

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tamsublock Duo 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:

Sojalecithin und Propylenglycol.

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.

Tamsublock Duo sind längliche Hartgelatinekapseln, etwa 24,2 mm × 7,7 mm groß, mit einer braunen Hülle und einer beigen Kappe, bedruckt mit C001 in schwarzer Tinte.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Symptome der benignen Prostatahyperplasie (BPH).

Zur Senkung des Risikos von akutem Harnverhalt (AHV) und operativen Eingriffen bei Patienten mit mittelschweren bis schweren BPH-Symptomen.

Zu 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 Tamsublock Duo beträgt eine Kapsel (0,5 mg/0,4 mg) täglich.

Gegebenenfalls kann Tamsublock Duo angewendet werden, um gleichzeitig verabreichtes Dutasterid und Tamsulosinhydrochlorid im Rahmen einer bestehenden Dualtherapie zur Vereinfachung der Behandlung zu ersetzen.

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

Nierenfunktionsstörung

Die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Dutasterid/Tamsulosin wurde nicht untersucht. Eine Dosierungsanpassung für Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird nicht für erforderlich gehalten (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Die Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Dutasterid/Tamsulosin wurde nicht untersucht, weshalb bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung Vorsicht angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2). Die Anwendung von Tamsublock Duo bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Patienten sind anzuweisen, die Kapsel im Ganzen zu schlucken, und zwar jeden Tag etwa 30 Minuten nach der gleichen Mahlzeit. Die Kapseln dürfen nicht zerkaut oder geöffnet werden. Der Kontakt mit dem Inhalt der Dutasterid-Kapsel, die in der Hartkapsel enthalten ist, kann zu einer Reizung der Schleimhaut des Mund- und Rachenraums führen.

4.3 Gegenanzeigen

Tamsublock Duo ist kontraindiziert bei:

- Patienten mit Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Frauen, Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.6),
- Patienten mit orthostatischer Hypotonie in der Krankengeschichte,
- 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 unerwünschte Ereignisse (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 4-jährigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie, wurde die Wirkung von täglich 0,5 mg Dutasterid bei Patienten mit hohem Risiko für Prostatakrebs (darunter Männer zwischen 50 bis 75 Jahren mit PSA-Spiegeln von 2,5 bis 10 ng/ml und negativer Prostatabiopsie 6 Monate vor Studienbeginn) im Vergleich zu Placebo untersucht. 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 Tamsublock Duo einnehmen, regelmäßig auf ein Prostatakarzinom untersucht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Prostata-spezifisches Antigen (PSA)

Die Serumkonzentration des prostata-spezifischen Antigens (PSA) ist eine wichtige Komponente bei der Erkennung eines Prostatakarzinoms. Tamsublock Duo senkt nach 6-monatiger Behandlung die mittleren PSA-Spiegel im Serum um etwa 50%.

Bei Patienten, die Tamsublock Duo erhalten, sollte nach 6-monatiger Behandlung mit Tamsublock Duo ein neuer PSA-Ausgangswert ermittelt werden. Es wird empfohlen, die PSA-Werte danach regelmäßig zu kontrollieren. Jeder bestätigte Anstieg vom niedrigsten PSA-Spiegel unter Tamsublock Duo kann ein Anzeichen sein für das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms oder für mangelnde Therapietreue bei der Behandlung mit Tamsublock Duo 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-Werts eines mit Dutasterid behandelten Patienten sind frühere PSA-Werte als Vergleich heranzuziehen.

Nach der Ermittlung eines neuen Ausgangswerts beeinträchtigt die Behandlung mit Tamsublock Duo die Anwendung von PSA als unterstützendes Hilfsmittel bei der Diagnose eines Prostatakarzinoms nicht.

Die Gesamt-PSA-Spiegel kehren innerhalb von 6 Monaten nach Absetzen der Behandlung auf den Ausgangswert zurück. Das Verhältnis von freiem zu Gesamt-PSA bleibt auch unter der Behandlung mit Tamsublock Duo konstant. Wenn Ärzte sich dazu entscheiden, den prozentualen Anteil von freiem PSA als Hilfsmittel anzuwenden beim Nachweis eines Prostatakarzinoms bei Männern, die sich einer Therapie mit Tamsublock Duo unterziehen, scheint eine Anpassung des Werts nicht erforderlich zu sein.

Bei Patienten müssen vor Beginn der Therapie mit Tamsublock Duo und danach in regelmäßigen Abständen eine digital-rektale Untersuchung sowie weitere Untersuchungen zum Nachweis eines Prostatakarzinoms oder anderer Zustände, welche die gleichen Symptome wie eine BPH verursachen können, durchgeführt werden.

Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse

In zwei klinischen Studien über 4 Jahre war die Inzidenz von Herzinsuffizienz (ein zusammengesetzter Begriff aus berichteten Ereignissen, in erster Linie Herzinsuffizienz und kongestive Herzinsuffizienz) bei Studienteilnehmern, die die Kombination aus Dutasterid und einem Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten (in erster Linie Tamsulosin) einnahmen, geringfügig höher als bei Studienteilnehmern, welche die Kombination nicht einnahmen. Allerdings war die Inzidenz von Herzinsuffizienz in diesen Studien in allen aktiv behandelten Gruppen geringer als in der Placebo-Gruppe. Andere Daten, die für Dutasterid oder Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten vorliegen, lassen keine 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 Anwendung von 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren gezeigt (siehe Abschnitt 5.1). Ärzte sollten ihre Patienten anweisen, sie umgehend über jede Veränderung im Brustgewebe, wie etwa Knoten oder Ausfluss aus den Brustwarzen, zu informieren.

Nierenfunktionsstörung

Die Behandlung von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min) sollte mit Vorsicht durchgeführt werden, da diese bei diesen Patienten nicht untersucht wurde.

Hypotonie

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

Um die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer lageabhängigen Hypotonie gering zu halten, sollte der Patient mittels eines Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten hämodynamisch stabil sein, bevor mit der Anwendung von PDE5-Hemmern begonnen wird.

Symptomatische Hypotonie: Vorsicht ist geboten, wenn Alpha-Rezeptorenblocker, 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 Arzneimittelklassen 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. Die Einleitung der Therapie mit Tamsublock Duo bei Patienten, bei denen die operative Behandlung eines Kataraktes geplant ist, wird daher nicht empfohlen.

Während der Untersuchungen vor der Operation sollten Augenchirurgen und Augenärzte abklären, ob die für die operative Behandlung des Kataraktes vorgesehenen Patienten mit Tamsublock Duo 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 der operativen Behandlung eines Kataraktes abzusetzen, wobei jedoch der Nutzen und die Dauer einer Therapieunterbrechung vor einer ent-

sprechenden Operation noch nicht geklärt wurden.

Undichte Kapseln

Da Dutasterid über die Haut aufgenommen wird, müssen Frauen, Kinder und Jugendliche den Kontakt mit undichten Kapseln vermeiden (siehe Abschnitt 4.6). Kommt es zum Kontakt mit undichten Kapseln, ist die betroffene Stelle sofort mit Seife und Wasser abzuwaschen.

CYP3A4- und CYP2D6-Inhibitoren

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

Leberfunktionsstörung

Dutasterid/Tamsulosin wurde nicht bei Patienten mit Lebererkrankungen untersucht. Bei der Anwendung von Tamsublock Duo bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.3 und Abschnitt 5.2).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Dieses Arzneimittel enthält Sojalecithin (Phospholipide aus Sojabohnen), das Sojaöl enthalten kann. Sojaöl kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Für Dutasterid/Tamsulosin wurden keine Studien zur Erfassung 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 der Behandlung mit Dutasterid und Empfehlungen zur Erkennung eines Prostatakarzinoms, siehe Abschnitt 4.4.

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Dutasterid

Die Elimination von Dutasterid erfolgt hauptsächlich metabolisch. *In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass dieser Stoffwechsel über CYP3A4 und CYP3A5 katalysiert wird. Mit potenten CYP3A4-Inhibitoren wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Allerdings waren in einer pharmakokinetischen Populationsstudie die Serumkonzentrationen von Dutasterid bei einer kleinen Gruppe von Patienten, die gleichzeitig mit Verapamil bzw. Dil-

tiazem (mittelstarke Inhibitoren von 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 angewendet), kann die Serumkonzentrationen von Dutasterid erhöhen. Eine weitere Hemmung der 5-Alpha-Reduktase bei höherer Dutasterid-Exposition ist unwahrscheinlich. Andererseits kann bei Feststellung von Nebenwirkungen eine Verringerung der Einnahmehäufigkeit erwogen werden. Es ist zu berücksichtigen, dass im Fall einer Enzymhemmung die lange Halbwertszeit weiter verlängert wird und es bei gleichzeitiger Therapie mehr als 6 Monate dauern kann, bevor ein neuer Steady state erreicht wird.

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

Einfluss von Dutasterid auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

In einer 2-wöchigen kleinen Studie (n = 24) mit gesunden Männern hatte Dutasterid (0,5 mg täglich) keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Tamsulosin oder Terazosin. In dieser Studie gab es auch keinen Hinweis auf eine pharmakodynamische Wechselwirkung.

Dutasterid hat keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Warfarin oder Digoxin. Dies deutet darauf hin, dass Dutasterid CYP2C9 oder das Transporter-P-Glycoprotein nicht hemmt/induziert. *In-vitro*-Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen haben gezeigt, dass Dutasterid die Enzyme CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP3A4 nicht hemmt.

Tamsulosin

Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosinhydrochlorid mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln wie Anästhetika, PDE5-Hemmern und anderen Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten könnte die blutdrucksenkenden Wirkungen verstärken. Dutasterid/Tamsulosin sollte nicht in Kombination mit anderen Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten angewendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosinhydrochlorid und Ketoconazol (ein starker CYP3A4-Inhibitor) führte zu einer Erhöhung der C_{max} und AUC von Tamsulosinhydrochlorid um den Faktor 2,2 bzw. 2,8. Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosinhydrochlorid und Paroxetin (ein starker CYP2D6-Inhibitor) führte zu einer Erhöhung der C_{max} und AUC von Tamsulosinhydrochlorid um den Faktor 1,3 bzw. 1,6. Bei langsame CYP2D6-Metabolisierern kann ein ähnlicher Anstieg der Exposition wie bei der gleichzeitigen Anwendung mit einem starken CYP3A4-Inhibitor bei Normal-Metabolisierern erwartet werden. Die Auswirkungen einer gleichzeitigen Anwendung von Tamsulosinhydrochlorid mit sowohl CYP3A4- als auch CYP2D6-Inhibitoren wurde nicht klinisch untersucht. Dennoch besteht die Möglichkeit

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

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

Eine maßgebliche Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Tamsulosinhydrochlorid und Warfarin wurde nicht durchgeführt. Ergebnisse aus limitierten *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien sind nicht eindeutig. Diclofenac und Warfarin können die Eliminationsrate von Tamsulosin jedoch erhöhen. Vorsicht ist angezeigt bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin und Tamsulosinhydrochlorid.

Es wurden keine Wechselwirkungen festgestellt, wenn Tamsulosinhydrochlorid gleichzeitig mit entweder Atenolol, Enalapril, Nifedipin oder Theophyllin verabreicht wurde. Die gleichzeitige Anwendung von Furosemid führt zu einer Abnahme der Plasmaspiegel von Tamsulosin. Da die Spiegel jedoch im Normalbereich bleiben, ist eine Anpassung der Dosierung nicht erforderlich.

In vitro verändern weder Diazepam noch Propranolol, Trichlormethiazid, Chlormadinon, Amitriptylin, Diclofenac, Glibenclamid und Simvastatin den freien Anteil von Tamsulosin in menschlichem Plasma. Tamsulosin übt ebenfalls keinen Einfluss auf die freien Anteile von Diazepam, Propranolol, Trichlormethiazid und Chlormadinon aus.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Einnahme von Tamsublock Duo bei Frauen ist kontraindiziert. Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Auswirkung von Dutasterid/Tamsulosin auf Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität durchgeführt. Die folgenden Angaben beziehen sich auf vorhandene Informationen aus Studien mit den 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 nachteilig beeinflusst wird (dieses Risiko ist in den ersten 16 Wochen der Schwangerschaft am höchsten).

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 trächtigen Ratten und Kaninchen, denen Tamsulosinhydrochlorid verabreicht wurde, wurden keine Anzeichen für eine Schädigung der Föten festgestellt.

Siehe Abschnitt 5.3 für Information zu präklinischen Daten.

Stillzeit

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

Fertilität

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

Die Auswirkungen von Tamsulosinhydrochlorid auf Spermienzahl oder -funktion wurden 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 Tamsublock Duo einnehmen, sollten dennoch auf das mögliche Auftreten von Symptomen einer orthostatischen Hypotonie wie Schwindelgefühl hingewiesen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die hier präsentierten Daten beruhen auf der Auswertung der gemeinsamen Anwendung von Dutasterid und Tamsulosin in der 4-jährigen CombAT-Studie (*Combination of Avodart and Tamsulosin*), in der 0,5 mg Dutasterid und 0,4 mg Tamsulosin einmal täglich 4 Jahre lang gemeinsam oder als Monotherapie angewendet wurden. Die Bioäquivalenz von Dutasterid/Tamsulosin und gleichzeitig angewendetem Dutasterid und Tamsulosin ist nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2). Informationen zu den Profilen der unerwünschten Ereignisse der Einzelkomponenten (Dutasterid und Tamsulosin) werden ebenfalls angegeben. Es ist zu beachten, dass nicht alle unerwünschten Ereignisse, die mit den Einzelkomponenten berichtet wurden, auch bei Anwendung von Dutasterid/Tamsulosin berichtet wurden, der Vollständigkeit halber für den Verschreiber jedoch aufgeführt werden.

Daten aus der 4-jährigen CombAT-Studie zeigten, dass die Inzidenz 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 Inzidenz von unerwünschten Ereignissen im ersten Behandlungsjahr in der Gruppe der Kombinationstherapie beruhte auf der größeren Inzidenz von Reproduktionsstörungen, insbesondere Ejakulationsstörungen, die in dieser Gruppe beobachtet wurden.

Die vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt beurteilten unerwünschten Ereignisse mit einer Inzidenz von mindestens 1 % während des ersten Behandlungsjahres der CombAT-Studie, klinischer Studien zur Monotherapie von BPH und der REDUCE-Studie werden in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Zusätzlich beruhen die unten aufgeführten Nebenwirkungen von Tamsulosin auf öffentlichen Informationsquellen. Die Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse können bei Anwendung der Kombinationstherapie ansteigen.

Die Häufigkeiten von in klinischen Studien identifizierten Nebenwirkungen sind wie folgt:

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 SOC-Gruppe werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle auf 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 Abschnitte 4.4 und 5.1). Ob die Prostatavolumen-verringende Wirkung von Dutasterid oder studienbezogene Faktoren die Ergebnisse dieser Studie beeinflusst haben, wurde nicht geklärt.

In klinischen Studien sowie 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. Die tatsächliche Häufigkeit ist daher nicht bekannt.

Dutasterid

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

Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt: Depression

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt: Hodenschmerz und Hodenschwellung

Tamsulosin

Bei 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, das in Verbindung mit Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten, einschließlich Tamsulosin, gebracht wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Zusätzlich wurden Vorhofflimmern, Arrhythmie, Tachykardie, Dyspnoe, Epistaxis, verschwommenes Sehen, Sehverschlechterung

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Dutasterid+Tamsulosin ^a	Dutasterid	Tamsulosin ^c
Erkrankungen des Nervensystems	Synkope	-	-	Selten
	Schwindelgefühl	Häufig	-	Häufig
	Kopfschmerz	-	-	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Herzinsuffizienz (zusammengesetzter Begriff ¹)	Gelegentlich	Gelegentlich ^d	-
	Palpitationen	-	-	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Orthostatische Hypotonie	-	-	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
	Ausschlag	-	-	Gelegentlich
	Pruritus	-	-	Gelegentlich
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Priapismus	-	-	Sehr selten
	Impotenz ³	Häufig	Häufig ^b	-
	Veränderung (Verminderung) der Libido ³	Häufig	Häufig ^b	-
	Ejakulationsstörungen ^{3 ^}	Häufig	Häufig ^b	Häufig
	Erkrankungen der Brust ²	Häufig	Häufig ^b	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	-	-	Gelegentlich

a. Dutasterid + Tamsulosin: Aus der CombAT-Studie – Die Häufigkeiten dieser unerwünschten Ereignisse sinken im Behandlungsverlauf von Jahr 1 bis Jahr 4.

b. Dutasterid: Aus klinischen Studien zur Monotherapie von BPH.

c. Tamsulosin: Aus dem EU *Core Safety Profile* von Tamsulosin.

d. REDUCE-Studie (siehe Abschnitt 5.1).

¹ Der zusammengesetzte Begriff Herzinsuffizienz umfasst dekompensierte Herzinsuffizienz, Herzinsuffizienz, Linksherzinsuffizienz, akute Herzinsuffizienz, kardiogener Schock, akute Linksherzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz, akute Rechtsherzinsuffizienz, ventrikuläres Versagen, kardiopulmonales Versagen, kongestive Kardiomyopathie.

² Einschließlich Druckempfindlichkeit der Brust und Brustvergrößerung.

³ Diese sexuellen unerwünschten Ereignisse stehen im Zusammenhang mit der Dutasterid-Behandlung (einschließlich Monotherapie und in Kombination mit Tamsulosin). Diese unerwünschten Ereignisse können nach dem Absetzen der Behandlung anhalten. Die Rolle von Dutasterid bei dieser Persistenz ist nicht bekannt.

[^] Einschließlich verringertes Spermavolumen.

rung, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Ejakulationsstörung, retrograde Ejakulation, ausbleibende Ejakulation und Mundtrockenheit in Verbindung mit der Anwendung von Tamsulosin berichtet. Die Häufigkeit der Ereignisse und die Rolle von Tamsulosin bei deren Entstehung können nicht verlässlich bestimmt werden.

Sojalecithin kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

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 Medizinpro-

dukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <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 Studien mit Freiwilligen wurde Dutasterid 7 Tage lang in täglichen Einzeldosen von bis zu 40 mg/Tag (dem 80-Fachen der therapeutischen Dosis) angewendet, ohne dass sich signifikante Sicherheitsbedenken ergaben. In klinischen Studien erhielten Probanden über 6 Monate hinweg Dosen von 5 mg täglich, ohne dass dabei weitere Nebenwirkungen als die auftraten, die bei therapeutischen Dosen von 0,5 mg beobachtet

wurden. Es gibt kein spezielles Antidot gegen Dutasterid, weshalb bei Verdacht auf eine Überdosierung die üblichen symptomatischen und unterstützenden Maßnahmen anzuwenden sind.

Tamsulosin

Berichte über eine akute Überdosierung mit 5 mg Tamsulosinhydrochlorid liegen vor. Akute Hypotonie (systolischer Blutdruck 70 mmHg), Erbrechen und Diarrhoe wurden beobachtet, die mit Flüssigkeitsersatz behandelt wurden. Der Patient konnte am selben Tag wieder entlassen werden. Im Falle einer akuten Hypotonie nach einer Überdosierung sollten herzkreislaufunterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Der Blutdruck und die Herzfrequenz können durch Hinlegen des Patienten wieder normalisiert werden. Hilft dies nicht, können Volumenexpander, und bei Bedarf Vaso-

pressoren, eingesetzt werden. Die Nierenfunktion sollte überwacht 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 Resorption zu verhindern, können Maßnahmen wie Erbrechen eingeleitet werden. Sind größere Mengen aufgenommen worden, können eine Magenspülung durchgeführt sowie Aktivkohle und ein osmotisch wirkendes Laxativum, wie z. B. Natriumsulfat, gegeben werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Dutasterid/Tamsulosin ist eine Kombination aus zwei Arzneimitteln: Dutasterid, ein dualer 5- α -Reduktase-Inhibitor (5-ARI), und Tamsulosinhydrochlorid, ein Antagonist des α -1a- und α -1d-Adrenozeptors. Diese Arzneimittel haben sich ergänzende Wirkmechanismen, welche die Symptome und den Harnfluss schnell verbessern sowie das Risiko eines akuten Harnverhalts (AHV) und die Notwendigkeit einer BPH-bedingten Operation verringern.

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 das Androgen, welches hauptsächlich für das Prostatawachstum und die Entwicklung der BPH verantwortlich ist. Tamsulosin hemmt α -1a- und α -1d-adrenerge Rezeptoren im Stroma der glatten Prostatamuskulatur und des Harnblasenhalses. Etwa 75 % der α -1-Rezeptoren in der Prostata sind vom Subtyp α -1a.

Dutasterid in Kombination mit Tamsulosin
Die folgenden Angaben beziehen sich auf die vorhandenen Informationen über die gleichzeitige Anwendung von Dutasterid und Tamsulosin.

0,5 mg/Tag Dutasterid (n = 1.623), 0,4 mg/Tag Tamsulosin (n = 1.611) oder die gleichzeitige Anwendung von 0,5 mg Dutasterid plus 0,4 mg Tamsulosin (n = 1.610) wurden bei männlichen Probanden mit mittelschweren bis schweren Symptomen einer BPH, die in einer 4-jährigen, multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie ein Prostatavolumen von ≥ 30 ml und einen PSA-Wert im Bereich von 1,5–10 ng/ml hatten, bewertet. Ungefähr 53 % der Probanden waren zuvor mit 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren oder Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten behandelt worden. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt während der ersten 2 Behandlungsjahre war die Änderung des Internationalen Prostate-Symptom-Scores (IPSS), eines 8-Punkte-Fragebogens, der auf dem AUA-SI mit einer zusätzlichen Frage zur Lebensqualität basierte. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte nach 2 Jahren umfassten die maximale Harnflussrate (Q_{max}) 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_{max} erzielte die Kombination eine Signifikanz ab Monat 6 sowohl im Vergleich zu Dutasterid als auch zu Tamsulosin.

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

Die adjustierte mittlere Verbesserung der Flussrate im Vergleich zum 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 des BPH-Impact-Index (BII) im Vergleich zum 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 beiden Monotherapien.

Die Verringerung des Gesamt-Prostatavolumens und des Volumens der Transitionalzone war nach 2-jähriger Behandlung unter der Kombinationstherapie gegenüber der Tamsulosin-Monotherapie statistisch signifikant.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt nach 4 Behandlungsjahren war die Zeit bis zum

ersten AHV-Ereignis oder einer BPH-bedingten Operation. Nach 4 Behandlungsjahren verringerte die Kombinationstherapie das Risiko von AHV oder einer BPH-bedingten Operation statistisch signifikant (65,8 % Risikoverringern, $p < 0,001$ [95 %-KI: 54,7 % bis 74,1 %]) im Vergleich zur Tamsulosin-Monotherapie. Die Inzidenz von AHV oder einer BPH-bedingten Operation nach 4 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 AHV oder einer BPH-bedingten Operation um 19,6 % ($p = 0,18$ [95 %-KI: -10,9 % bis 41,7 %]). Die Inzidenz eines AHV oder einer BPH-bedingten Operation nach 4 Jahren lag bei 5,2 % für Dutasterid.

Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte nach 4 Behandlungsjahren umfassten die Zeit bis zur klinischen Progression (definiert als ein zusammengesetzter Begriff aus: Verschlechterung des IPSS um ≥ 4 Punkte, durch BPH bedingte AHV-Ereignisse, Inkontinenz, Harnwegsinfektion [HWI] und Niereninsuffizienz), die Änderung des Internationalen Prostate-Symptom-Scores (IPSS), die maximale Harnflussrate (Q_{max}) 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 werden im Folgenden aufgeführt:

Siehe Tabelle unten

Parameter	Zeitpunkt	Kombination	Dutasterid	Tamsulosin
AHV oder BPH-bedingte Operation (%)	Inzidenz nach Monat 48	4,2	5,2	11,9a
Klinische Progression* (%)	Monat 48	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (Einheiten)	[Ausgangswert] Monat 48 (Änderung gegenüber Ausgangswert)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Q_{max} (ml/s)	[Ausgangswert] Monat 48 (Änderung gegenüber Ausgangswert)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Prostatavolumen (ml)	[Ausgangswert] Monat 48 (% Änderung gegenüber Ausgangswert)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] + 4,6a
Volumen der Transitionalzone der Prostata (ml)#	[Ausgangswert] Monat 48 (% Änderung gegenüber Ausgangswert)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
BPH-Impact-Index (BII) (Einheiten)	[Ausgangswert] Monat 48 (Änderung gegenüber Ausgangswert)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
IPSS Frage 8 (BPH-bedingter Gesundheitszustand) (Einheiten)	[Ausgangswert] Monat 48 (Änderung gegenüber Ausgangswert)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

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

* Die klinische Progression wurde definiert als ein zusammengesetzter Begriff aus: Verschlechterung des IPSS um ≥ 4 Punkte, durch BPH bedingte AHV-Ereignisse, Inkontinenz, HWI und Niereninsuffizienz.

Gemessen in ausgewählten Prüfbüros (13 % der randomisierten Patienten)

a. Die Kombination erzielte eine Signifikanz ($p < 0,001$) vs. Tamsulosin nach Monat 48.

b. Die Kombination erzielte eine Signifikanz ($p < 0,001$) vs. Dutasterid nach Monat 48.

Dutasterid

In drei multizentrischen, multinationalen, placebokontrollierten Doppelblind-Studien über 2 Jahre wurde die primäre Wirksamkeit von Dutasterid in einer Dosis von 0,5 mg/Tag gegenüber Placebo bei 4.325 männlichen Probanden mit mittelschweren bis schweren BPH-Symptomen untersucht, die ein Prostatavolumen von ≥ 30 ml und einen PSA-Wert im Bereich von 1,5 bis 10 ng/ml aufwiesen. Die Studien wurden anschließend in einer unverblindeten Verlängerungsstudie auf insgesamt 4 Jahre weitergeführt, wobei alle Patienten, die in der Studie verblieben, die gleiche Dosis von 0,5 mg Dutasterid erhielten. An der Studie nahmen 37 % der zunächst für Placebo randomisierten Patienten und 40 % der für Dutasterid randomisierten Patienten für 4 Jahre teil. Die Mehrheit (71 %) der 2.340 Probanden der unverblindeten Verlängerungsstudien schlossen die zusätzlichen 2 Jahre an unverblindeter Behandlung ab.

Die wichtigsten klinischen Wirksamkeitsparameter waren der Symptom-Index der *American Urological Association* (AUA-SI), der maximale Harnfluss (Q_{\max}) sowie die Inzidenz des akuten Harnverhalts und der BPH-bedingten operativen Intervention.

Der AUA-SI ist ein Fragebogen mit 7 Fragen zur BPH-Symptomatik und einem maximalen Score von 35. Zu Studienbeginn lag der durchschnittliche Score bei etwa 17. Nach 6-monatiger, 1-jähriger und 2-jähriger Behandlung zeigte die Placebo-Gruppe eine durchschnittliche Verbesserung um 2,5, 2,5 bzw. 2,3 Punkte, während die Dutasterid-Gruppe sich um 3,2, 3,8 bzw. 4,5 Punkte verbesserte. Die Unterschiede zwischen den Gruppen 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 unverblindeten Verlängerungsstudien bestehen.

 Q_{\max} (maximaler Harnfluss)

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

Akuter Harnverhalt und chirurgische Intervention

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

Nach 2 Jahren betrug die Inzidenz von BPH-bedingten operativen Interventionen 4,1 % in der Placebo-Gruppe und 2,2 % in der

Dutasterid-Gruppe (Risikoverringerung um 48 %). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und bedeutet, dass 51 Patienten (95 %-KI: 33–109) 2 Jahre lang behandelt werden müssen, um einen Fall einer operativen Intervention zu verhindern.

Haarwachstum

Die Auswirkung von Dutasterid auf das Haarwachstum wurde im Rahmen der Phase-III-Studie nicht formal untersucht. Allerdings können 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren bei Probanden mit Haarverlust vom männlichen Typ (androgenetische Alopezie des Mannes) den Haarverlust verringern und neues Haarwachstum herbeiführen.

Schilddrüsenfunktion

Die Schilddrüsenfunktion wurde in einer 1-jährigen Studie an gesunden Männern untersucht. Die Spiegel des freien Thyroxins blieb unter Dutasterid stabil, während die TSH-Spiegel im Vergleich zu Placebo am Ende der 1-jährigen Behandlung geringfügig anstiegen (um 0,4 μ l.E./ml). Da allerdings die TSH-Spiegel variierten, die Medianbereiche des TSH (1,4–1,9 μ l.E./ml) innerhalb der Normalgrenzen (0,5–5/6 μ l.E./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 signifikant eingestuft. In keiner der klinischen Studien fanden sich Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion durch Dutasterid.

Neoplasien der Brust

In den 2-jährigen klinischen Studien, mit denen eine Dutasterid-Exposition von 3.374 Patientenjahren erreicht wurde, und zum Zeitpunkt der Zulassung in der 2-jährigen unverblindeten Verlängerungsstudie wurden 2 Fälle mit Brustkrebs bei Männern bei den mit Dutasterid behandelten Patienten sowie 1 Fall in der Placebo-Gruppe gemeldet. In den 4-jährigen 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-ARI gezeigt (siehe Abschnitt 4.4).

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

Ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Brustkrebs bei Männern und

der Langzeitanwendung von Dutasterid wurde nicht festgestellt.

Auswirkungen auf die männliche Fertilität: Die Auswirkungen von 0,5 mg Dutasterid pro Tag auf Spermaeigenschaften wurden 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 prozentuale Gesamtverringerung von Spermienzahl, Ejakulatvolumen und Spermien-Motilität gegenüber den Ausgangswerten in der Dutasterid-Gruppe, nach Adjustierung um die jeweiligen Veränderungen in der Placebo-Gruppe gegenüber den Ausgangswerten, 23 %, 26 % bzw. 18 %. Die Konzentration und die Morphologie der Spermien waren unverändert. Nach der 24-wöchigen Nachbeobachtungszeit verblieb die durchschnittliche prozentuale Verringerung der Gesamtspermienzahl 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 Veränderung (30 %) erreichten, zeigten zwei Probanden in der Dutasterid-Gruppe nach 52 Wochen eine Abnahme der Spermienzahl um mehr als 90 % gegenüber den Ausgangswerten und eine partielle Erholung in der 24-wöchigen Nachbeobachtungszeit. Die Möglichkeit einer verringerten Fertilität des Mannes kann nicht ausgeschlossen werden.

Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse

In einer 4-jährigen BPH-Studie mit 4.844 Männern unter der Behandlung mit Dutasterid in Kombination mit Tamsulosin (die CombAT-Studie) war die Inzidenz des zusammengesetzten Begriffs 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 separaten 4-jährigen Studie (die REDUCE-Studie) mit 8.231 Männern im Alter von 50 bis 75 Jahren mit vorausgegangener 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. zwischen 3 ng/ml und 10,0 ng/ml (Männer älter als 60 Jahre) bestand eine höhere Inzidenz des zusammengesetzten Begriffs Herzinsuffizienz bei Probanden, die einmal täglich 0,5 mg Dutasterid einnahmen (30/4.105; 0,7 %) im Vergleich zu Probanden, die Placebo einnahmen (16/4.126; 0,4 %). Eine Post-hoc-Analyse dieser Studie zeigte eine höhere Inzidenz des zusammengesetzten Begriffs Herzinsuffizienz bei Probanden, die Dutasterid und einen Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten gemeinsam einnahmen (12/1.152; 1,0 %), im Vergleich zu Probanden, 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 denen die Risiken der Entwicklung von kardiovaskulären unerwünschten Ereignissen durch die Anwendung von Dutasterid ausgewertet wurden (durch einen Vergleich mit Kontrollgruppen), wurde kein konsistenter, statistisch signifikanter Risikoanstieg für kardiales Versagen (RR 1,05; 95 %-KI: 0,71; 1,57), akuten Myokardinfarkt (RR 1,00; 95 %-KI: 0,77; 1,30) oder Schlaganfall (RR 1,20; 95 %-KI: 0,88; 1,64) gefunden.

Prostatakarzinom und höhergradige Tumore
In einem 4-jährigen 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. zwischen 3 ng/ml und 10,0 ng/ml (Männer älter als 60 Jahre) lagen für 6.706 Probanden die Daten einer Nadelbiopsie der Prostata (hauptsächlich durch den Prüfplan vorgeschrieben) zur Analyse vor, um den Gleason-Score bestimmen zu können. Bei 1.517 Probanden 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 Probanden 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 verfügbar über die Wirkung von Dutasterid auf das Risiko von Prostatakarzinomen bei Männern über 4 Jahre hinaus. Der prozentuale Anteil der Probanden, bei denen Karzinome mit Gleason-Score 8–10 diagnostiziert wurden, war über alle Studienabschnitte hinweg (Jahre 1–2 und Jahre 3–4) in der Dutasterid-Gruppe konsistent (0,5 % in jedem Zeitabschnitt), während in der Placebo-Gruppe der prozentuale Anteil der Probanden, bei denen Karzinome mit Gleason-Score 8–10 diagnostiziert wurden, in den Jahren 3–4 niedriger war als in den Jahren 1–2 (< 0,1 % 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 2-jährige Folgestudie zur REDUCE-Studie identifizierte keine neuen Fälle von Prostatakarzinomen mit Gleason-Score 8–10.

In einer 4-jährigen BPH-Studie (CombAT), in der das Protokoll keine Biopsien vorschrieb, sondern alle Diagnosen von Prostatakarzinomen auf Biopsien aufgrund eines Verdachts 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, populationsbasierte Studien (zwei Studien basierten auf einer Gesamtpopulation von 174.895, eine basierte auf einer Population von 13.892 und eine basierte auf einer Population von 38.058) zeigten, dass die Anwendung von 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren weder mit dem Vorkommen von hochgradigem Prostatakarzinom noch mit Prostatakarzinom- oder Gesamtmortalität assoziiert ist.

Der Zusammenhang zwischen Dutasterid und hochgradigem Prostatakarzinomen ist nicht klar.

Auswirkungen auf die Sexualfunktion:

Die Auswirkungen von Dutasterid/Tamsulosin auf die Sexualfunktion wurden in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an sexuell aktiven Männern mit BPH untersucht (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)-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 Auswirkungen hatten keinen Einfluss auf die Studienteilnehmer bei ihrer Einschätzung von Dutasterid/Tamsulosin, die im Vergleich zu Placebo mit einer statistisch signifikant (p < 0,05) größeren Zufriedenheit während der gesamten 12 Monate bewertet wurde. Etwa die Hälfte der während der 12-monatigen Behandlung in dieser Studie auftretenden sexuellen unerwünschten Ereignisse verschwand innerhalb von 6 Monaten nach Ende der Behandlung.

Von der Dutasterid/Tamsulosin-Kombination und der Monotherapie mit Dutasterid ist bekannt, dass sie Nebenwirkungen in der Sexualfunktion verursachen (siehe Abschnitt 4.8).

Wie in anderen Studien, einschließlich CombAT und REDUCE, beobachtet, nimmt die Inzidenz von auf die Sexualfunktion bezogenen unerwünschten Ereignissen bei fortgesetzter Therapie mit der Zeit ab.

Tamsulosin

Tamsulosin erhöht die maximale Harnflussrate. Es lindert die Obstruktion, indem es eine Relaxation der glatten Muskulatur in Prostata und Urethra bewirkt und dadurch die Symptome bei der Harnblasenentleerung verbessert. Außerdem lindert es die irritativen Symptome, bei denen eine instabile Harnblase eine wichtige Rolle einnimmt. Diese Wirkungen auf die irritativen Symptome und Symptome bei der Harnblasenentleerung werden unter der Langzeittherapie aufrechterhalten. Die Notwendigkeit einer operativen Behandlung oder Katheterisierung wird signifikant verzögert.

Durch Verringerung des peripheren Widerstands können Antagonisten des α -1-Adrenozeptors den Blutdruck senken. In Studien

wurde keine klinisch signifikante Senkung des Blutdrucks durch Tamsulosin beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Bioäquivalenz von Dutasterid/Tamsulosin und der gemeinsamen Gabe einzelner Dutasterid- und Tamsulosin-Kapseln wurde gezeigt.

Die Bioäquivalenzstudie für die Einzeldosis wurde in nüchternem und nicht nüchternem Zustand durchgeführt. In nicht nüchternem Zustand wurde für die Tamsulosinkomponente von Dutasterid/Tamsulosin eine Verringerung des C_{max} -Wertes um 30 % im Vergleich zum nüchternen Zustand beobachtet. Nahrung zeigte keine Wirkung auf die AUC von Tamsulosin.

Resorption

Dutasterid

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

Tamsulosin

Tamsulosin wird aus dem Darm resorbiert und ist fast vollständig bioverfügbar. Sowohl die Resorptionsrate als auch das Ausmaß der Resorption von Tamsulosin sind verringert, wenn es innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit eingenommen wird. Eine gleichmäßige Resorption kann durch den Patienten begünstigt werden, indem er Tamsublock Duo nach der gleichen Mahlzeit einnimmt. Tamsulosin weist eine dosisproportionale Plasmaspiegel auf.

Nach der Gabe einer Einzeldosis Tamsulosin auf nicht nüchternen Magen werden maximale Plasmakonzentrationen von Tamsulosin nach ungefähr 6 Stunden erreicht, und im Steady state, der an Tag 5 nach Beginn der Mehrfachdosisgabe erreicht wird, ist der mittlere C_{max} -Wert im Steady state bei Patienten ungefähr um zwei Drittel höher als derjenige, der nach der Gabe einer Einzeldosis 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 1 Monat 65 % der Steady-state-Konzentration und nach 3 Monaten ungefähr 90 %.

Nach 6-monatiger Gabe der Tagesdosis von 0,5 mg werden Steady-state-Konzentrationen im Serum (C_{ss}) 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 etwa 99 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen ist gering (etwa 0,2 l/kg).

Biotransformation

Dutasterid

In vivo wird Dutasterid 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 Dutasterid pro Tag 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 von 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 unverändertes Dutasterid (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 beim Menschen allerdings nicht untersucht. *In-vitro*-Ergebnisse deuten darauf hin, dass CYP3A4 und CYP2D6 sowie auch in geringerem Umfang andere CYP-Isoenzyme an der Metabolisierung von Tamsulosin beteiligt sind. Eine Hemmung von Arzneimittel verstoffwechselnden Leberenzymen kann zu einer größeren Exposition gegenüber Tamsulosin führen (siehe Abschnitt 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 nachweisbar.

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

Tamsulosin

Tamsulosin und seine Metaboliten werden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden, wobei der Anteil, der als unveränderter Wirkstoff ausgeschieden wird, ungefähr 9 % einer Dosis beträgt.

Nach intravenöser oder oraler Gabe einer Formulierung mit schneller Freisetzung beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Tamsulosin im Plasma 5 bis 7 Stunden. Aufgrund der durch die Resorptionsrate kontrollierten Pharmakokinetik von Tamsulosin-Kapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung beträgt die scheinbare Eliminationshalbwertszeit 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 Disposition von Tamsulosinhydrochlorid bei älteren Männern im Vergleich zu jungen, gesunden männlichen 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 Probanden im Alter von 20 bis 32 Jahren bei Patienten von 55 bis 75 Jahren zu einer 40 % höheren Gesamtexposition (AUC) führt.

Nierenfunktionsstörung

Dutasterid

Die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Dutasterid wurde nicht untersucht. Allerdings finden sich im menschlichen Urin weniger als 0,1 % einer Steady-state-Dosis von 0,5 mg Dutasterid wieder, sodass bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung kein klinisch signifikanter Anstieg der Dutasterid-Plasmakonzentrationen zu erwarten ist (siehe Abschnitt 4.2).

Tamsulosin

Die Pharmakokinetik von Tamsulosinhydrochlorid wurde bei 6 Probanden mit leichter bis mittelschwerer ($30 \leq CL_{cr} < 70$ ml/min/1,73 m²) oder mittelschwerer bis schwerer ($10 \leq CL_{cr} < 30$ ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung und 6 Probanden mit normaler Nierenfunktion ($CL_{cr} > 90$ ml/min/1,73 m²) verglichen. Während eine Änderung der Gesamtkonzentration von Tamsulosinhydrochlorid im Plasma aufgrund der veränderten Bindung an AAG festgestellt wurde, blieb die Konzentration des ungebundenen (aktiven) Tamsulosinhydrochlorids, wie auch die intrinsische Clearance, relativ konstant. Daher ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung für Kapseln mit Tamsulosinhydrochlorid keine Anpassung der Dosierung erforderlich. Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz ($CL_{cr} < 10$ ml/min/1,73 m²) wurden allerdings nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Dutasterid

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

Tamsulosin

Die Pharmakokinetik von Tamsulosinhydrochlorid wurde bei 8 Probanden mit mittelschwerer hepatischer Dysfunktion (Child-Pugh-Klassifikation: Schweregrade A und B) und 8 Probanden mit normaler Leberfunktion verglichen. Während eine Änderung der Gesamtkonzentration von Tamsulosinhydrochlorid im Plasma aufgrund der veränderten Bindung 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 mittelschwerer hepatischer Dysfunktion für Tamsulosinhydrochlorid keine Anpassung der Dosierung erforderlich. Tamsulosinhydrochlorid wurde nicht bei Patienten mit schwerer hepatischer Dysfunktion untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien mit Dutasterid/Tamsulosin wurden nicht durchgeführt. Dutasterid und Tamsulosinhydrochlorid wurden in toxikologischen Untersuchungen an Tieren einzeln 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, Genotoxizität 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 Befunde 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 Fötus

nach Übertragung von Dutasterid mit dem Samen ist unwahrscheinlich.

Tamsulosin

Studien zur allgemeinen Toxizität und Genotoxizität zeigten keine besonderen Risiken für den 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 Dosen 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 Samenangehalts oder Ejakulationsstörungen zusammenhängt. Die Auswirkungen von Tamsulosin auf Spermienzahl oder -funktion wurden nicht untersucht.

Die Anwendung von Tamsulosinhydrochlorid in höheren als therapeutischen Dosen bei schwangeren weiblichen Ratten und Kaninchen zeigte keine Anzeichen für eine Schädigung der Föten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hartkapselhülle:

Eisen(II, III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)
Gelatine

Inhalt der Dutasterid-Weichkapsel:

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

Weichkapselhülle:

Gelatine
Glycerin
Titandioxid (E 171)
Mittelkettige Triglyceride
Entölte Phospholipide aus Sojabohnen (kann Sojaöl enthalten).

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.) [pflanzlich]

Schwarze Drucktinte:

Schellack (E 904)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Propylenglycol (E 1520)
Konzentrierte Ammoniak-Lösung (E 527)
Kaliumhydroxid (E 525)

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 Siliciumdioxid-Gel-Trockenmittel in Polypropylen-Verschlusskappe.

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

Da Dutasterid über die Haut aufgenommen wird, muss der Kontakt mit undichten Kapseln vermieden werden. Kommt es trotzdem zum Kontakt mit undichten Kapseln, ist die betroffene Stelle sofort mit Seife und Wasser abzuwaschen (siehe Abschnitt 4.4).

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Pfleger Arzneimittel GmbH
D-96045 Bamberg

Telefon: 0951/6043-0
Telefax: 0951/604329.

E-Mail: info@dr-pfleger.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

2204918.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

03.04.2020

10. STAND DER INFORMATION

März 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt