrationen von Tamsulosin nach ungefähr 6 Stunden erreicht und im „Steady State“, das am Tag 5 nach Beginn der Mehrfachdosierung erreicht wird, ist die mittlere „Steady State“-Plasmaspitzenkonzentration bei Patienten ungefähr um zwei Drittel höher als diejenige, die nach einer Einzelgabe erreicht wird. Obwohl dies bei älteren Patienten beobachtet wurde, kann man die gleiche Beobachtung auch bei jüngeren Patienten erwarten.

Verteilung

Dutasterid

Dutasterid hat ein großes Verteilungsvolumen (300 bis 500 l) und weist eine ausgeprägte Plasmaproteinbindung (> 99,5 %) auf. Nach täglicher Gabe erreicht die Dutasterid-Serumkonzentration nach einem Monat 65 % des „Steady State“ und nach drei Monaten etwa 90 %.

Nach sechsmonatiger Verabreichung der täglichen Dosis von 0,5 mg werden „Steady State“-Serumkonzentrationen (C<sub>ss</sub>) von etwa 40 ng/ml erreicht. Durchschnittlich gehen 11,5 % des Dutasterid aus dem Serum in die Samenflüssigkeit über.

Tamsulosin

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

Biotransformation

Dutasterid

Dutasterid wird *in vivo* in großem Umfang metabolisiert. *In vitro* wird Dutasterid durch die Cytochrome P450 3A4 und 3A5 in drei monohydroxylierte Metaboliten und einen dihydroxylierten Metaboliten verstoffwechselt.

Nach oraler Gabe von 0,5 mg/Tag Dutasterid werden bis zum Erreichen des „Steady State“ 1,0 % bis 15,4 % (im Mittel 5,4 %) der verabreichten Dosis als unverändertes Dutasterid mit dem Stuhl ausgeschieden. Der Rest wird in Form der 4 Hauptmetaboliten, die jeweils 39 %, 21 %, 7 % und 7 % der abgebauten Substanz ausmachen, und von 6 Nebenmetaboliten (jeweils unter 5 %) mit dem Stuhl ausgeschieden. Im menschlichen Urin sind nur sehr geringe Mengen

unveränderten Dutasterids (weniger als 0,1 % der Dosis) nachweisbar.

#### Tamsulosin

Im Menschen findet keine enantiomere Bio-konversion von Tamsulosinhydrochlorid [R(-) Isomer] in das S(+) Isomer statt. Tamsulosinhydrochlorid wird in der Leber in großem Umfang durch Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert und weniger als 10 % der Dosis werden unverändert über den Urin ausgeschieden. Das pharmakokinetische Profil der Metaboliten wurde jedoch am Menschen nicht untersucht. In vitro-Ergebnisse deuten darauf hin, dass CYP3A4 und CYP2D6 sowie auch in geringerem Umfang andere CYP-Isoenzyme bei der Metabolisierung von Tamsulosinhydrochlorid beteiligt sind. Eine Hemmung von Stoffwechselenzymen in der Leber kann zu einer größeren Exposition mit Tamsulosin führen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Die Metaboliten von Tamsulosinhydrochlorid werden vor der renalen Ausscheidung in großem Umfang an Glucuronide oder Sulfate konjugiert.

#### Elimination

##### Dutasterid

Die Elimination von Dutasterid ist dosisabhängig und scheint auf zwei parallelen Wegen abzulaufen, wobei der eine Eliminationsweg bei klinisch relevanten Konzentrationen sättigbar ist und der andere nicht. Bei niedrigen Serumkonzentrationen (weniger als 3 ng/ml) erfolgt eine schnelle Clearance von Dutasterid sowohl über den konzentrationsabhängigen als auch über den konzentrationsunabhängigen Eliminationsweg. Bei Einzeldosen von 5 mg oder weniger war eine schnelle Clearance und eine mit 3 bis 9 Tagen kurze Halbwertszeit nachzuweisen.

Bei therapeutischen Konzentrationen und wiederholten Gaben von 0,5 mg/Tag dominiert der langsamere lineare Eliminationsweg und die Halbwertszeit beträgt etwa 3 bis 5 Wochen.

#### Tamsulosin

Tamsulosin und seine Metaboliten werden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden. Der Anteil von Tamsulosin, der als unveränderter aktiver Wirkstoff ausgeschieden wird, beträgt ca. 9 % einer Dosis.

Nach der intravenösen oder oralen Gabe einer schnell freigesetzten Formulierung beträgt die Eliminations-Halbwertszeit von Tamsulosin im Plasma 5 bis 7 Stunden. Aufgrund der durch die Absorptionsrate kontrollierten Pharmakokinetik von Tamsulosinkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung beträgt die scheinbare Halbwertszeit von Tamsulosin nach Nahrungsaufnahme ungefähr 10 Stunden und im „Steady State“ ungefähr 13 Stunden.

#### Ältere Patienten

##### Dutasterid

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

derjenigen, die man bei der Gruppe der über 70-Jährigen gesehen hatte.

#### Tamsulosin

Der Vergleich der Gesamtexposition (AUC) und der Halbwertszeit von Tamsulosinhydrochlorid über mehrere Studien hinweg deutet darauf hin, dass die pharmakokinetische Verteilung von Tamsulosinhydrochlorid bei älteren Männern im Vergleich zu jungen, gesunden Freiwilligen leicht verlängert ist. Die intrinsische Clearance ist unabhängig von der Bindung von Tamsulosinhydrochlorid an AAG, nimmt jedoch mit dem Alter ab, was verglichen mit Patienten im Alter von 20 bis 32 Jahren bei Patienten von 55 bis 75 Jahren zu einer 40 % höheren Gesamtexposition (AUC) führt.

#### Niereninsuffizienz

##### Dutasterid

Die Auswirkung einer Niereninsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Dutasterid wurde bislang nicht untersucht. Allerdings finden sich im menschlichen Urin weniger als 0,1 % einer Dutasterid „Steady-State“-Dosis von 0,5 mg wieder, so dass bei Patienten mit Niereninsuffizienz kein signifikanter Anstieg der Dutasterid-Plasmakonzentration zu erwarten ist (siehe Abschnitt 4.2).

#### Tamsulosin

Die Pharmakokinetik von Tamsulosinhydrochlorid wurde bei 6 Patienten mit leichter bis mittelschwerer ( $30 \leq \text{CLcr} < 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) oder mittelschwerer bis schwerer ( $10 \leq \text{CLcr} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) Niereninsuffizienz und 6 Personen mit normaler Nierenfunktion ( $\text{CLcr} > 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) verglichen. Während eine Änderung der Plasmagesamtkonzentration von Tamsulosinhydrochlorid aufgrund der veränderten Bindung an AAG festgestellt wurde, blieb die Konzentration des ungebundenen (aktiven) Tamsulosinhydrochlorids, als auch die intrinsische Clearance, relativ konstant. Daher ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz für Tamsulosinhydrochloridkapseln keine Dosisanpassung erforderlich. Tamsulosinhydrochlorid wurde jedoch nicht an Patienten mit einer Niereninsuffizienz im Endstadium ( $\text{CLcr} < 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) untersucht.

#### Leberfunktionsstörungen

##### Dutasterid

Die Wirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Dutasterid wurde bislang nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3). Da aber Dutasterid überwiegend über den Stoffwechsel eliminiert wird, kann man davon ausgehen, dass die Plasmaspiegel bei diesen Patienten erhöht sind und die Halbwertszeit von Dutasterid verlängert ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### Tamsulosin

Die Pharmakokinetik von Tamsulosinhydrochlorid wurde bei 8 Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung („Child-Pugh's“ Klassifikation: Schweregrade A und B) und 8 Personen mit normaler Leberfunktion verglichen. Während eine Änderung der Plasmagesamtkonzentration von Tamsulosinhydrochlorid aufgrund der veränderten Bindungseigenschaften an AAG festgestellt wurde, wurde keine signifikante Änderung der Konzentration des ungebundenen (aktiven) Tamsulosinhydrochlorids bei einer

moderaten (32 %) Veränderung der intrinsischen Clearance des ungebundenen Tamsulosinhydrochlorids festgestellt. Daher ist bei Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung keine Anpassung der Tamsulosinhydrochlorid-Dosis erforderlich. Tamsulosinhydrochlorid wurde nicht an Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung untersucht.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien wurden mit Dutasterid/Tamsulosin nicht durchgeführt. Dutasterid und Tamsulosinhydrochlorid wurden in toxikologischen Untersuchungen an Tieren einzeln bereits ausgiebig untersucht und die Ergebnisse waren konsistent mit den bekannten pharmakologischen Wirkungen von 5 $\alpha$ -Reduktase-Inhibitoren und Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten. Die folgenden Angaben reflektieren die über die Einzelkomponenten verfügbaren Informationen.

#### Dutasterid

Die vorliegenden Untersuchungen zur allgemeinen Toxizität, Reproduktionstoxizität und Kanzerogenität haben keine besonderen Risiken für den Menschen gezeigt.

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

Wie bei anderen 5 $\alpha$ -Reduktase-Inhibitoren wurde nach Verabreichung von Dutasterid an trächtige Ratten und Kaninchen eine Feminisierung von männlichen Föten beobachtet. Nach Paarung mit männlichen Ratten, die mit Dutasterid behandelt worden waren, wurde Dutasterid im Blut der weiblichen Tiere nachgewiesen. Nach Verabreichung von Dutasterid an trächtige Primaten wurde bei Blutkonzentrationen, die mit ausreichendem Abstand über denjenigen lagen, die beim Menschen auf dem Weg der Insemination zu erwarten sind, keine Feminisierung der männlichen Föten beobachtet. Eine Beeinträchtigung des männlichen Föten nach Übertragung von Dutasterid mit dem Samen ist unwahrscheinlich.

#### Tamsulosin

Studien zur allgemeinen Toxizität und Genotoxizität zeigten kein besonderes Risiko für Menschen, die über die pharmakologischen Eigenschaften von Tamsulosin hinausgehen.

In Studien zur Kanzerogenität bei Ratten und Mäusen führte Tamsulosinhydrochlorid zu einer erhöhten Inzidenz proliferativer Veränderungen der Brustdrüsen weiblicher Tiere. Diese Ergebnisse, die möglicherweise in Zusammenhang mit einer Hyperprolaktinämie stehen und nur bei hohen Dosierungen auftraten, werden als klinisch nicht relevant angesehen.

Hohe Dosen von Tamsulosinhydrochlorid führten zu einer reversiblen Abnahme der Fertilität bei männlichen Ratten, die möglicherweise mit einer Veränderung des Samengehalts oder Ejakulationsstörungen zusammenhängt. Die Auswirkungen von





Tamsulosinhydrochlorid auf Spermienzahl und -funktion wurden nicht untersucht.

Die Gabe von Tamsulosinhydrochlorid in höheren als therapeutischen Dosen an schwangere weibliche Ratten und Kaninchen zeigte keine Anzeichen für eine Schädigung des Föten.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Hartkapselhülle:

Gelatine  
Eisen(II, III)-oxid (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)

#### Weichkapselinhalt (Dutasterid):

Propylenglycolmonocaprylat Typ II (90 % Monoester, 10 % Diester)  
Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.) (E 321)

#### Weichkapselhülle:

Gelatine  
Glycerol  
Titandioxid (E 171)  
Mittelkettige Triglyceride  
Phospholipide aus Sojabohnen (Sojalecithin)

#### Tamsulosin-Pellets:

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)-Dispersion 30 % (Ph. Eur.) (enthält Natriumdodecylsulfat, Polysorbat 80)  
Mikrokristalline Cellulose  
Dibutyldecandioat  
Polysorbat 80  
Siliciumdioxid-Hydrat  
Calciumstearat (Ph. Eur.)

#### Schwarze Drucktinte:

Schellack  
Eisen(II, III)-oxid (E 172)  
Propylenglycol  
konzentrierte Ammoniak-Lösung  
Kaliumhydroxid

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit Polypropylen-Deckel, der Trockenmittel aus Siliciumdioxid-Gel enthält.

Packungsgrößen: 7, 30 und 90 Hartkapseln  
Packungsgrößen:

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 durch die Haut aufgenommen, daher muss der Kontakt mit undichten Kapseln vermieden werden. Bei Berührung mit undichten Kapseln ist das betroffene Areal unverzüglich mit Seife und Wasser abzuwaschen (siehe Abschnitt 4.4).

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH  
Lütticher Straße 5  
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:  
Viatrix Healthcare GmbH  
Lütticher Straße 5  
53842 Troisdorf

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2202354.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

29.11.2019

## 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

## 11. 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt