

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Duodart 0,5 mg/0,4 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Kapsel enthält Lecithin (das Sojaöl enthalten kann) und Gelborange S (E 110). Jede Kapsel enthält $\leq 0,1$ mg Gelborange S.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Längliche Hartkapseln mit braunem Körper und orangefarbener Kappe mit dem Aufdruck GS 7CZ in schwarzer Tinte.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von moderaten bis schweren Symptomen der benignen Prostatahyperplasie (BPH).

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

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene Männer (einschließlich ältere Patienten)

Die empfohlene Dosierung für Dutasterid-Tamsulosin ist eine Kapsel (0,5 mg/0,4 mg) 1x täglich.

Wenn angebracht, kann Duodart eine bestehende Dual-Therapie mit gleichzeitiger Gabe von Dutasterid und Tamsulosin ersetzen, um die Behandlung zu vereinfachen.

Wenn klinisch angebracht, kann ein direkter Wechsel von Dutasterid oder Tamsulosinhydrochlorid Monotherapie auf Duodart erwogen werden.

Kinder und Jugendliche

Dutasterid-Tamsulosin ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Patienten sollen angewiesen werden, die Kapseln im Ganzen zu schlucken, ungefähr 30 Minuten nach der jeweils gleichen Tagesmahlzeit. Die Kapseln sollen nicht zerkaut oder geöffnet werden. Kontakt mit dem Dutasterid Kapselinhalt, der sich in der Hartkapselummhüllung befindet, kann zu einer Irritation der Mund- und Rachenschleimhaut führen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Auswirkung einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Dutasterid-Tamsulosin wurde nicht untersucht. Jedoch wird keine Notwendigkeit einer Dosisanpassung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erwartet (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

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

4.3 Gegenanzeigen

Dutasterid-Tamsulosin ist kontraindiziert bei:

- Frauen, Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.6).
- Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Dutasterid, anderen 5-alpha-Reduktase Inhibitoren, Tamsulosin (einschließlich Tamsulosin-induziertes Angioödem), Soja, Erdnüsse oder einen der in Abschnitt 6.1. aufgeführten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit orthostatischer Hypotonie in ihrer Anamnese
- Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Prostatakarzinom und höhergradige Tumore

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

Prostata-spezifisches Antigen (PSA)

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

Bei Patienten, welche Duodart einnehmen, sollte nach 6 Behandlungsmonaten mit Duodart ein neuer PSA-Ausgangswert ermittelt werden. Es wird empfohlen, danach den PSA Wert regelmäßig zu

kontrollieren. Ein bestätigter Anstieg vom niedrigsten PSA-Wert während der Duodarthherapie kann ein Hinweis auf das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms oder die fehlende Compliance mit Duodarthherapie sein und sollte sorgfältig überprüft werden, auch wenn diese Werte innerhalb des Normalbereichs für Männer liegen, die keine 5 alpha-Reduktasehemmer einnehmen (siehe Abschnitt 5.1). Für die Interpretation des PSA Werts bei Patienten unter Dutasterid sollten frühere PSA Werte zum Vergleich herangezogen werden.

Nach Ermittlung eines neuen Ausgangswertes beeinflusst die Duodartbehandlung die Anwendung des PSA-Tests als Hilfsmittel zur Diagnose eines Prostatakarzinoms nicht.

Nach Beendigung der Therapie kehren die Gesamtserum PSA-Werte innerhalb von 6 Monaten auf ihre Ausgangswerte zurück. Das Verhältnis von freiem zum gesamten PSA bleibt auch unter dem Einfluss von Duodart unverändert. Wird bei Männern unter einer Duodartbehandlung der Prozentsatz an freiem PSA zur Diagnostik eines Prostatakarzinoms herangezogen, ist keine Anpassung der Werte notwendig.

Sowohl vor Beginn als auch in regelmäßigen Abständen während einer Therapie mit Duodart müssen an Patienten digitale rektale Untersuchungen sowie andere Untersuchungen zur Evaluierung eines Prostatakarzinoms oder anderer Krankheitszustände, die die gleichen Symptome wie die BPH verursachen, durchgeführt werden.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

In zwei klinischen 4-Jahres Studien war die Inzidenz von Herzversagen (ein Sammelbegriff von Ereignissen für vorrangig Herzversagen und kongestives Herzversagen) bei Patienten unter der Kombination von Dutasterid und einem Alpha₁-Adrenozeptorantagonist, in erster Linie Tamsulosin, geringfügig höher als bei Patienten, die diese Kombination nicht einnahmen. Allerdings war die Inzidenz von Herzversagen in diesen Studien in allen aktiv behandelten Gruppen im Vergleich zur Placebogruppe geringer und andere verfügbare Daten für Dutasterid oder Alpha₁-Adrenozeptorantagonisten lassen keinen Schluss auf erhöhte kardiovaskuläre Risiken zu (siehe Abschnitt 5.1).

Neoplasie der Brust

Es wurde selten von Brustkrebs bei Männern, welche in klinischen Studien und nach der Markteinführung Dutasterid einnahmen, berichtet. Epidemiologische Studien zeigten allerdings keinen Anstieg des Risikos für Brustkrebs bei Männern bei der Anwendung von 5-alpha-Reduktase-Hemmern (siehe Abschnitt 5.1). Ärzte sollen ihre Patienten darauf hinweisen, Veränderungen ihres Brustgewebes, wie Knoten oder Absonderungen aus der Brustwarze, sofort zu melden.

Nierenfunktionsstörung

Die Behandlung von Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Creatinin-Clearance weniger als 10 ml/min) sollte mit Vorsicht erfolgen, da diese Patienten nicht in Studien untersucht wurden.

Hypotonie

Orthostatische: Wie bei anderen Alpha₁-Adrenozeptorantagonisten kann bei Patienten unter Tamsulosinbehandlung eine Senkung des Blutdrucks auftreten, die in seltenen Fällen zur Ohnmacht führen kann. Patienten, die mit der Duodartbehandlung beginnen, sollten sich bei den ersten Anzeichen einer orthostatischen Hypotonie (Benommenheit und Schwindel) hinsetzen oder hinlegen, bis die Beschwerden verschwunden sind.

Um das Risiko eine posturale Hypotonie zu entwickeln gering zu halten, müssen die Patienten hämodynamisch stabil auf die Therapie mit Alpha₁-Adrenozeptorantagonisten eingestellt sein bevor mit der Anwendung von PDE5 Hemmern begonnen wird.

Symptomatische: Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Alpha-1 Adrenorezeptorblockern einschließlich Tamsulosin und PDE5 Hemmern (z.B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil). Alpha₁-Adrenozeptorantagonisten und PDE5 Hemmer sind Vasodilatoren, die den Blutdruck erniedrigen. Die gleichzeitige Anwendung dieser beiden Arzneimittel kann möglicherweise eine symptomatische Hypotonie verursachen (siehe Abschnitt 4.5).

Intraoperatives Floppy Iris Syndrom

Intraoperatives Floppy Iris Syndrom (IFIS, eine Form der Pupillenkonstriktion) wurde während der Kataraktoperation bei einigen Patienten unter Tamsulosin oder bei Patienten, die zuvor mit Tamsulosin behandelt wurden, beobachtet. IFIS kann das Risiko von Komplikationen am Auge während und nach der Operation erhöhen. Daher wird ein Initiieren der Duodartbehandlung bei Patienten, die für eine Kataraktoperation vorgesehen sind, nicht empfohlen.

Während der Vorbereitung auf die Operation sollten der Chirurg und das Ophthalmologieteam darauf achten, ob Patienten, bei denen eine Kataraktoperation geplant ist, unter einer Duodartbehandlung stehen oder standen, damit geeignete Vorkehrungen für den Fall eines eventuell auftretenden IFIS während der Operation getroffen werden können.

Ein Absetzen von Tamsulosin 1-2 Wochen vor der Kataraktoperation wird als hilfreich erachtet, aber der Nutzen und der Zeitraum des Absetzens der Therapie vor einer solchen Operation sind bis jetzt nicht erwiesen.

Undichte Kapseln

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

CYP3A4 und CYP2D6 Hemmer

Die gleichzeitige Verabreichung von Tamsulosin Hydrochlorid mit starken CYP3A4 Inhibitoren (z.B. Ketoconazol) oder, in geringerem Maße, mit starken CYP2D6 Inhibitoren (z.B. Paroxetin) kann zu einer erhöhten Tamsulosin Exposition führen (siehe Abschnitt 4.5).

Tamsulosin Hydrochlorid wird daher bei Patienten, die einen starken CYP3A4 Inhibitor einnehmen, nicht empfohlen und sollte bei Patienten, die einen moderaten CYP3A4 Inhibitor, einen starken oder moderaten CYP2D6 Inhibitor, oder eine Kombination von CYP3A4 und CYP2D6 Inhibitoren einnehmen, oder bei Patienten, die bekanntermaßen langsame CYP2D6 Metabolisierer sind, mit Vorsicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörung

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

Hilfstoffe

Das Arzneimittel enthält den Farbstoff Gelborange S (E 110), der allergische Reaktionen auslösen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Duodart durchgeführt. Die nachfolgenden Angaben spiegeln die verfügbaren Informationen zu den Einzelkomponenten wider.

Dutasterid

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

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Dutasterid Pharmakokinetik

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

Eine Langzeitkombination von Dutasterid mit Arzneimitteln, die potente Inhibitoren des Enzyms CYP3A4 (z.B. Ritonavir, Indinavir, Nefazodon, Itraconazol, Ketoconazol oral verabreicht) sind, kann die Serumkonzentration von Dutasterid erhöhen. Eine stärkere Hemmung der 5-alpha-Reduktase bei erhöhter Dutasteridexposition ist unwahrscheinlich. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann jedoch eine Reduktion der Häufigkeit der Dutasteriddosierung angedacht werden. Es sollte beachtet werden, dass sich durch Enzymhemmung die ohnehin lange Halbwertszeit weiter verlängern kann, und es dadurch bei gleichzeitiger Gabe eines CYP3A4-Inhibitors mehr als 6 Monate bis zur Erreichung eines neuen Steady-State dauern kann.

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

Wirkungen von Dutasterid auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

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

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

Tamsulosin

Die gemeinsame Verabreichung von Tamsulosinhydrochlorid mit Arzneimitteln, die den Blutdruck senken können, wie Anaesthetika, PDE5 Hemmer und andere Alpha₁-Adrenozeptorantagonisten, kann zu einer verstärkten hypotensiven Wirkung führen. Dutasterid-Tamsulosin sollten nicht gemeinsam mit einem anderen Alpha₁-Adrenozeptorantagonisten verabreicht werden.

Die gleichzeitige Gabe von Tamsulosin Hydrochlorid und Ketoconazol (einem starken CYP3A4 Hemmer) führte zu einem Ansteigen von C_{max} und AUC von Tamsulosin Hydrochlorid um den Faktor 2,2 beziehungsweise 2,8. Die gleichzeitige Gabe von Tamsulosin Hydrochlorid und Paroxetin (einem starken CYP2D6 Hemmer) führte zu einem Ansteigen von C_{max} und AUC von Tamsulosin Hydrochlorid um den Faktor 1,3 beziehungsweise 1,6. Ein ähnlicher Anstieg der Exposition wird bei langsamen CYP2D6 Metabolisierern („poor metabolisers“) im Vergleich zu schnellen Metabolisierern („extensive metabolisers“) bei der Kombinationstherapie mit einem starken CYP3A4 Inhibitor erwartet. Die Auswirkungen einer Kombinationstherapie von sowohl CYP3A4 also auch CYP2D6 Inhibitoren mit Tamsulosin Hydrochlorid wurden klinisch nicht bewertet, allerdings besteht ein signifikantes Anstiegspotential der Tamsulosin Exposition (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Gabe von Tamsulosinhydrochlorid (0,4 mg) und Cimetidin (400 mg alle 6 Stunden über 6 Tage) führte zu einem Abfall der Clearance (26%) und einem Anstieg der AUC (44%) von Tamsulosinhydrochlorid. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Dutasterid-Tamsulosin gemeinsam mit Cimetidin verabreicht wird.

Es wurden keine gezielten Wechselwirkungsstudien von Tamsulosinhydrochlorid mit Warfarin durchgeführt. Ergebnisse von limitierten *in vitro* und *in vivo* Studien sind nicht aufschlussreich.

Diclofenac und Warfarin können jedoch die Eliminationsrate von Tamsulosin erhöhen. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Verabreichung von Warfarin und Tamsulosinhydrochlorid.

Bei gleichzeitiger Gabe von Tamsulosin mit Atenolol, Enalapril, Nifedipin oder Theophyllin wurden keine Wechselwirkungen beobachtet. Eine gleichzeitige Verabreichung von Furosemid bewirkt einen Abfall des Tamsulosin-Plasmaspiegels. Da jedoch die Werte innerhalb des Normbereiches bleiben, muss die Posologie nicht angepasst werden.

In vitro verändern weder Diazepam noch Propranolol, Trichlormethiazid, Chlormadinon, Amitriptylin, Diclofenac, Glibenclamid oder Simvastatin den freien Anteil von Tamsulosin im Humanplasma. Auch verändert Tamsulosin den freien Anteil von Diazepam, Propranolol, Trichlormethiazid und Chlormadinon nicht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Schwangerschaft

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

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

Die Verabreichung von Tamsulosinhydrochlorid zeigte bei trächtigen weiblichen Ratten und Hasen keine fötalen Schäden.

Informationen über präklinische Daten siehe Abschnitt 5.3.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Duodart auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch sollte der Patient unter Duodart über ein mögliches Auftreten von Symptomen im Zusammenhang mit orthostatischer Hypotonie wie zum Beispiel Schwindel informiert werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die hier angeführten Daten beziehen sich auf die gemeinsame Verabreichung von Dutasterid und Tamsulosin aus der Vierjahresanalyse der CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin) Studie, in der die Verabreichung von Dutasterid 0,5 mg und Tamsulosin 0,4 mg einmal täglich über 4 Jahre als Kombinationstherapie im Vergleich zu beiden Monotherapien untersucht wurde. Die Bioäquivalenz von Duodart mit gleichzeitig verabreichtem Dutasterid und Tamsulosin wurde gezeigt (siehe Abschnitt 5.2). Informationen zu den Nebenwirkungsprofilen der einzelnen Bestandteile

(Dutasterid und Tamsulosin) sind ebenfalls angeführt. Zu beachten ist, dass nicht alle gemeldeten Nebenwirkungen der einzelnen Komponenten auch bei Duodart gemeldet wurden, diese sind in der Information für Verschreiber enthalten.

Daten aus der vierjährigen CombAT Studie haben gezeigt, dass die Häufigkeit jeder vom Prüfarzt beurteilten, Arzneimittel bezogenen Nebenwirkung während des ersten, zweiten, dritten und vierten Behandlungsjahres, jeweils 22%, 6%, 4% und 2%, für die Dutasterid/Tamsulosin Kombinationstherapie, 15%, 6%, 3% und 2% für die Dutasterid Monotherapie und 13%, 5%, 2% bzw. 2% für die Tamsulosin Monotherapie betrug. Die größere Häufigkeit von Nebenwirkungen in der Kombinations-Therapiegruppe im ersten Behandlungsjahr wurde durch eine höhere Häufigkeit an Erkrankungen der Geschlechtsorgane, besonders Ejakulationsstörungen verursacht, die in dieser Gruppe beobachtet wurden.

Die Tabelle unten zeigt die vom Prüfarzt beurteilten Arzneimittel-bezogenen Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von mehr oder gleich 1% während des ersten Behandlungsjahres der CombAT Studie, der BPH Monotherapie klinische Studie und REDUCE Studie. Zusätzlich basiert die unten angeführte Information der unerwünschten Wirkungen von Tamsulosin auf Informationen öffentlich zugänglicher Bereiche. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen kann sich bei Anwendung der Kombinationstherapie erhöhen.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die in klinischen Studien ermittelt wurde:
Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$, gelegentlich: $\geq 1/1000$ bis $< 1/100$, selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$, sehr selten: $< 1/10.000$. Innerhalb der Organsystemklassen sind die Nebenwirkungen in der Reihenfolge des abnehmenden Ausmaßes dargestellt.

Organsystemklasse	Nebenwirkung	Dutasterid+ Tamsulosin ^a	Dutasterid	Tamsulosin ^c
Erkrankungen des Nervensystems	Synkope	-	-	selten
	Schwindel	häufig	-	häufig
	Kopfschmerzen	-	-	gelegentlich
Herzerkrankungen	Herzversagen (zusammengesetzter Terminus ¹)	gelegentlich	gelegentlich ^d	-
	Palpitation	-	-	gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Orthostatische Hypotonie	-	-	gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Rhinitis	-	-	gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Verstopfung	-	-	gelegentlich
	Durchfall	-	-	gelegentlich
	Übelkeit	-	-	gelegentlich
	Erbrechen	-	-	gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Angioödem	-	-	selten

	Stevens-Johnson Syndrome	-	-	sehr selten
	Urtikaria	-	-	gelegentlich
	Hautausschlag	-	-	gelegentlich
	Pruritus ³	-	-	gelegentlich
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Priapismus	-	-	sehr selten
	Impotenz ³	häufig	häufig ^b	-
	Veränderte (verringerte) 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. Dutasteride + Tamsulosin: von CombAT Studie – die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen nimmt über den Behandlungszeitraum von Jahr 1 bis zum Jahr 4 ab.

^b. Dutasteride: von BPH Monotherapie klinische Studien

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

^d. REDUCE Studie (see Abschnitt 5.1)

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

². einschließlich Vergrößerung und Empfindlichkeit der Brust.

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

[^] einschließlich Verringerung des Spermavolumens

ANDERE DATEN

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

Über folgende Nebenwirkung wurde in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet: Brustkrebs beim Mann (siehe Abschnitt 4.4).

Daten nach Markteinführung

Die nach weltweiter Markteinführung bestimmten Nebenwirkungshäufigkeiten beziehen sich auf Spontanberichte. Die tatsächlichen Häufigkeiten sind daher nicht bekannt.

Dutasterid:

Erkrankungen des Immunsystems

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

Psychiatrische Erkrankungen
Nicht bekannt: Depression

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Alopezie (vor allem Verlust der Körperbehaarung), Hypertrichose

Tamsulosin:

Während der Post-Marketing Überwachung wurde während Kataraktoperationen über Intraoperatives Floppy Iris Syndrom (IFIS), einer Variante des Small Pupil Syndroms, in Verbindung mit Alpha₁-Adrenozeptorantagonisten einschließlich Tamsulosin berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Weiters wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Tamsulosin über Vorhofflimmern, Arrhythmie, Tachykardie, Atemnot, Epistaxis, verschwommenes Sehen, Sehschwäche, Erythema multiforme, Exfoliative Dermatitis, Ejakulationsstörung, retrograde Ejakulation, Ausbleiben der Ejakulation und Mundtrockenheit berichtet. Die Häufigkeit dieser Vorkommnisse und inwieweit Tamsulosin bei deren Entstehung eine Rolle spielt, kann nicht verlässlich ermittelt 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

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

4.9 Überdosierung

Es sind keine Daten zur Überdosierung von Duodart verfügbar. Die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf verfügbare Informationen über die Einzelkomponenten.

Dutasterid

In Studien an Freiwilligen wurden Einzeldosen bis zu 40 mg Duodart /Tag (80-fache der therapeutischen Dosis) über sieben Tage ohne eine relevante Gefährdung der Sicherheit verabreicht. In klinischen Studien wurden den Patienten 6 Monate lang 5 mg Dutasterid täglich verabreicht, ohne dass zusätzliche Nebenwirkungen im Vergleich zu einer therapeutischen Dosis von 0,5 mg beobachtet wurden. Es gibt kein spezifisches Antidot für Dutasterid, daher soll bei vermuteter Überdosierung eine geeignete symptomatische und unterstützende Behandlung erfolgen.

Tamsulosin

Berichte über eine akute Überdosierung von 5 mg Tamsulosinhydrochlorid liegen vor. Beobachtet wurden akute Hypotonie (systolischer Blutdruck 70 mm Hg), Erbrechen und Durchfall, die mit Flüssigkeitsersatz behandelt wurden. Der Patient konnte noch am selben Tag entlassen werden. Im Falle einer akuten Hypotonie, die nach einer Überdosierung mit Tamsulosinhydrochlorid auftritt, sollten Maßnahmen zur Herz-Kreislauf-Unterstützung ergriffen werden. Eine Wiederherstellung des Blutdrucks und eine Normalisierung der Herzfrequenz können durch Hinlegen des Patienten erreicht werden. Falls das nicht ausreicht, sollten ein Plasmaexpander und, wenn nötig, Vasopressoren verwendet werden. Die Nierenfunktion sollte überwacht und je nach Bedarf unterstützt werden. Da Tamsulosinhydrochlorid sehr stark an Plasmaproteine bindet, ist eine Dialyse wahrscheinlich ohne Nutzen.

Maßnahmen wie Emesis können zur Unterbindung der Resorption unternommen werden. Wenn große Mengen involviert sind, können Magenspülungen angewendet und Aktivkohle sowie osmotische Abführmittel wie Natriumsulfat verabreicht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alpha-Adrenorezeptor-Antagonisten, ATC-Code: G04CA52

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

Dutasterid hemmt beide, Typ 1 und Typ 2, 5-alpha-Reduktase-Isoenzyme, die für die Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron (DHT) verantwortlich sind. DHT ist das Androgen, das primär für das Prostatawachstum und die Entstehung der BPH verantwortlich ist. Tamsulosin hemmt die Alpha_{1a} und Alpha_{1d} Adrenorezeptoren im Stroma der glatten Prostatamuskulatur und im Blasenhals. Ungefähr 75% der Alpha_1 -Rezeptoren in der Prostata sind vom Alpha_{1a} Subtyp.

Gemeinsame Verabreichung von Dutasterid und Tamsulosin

Die folgenden Angaben spiegeln die verfügbaren Informationen der Dutasterid - Tamsulosin Kombinationstrationstherapie wider.

Dutasterid 0,5 mg/Tag (n=1623), Tamsulosin 0,4 mg/Tag (n=1611) oder die Kombination von Dutasterid 0,5 mg plus Tamsulosin 0,4 mg (n=1,610) wurden bei männlichen Probanden mit mittleren bis schweren BPH-Symptomen, mit einem Prostatavolumen von ≥ 30 ml und einem PSA Wert zwischen 1,5 und 10 ng/ml in einer 4 jährigen, multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie evaluiert. Ungefähr 53% der Probanden waren schon zu einem früheren Zeitpunkt mit 5-alpha-Reduktaseinhibitoren oder Alpha_1 -Adrenozeptorantagonisten behandelt worden. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt während der ersten 2 Behandlungsjahre war die Änderungen des Internationalen Prostata Symptom Scores (IPSS), ein Fragebogen mit 8 Punkten basierend auf dem AUA-SI mit einer zusätzlichen Frage zur Lebensqualität. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte nach 2 Behandlungsjahren inkludierten die maximale Harnflussrate (Q_{max}) und das Prostatavolumen. Die Kombinationstherapie erreichte Signifikanz hinsichtlich des IPSS ab dem 3. Monat verglichen zur Dutasterid-Monotherapie und ab dem 9. Monat verglichen zur Tamsulosin-Monotherapie. Für Q_{max} erreichte die Kombinationstherapie Signifikanz ab dem 6. Monat verglichen zur Dutasterid- und Tamsulosin Monotherapie.

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

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

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

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

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

Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte nach 4 Behandlungsjahren inkludierte die Zeit zur klinischen Progression (definiert als die Kombination aus: IPSS Verschlechterung um ≥ 4 Punkte, BPH-bedingtes Auftreten von AUR, Inkontinenz, Harnwegsinfekt (HWI) und Niereninsuffizienz), Änderung des Internationalen Prostata Symptom Scores (IPSS), maximalen Harnflussrate (Q_{max}) und das Prostatavolumen. IPSS ist ein Fragebogen mit 8 Punkten basierend auf dem AUA-SI mit einer zusätzlichen Frage zur Lebensqualität. Die Ergebnisse nach 4 Behandlungsjahren sind:

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

IPSS Frage 8 (auf BPH-bezogener Gesundheitsstatus)	[Baseline] Monat 48 (Änderung im Vergleich zur Baseline)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a
--	---	---------------	----------------	----------------

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

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

bei ausgesuchten Studienteilnehmern bestimmt (13% der randomisierten Patienten)

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

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

Dutasterid

Die primäre Wirksamkeit von Dutasterid 0,5 mg/Tag gegenüber Placebo wurde in drei placebokontrollierten, doppelblinden, multinationalen 2-Jahres-Multicenter-Studien an 4325 männlichen Patienten mit mittelgradigen bis schweren BPH-Symptomen, einem Prostatavolumen ≥ 30 ml und einem PSA-Wert im Bereich von 1,5 bis 10 ng/ml bewertet. Anschließend wurden die Studien um eine 2-jährige Open-Label-Phase auf insgesamt 4 Jahre verlängert. Alle in der Studie verbleibenden Patienten erhielten die gleiche Dutasterid Dosis von 0,5 mg. 37% der zu Beginn für Placebo randomisierten Patienten und 40% der für Dutasterid randomisierten Patienten verblieben für 4 Jahre in der Studie. Die Mehrheit (71%) der 2340 Probanden in der offenen Ergänzungsstudie beendeten die zusätzlichen 2 Jahre der offenen Behandlung.

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

Der AUA-SI ist ein Fragebogen mit sieben Punkten zu Symptomen im Zusammenhang mit BPH, Höchstpunktzahl ist 35. Zu Beginn der Studien hatten die Patienten durchschnittlich 17 Punkte. Nach einer Behandlungsdauer von 6 Monaten, 1 Jahr und 2 Jahren, zeigte die Placebogruppe eine durchschnittliche Verbesserung von 2,5, 2,5 und 2,3 Punkten, während die Avodart-Gruppe eine Verbesserung um 3,2, 3,8 und 4,5 Punkte erzielte. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant. Die Verbesserung, die während der ersten 2 Jahre einer doppelblinden Behandlung im AUA-SI Fragebogen ersichtlich wurde, wurde während der zusätzlichen zweijährigen, offenen Ergänzungsstudie aufrechterhalten.

Q_{max} (maximaler Harnfluss)

In den Studien war der mittlere Basiswert von Q_{max} ungefähr 10 ml/sek (normaler $Q_{max} \geq 15$ ml/sek). Nach einem und zwei Behandlungsjahren hatte sich der Harnfluss in der Placebogruppe um 0,8 beziehungsweise 0,9 ml/sek verbessert und in der Avodart Gruppe um 1,7 beziehungsweise 2,0 ml/sek. Die Differenz zwischen den beiden Gruppen war von Monat 1 bis Monat 24 statistisch signifikant.

Ein während der ersten 2 Jahre der doppelblinden Behandlung gezeigter Anstieg in der maximalen Harnfluss-Rate wurde während der beiden zusätzlichen Jahre der offenen Ergänzungsstudie aufrechterhalten.

Akuter Harnverhalt und chirurgische Eingriffe

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

Nach 2 Jahren wurden chirurgische Eingriffe aufgrund von BPH bei 4,1% in der Placebogruppe und bei 2,2% in der Avodart-Gruppe durchgeführt (48% Risikoreduktion). Die Differenz ist statistisch signifikant und bedeutet, dass 51 Patienten (95% CI 33-109) zwei Jahre lang behandelt werden müssen, um einen chirurgischen Eingriff zu vermeiden.

Haarverteilung

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

Schilddrüsenfunktion

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

Neoplasie der Brust

Während der klinischen 2-Jahres-Studien, die 3374 Patientenjahre Anwendung von Dutasterid repräsentieren, und zum Zeitpunkt des Eintritts in die 2-jährige Open-Label-Verlängerungsphase wurde von zwei Brustkrebsfällen bei männlichen Patienten, die Dutasterid erhielten, und von einem Brustkrebsfall in der Placebogruppe berichtet. In den vierjährigen klinischen Studien CombAT und REDUCE, die 17489 Patientenjahre der Exposition gegenüber Dutasterid und 5027 Patientenjahre der Exposition gegenüber der Kombination aus Dutasterid und Tamsulosin liefern, wurde über keinen Fall von Brustkrebs innerhalb aller Behandlungsgruppen berichtet.

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

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

Auswirkungen auf die männliche Fertilität

Die Auswirkungen von Dutasterid 0,5 mg/Tag auf die Eigenschaften der Spermien bei gesunden Freiwilligen im Alter von 18 bis 52 (n=27 Dutasterid, n=23 Placebo) während 52 Behandlungswochen und einer folgenden 24-wöchigen Beobachtungsperiode wurden evaluiert. Die durchschnittliche prozentuelle Verringerung in der Dutasteridgruppe gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen betrug nach Anpassung an die Änderungen vom Ausgangswert in der Placebogruppe für die Spermienanzahl 23%, für das Spermavolumen 26% und für die Spermienbeweglichkeit 18%. Spermienkonzentration und Spermienmorphologie blieben unbeeinflusst. Nach einer folgenden 24-wöchigen Beobachtungsperiode war die mittlere Spermienzahl in der Dutasteridgruppe um 23% gegenüber dem Ausgangswert reduziert. Die mittleren Werte für alle Parameter lagen zu allen Zeitpunkten innerhalb des Normalbereichs und erfüllten nicht die definierten Kriterien für eine klinisch signifikante Änderung (30%). Zwei Probanden in der Dutasteridgruppe hatten eine Verminderung der Spermienzahl von mehr als 90% gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen mit einer teilweisen Erholung in der folgenden 24-wöchigen Beobachtungsperiode. Die Möglichkeit einer verminderten männlichen Fertilität kann nicht ausgeschlossen werden.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

In einer 4-jährigen BPH Studie über Dutasterid in Kombination mit Tamsulosin an 4844 Männern (CombAT Studie), war die Inzidenz von Herzversagen (zusammengesetzter Terminus) in der

Kombinationsgruppe (14/1610; 0,9%) höher als in beiden Monotherapiegruppen: Dutasterid (4/1623; 0,2%) und Tamsulosin (10/1611; 0,6%).

In einer separaten 4-jährigen Studie an 8231 Männern im Alter von 50 bis 75 Jahren mit einer vorangegangenen negativen Biopsie auf Prostatakarzinom und einem PSA-Ausgangswert zwischen 2,5 ng/ml und 10,0 ng/ml für Männer im Alter von 50 bis 60 Jahren oder zwischen 3 ng/ml und 10,0 ng/ml für Männer älter als 60 Jahre, war die Inzidenz von Herzversagen (zusammengesetzter Terminus) bei Männern, die täglich 0,5 mg Dutasterid einnahmen (30/4105; 0,7%), höher verglichen mit Placebogruppe (16/4126; 0,4%) erhöht. Eine Post-hoc Analyse dieser Studie zeigte eine höhere Inzidenz von Herzversagen (zusammengesetzter Terminus) bei Männern, die Dutasterid und einen Alpha₁-Adrenozeptorantagonisten gleichzeitig einnahmen (12/1152; 1,0%) verglichen mit Männern, die Dutasterid und keinen Alpha₁-Adrenozeptorantagonisten (18/2953; 0,6%), Placebo und einen Alpha₁-Adrenozeptorantagonisten (1/1399; <0,1%) oder Placebo und keinen Alpha₁-Adrenozeptorantagonisten (15/2727; 0,6%) einnahmen.

In einer Meta-Analyse von 12 randomisierten, placebo- oder aktiv kontrollierten klinischen Studien (n=18.802), die das Risiko von kardiovaskulären Nebenwirkungen durch die Anwendung von Dutasterid (im Vergleich zu einer Kontrollgruppe) evaluierte, wurde kein konsistenter statistisch signifikanter Anstieg des Risikos von Herzversagen (RR 1,05; 95% KI 0,71, 1,57), akutem Myokardinfarkt (RR 1,00; 95% KI 0,77, 1,30) oder Schlaganfall (RR 1,20; 95% KI 0,88, 1,64) festgestellt.

Prostatakarzinom und hochgradige Tumore

In einer separaten 4-jährigen Studie (REDUCE Studie) zum Vergleich von Placebo mit Dutasterid an 8231 Männern im Alter von 50 bis 75 Jahren mit einer vorangegangenen negativen Biopsie auf Prostatakarzinom und einem PSA-Ausgangswert zwischen 2,5 ng/ml und 10,0 ng/ml für Männer im Alter von 50 bis 60 Jahren oder zwischen 3 ng/ml und 10,0 ng/ml für Männer älter als 60 Jahre, standen von 6706 Patienten Prostata-Nadelbiopsien (in erster Linie laut Studienprotokoll vorgeschriebene) zur Gleason-Score Bestimmung zur Verfügung. Bei 1517 Patienten wurde in dieser Studie ein Prostatakarzinom diagnostiziert. In beiden Behandlungsgruppen wurde die Mehrheit der im Biopsiematerial detektierbaren Prostatakarzinome als geringgradig (Gleason 5-6; 70%) diagnostiziert.

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

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

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

Vier verschiedene epidemiologische, populationsbasierte Studien (zwei von jenen basierten auf einer Population von 174.895, eine auf einer Population von 13.892 und eine auf einer Population von 38.058) zeigten, dass die Anwendung von 5-alpha-Reduktase Hemmern nicht mit dem Auftreten von

hochgradigem Prostatakarzinom assoziiert war, ebenso nicht mit einer Prostatakarzinom-Mortalität oder Gesamtmortalität.

Der Zusammenhang zwischen Dutasterid und höhergradigem Prostatakarzinom ist unklar.

Auswirkungen auf die Funktion der Geschlechtsorgane

Die Auswirkungen von Duodart auf die Funktion der Geschlechtsorgane wurden in einer doppelblinden placebo-kontrollierten Studie an sexuell aktiven Männern mit BPH untersucht (n=243 Duodart, n=246 Placebo). Nach 12 Monaten wurde in der Kombinationsgruppe eine statistisch signifikant ($p < 0,001$) höhere Reduktion (Verschlechterung) in der Auswertung des Men's Sexual Health Questionnaire (MSHQ) beobachtet. Diese Reduktion war hauptsächlich auf eine Verschlechterung der Bereiche Ejakulation und Gesamtbefriedigung zurückzuführen und nicht auf den Bereich Erektion. Diese Auswirkungen hatten keinen Einfluss auf die Duodart betreffende Wahrnehmung der Studienteilnehmer, die mit einer statistisch signifikant höheren Zufriedenheit während der 12 Monate im Vergleich mit Placebo beurteilt wurde ($p < 0,05$). In dieser Studie traten Nebenwirkungen der Geschlechtsorgane während der 12 Monate dauernden Behandlung auf und ungefähr die Hälfte dieser klangen innerhalb der 6-monatigen Nachbehandlung ab.

Eine Dutasterid-Tamsulosin Kombination und Dutasterid Monotherapie führen bekanntermaßen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Geschlechtsorgane (siehe Abschnitt 4.8).

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

Tamsulosin

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Bioäquivalenz von Dutasterid-Tamsulosin und der gleichzeitigen Gabe von separaten Dutasterid- und Tamsulosinkapseln wurde gezeigt.

Eine Einzeldosis-Bioäquivalenz Studie wurde sowohl nüchtern als auch nach Nahrungsaufnahme durchgeführt. Eine 30% Verringerung der C_{max} wurde für Tamsulosin als Bestandteil von Dutasterid-Tamsulosin nach Nahrungsaufnahme, verglichen mit dem nüchternen Zustand, beobachtet. Nahrungsmittel haben keine Auswirkung auf die AUC von Tamsulosin.

Resorption

Dutasterid

Nach der oralen Verabreichung einer Einmalgabe von 0,5 mg Dutasterid werden die Dutasterid Serum-Spitzenkonzentrationen innerhalb von 1 bis 3 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ca. 60%. Die Bioverfügbarkeit von Dutasterid wird durch Nahrungsmittel nicht beeinträchtigt.

Tamsulosin

Tamsulosin wird im Darm resorbiert und ist fast vollständig bioverfügbar. Sowohl Geschwindigkeit als auch Ausmaß der Tamsulosinresorption sind verringert, wenn die Einnahme innerhalb von 30

Minuten nach Nahrungsaufnahme erfolgt. Eine gleichmäßige Resorption lässt sich erzielen, wenn Tamsulosinhydrochlorid stets nach der gleichen Tagesmahlzeit eingenommen wird. Tamsulosin zeigt eine dosisabhängige Plasma-Exposition.

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

Verteilung

Dutasterid

Dutasterid besitzt ein großes Verteilungsvolumen (300 bis 500 l) und ist stark an Plasmaproteine (größer als 99,5%) gebunden. Nach täglicher Dosierung erreichen die Serumkonzentrationen von Dutasterid nach einem Monat 65% der Steady State-Konzentration und nach drei Monaten ca. 90%. Die Steady State-Serumkonzentrationen (C_{ss}) von ca. 40 ng/ml werden nach 6 Monaten mit einer Dosierung von 0,5 mg einmal täglich erreicht. Dutasterid geht durchschnittlich zu 11,5% vom Serum in den männlichen Samen über.

Tamsulosin

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

Biotransformation

Dutasterid

In vivo wird Dutasterid extensiv metabolisiert. *In vitro* wird Dutasterid vom Cytochrom P450 3A4 und 3A5 zu drei monohydroxylierten Metaboliten und einem dihydroxylierten Metaboliten abgebaut.

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

Tamsulosin

Es findet keine enantiomere Biokonversion von Tamsulosinhydrochlorid [R(-) Isomer] zum S(+) Isomer beim Menschen statt. Tamsulosinhydrochlorid wird stark von den Cytochrom P450 Enzymen in der Leber metabolisiert und weniger als 10% der Dosis wird unverändert über den Urin ausgeschieden. Allerdings wurde kein pharmakokinetisches Profil der Metaboliten beim Menschen erstellt. *In vitro* Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei der Metabolisierung von Tamsulosin CYP3A4 und CYP2D6 involviert sind und andere CYP Isoenzyme daran geringfügig beteiligt sind. Eine Hemmung der Enzyme, die das Arzneimittel in der Leber metabolisieren, kann zu einer erhöhten Tamsulosin-Exposition führen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5). Die Metaboliten von Tamsulosinhydrochlorid werden einer umfangreichen Konjugation zu Glucuroniden oder Sulfaten vor der renalen Ausscheidung unterzogen.

Elimination

Dutasterid

Die Elimination von Dutasterid ist dosisabhängig. Der Prozess scheint über zwei parallele Eliminationswege abzulaufen, wobei der eine Eliminationsweg bei klinisch relevanten Konzentrationen sättigbar ist, der andere nicht.

Bei geringen Serumkonzentrationen (weniger als 3 ng/ml) erfolgt eine rasche Clearance von Dutasterid, sowohl durch den konzentrationsabhängigen als auch durch den -unabhängigen Eliminationsweg. Einzeldosierungen von 5 mg oder weniger zeigten eine rasche Clearance und eine kurze Halbwertszeit von 3 bis 9 Tagen.

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

Tamsulosin

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

Nach intravenöser Gabe oder oraler Verabreichung einer schnell freisetzenden Rezeptur beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Tamsulosin 5 bis 7 Stunden. Aufgrund der von der Resorptionsgeschwindigkeit abhängigen Pharmakokinetik der Tamsulosin-Kapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung beträgt die scheinbare Eliminationshalbwertszeit von Tamsulosin nach Nahrungsaufnahme ungefähr 10 Stunden und im Steady State ungefähr 13 Stunden.

Ältere Personen

Dutasterid

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

Tamsulosin

Cross-Study Vergleiche der Tamsulosinhydrochlorid Gesamtexposition (AUC) und der Halbwertszeit weisen darauf hin, dass die pharmakokinetische Disposition von Tamsulosinhydrochlorid bei älteren Männern, verglichen zu jungen gesunden männlichen Probanden, leicht verlängert sein kann. Die intrinsische Clearance ist unabhängig von der Tamsulosinhydrochloridbindung an AAG, aber sie vermindert sich mit dem Alter, was zu einer 40% höheren Gesamtexposition (AUC) bei 55- bis 75-jährigen Patienten, verglichen mit den 20- bis 32-jährigen führt.

Nierenfunktionsstörung

Dutasterid

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

Tamsulosin

Die Pharmakokinetik von Tamsulosinhydrochlorid wurde zwischen 6 Patienten mit milder ($30 \leq CL_{cr} < 70$ mL/min/1,73m²) oder moderat-schwerer ($10 \leq CL_{cr} < 30$ mL/min/1,73m²)

Nierenfunktionsstörung und 6 Gesunden ($CL_{cr} > 90$ mL/min/1,73m²) verglichen. Während die Änderung der Gesamtplasmakonzentration von Tamsulosinhydrochlorid als Ergebnis einer veränderten Bindung an AAG beobachtet wurde, blieben die Konzentration von ungebundenem (aktiven) Tamsulosinhydrochlorid und die intrinsische Clearance relativ konstant. Deshalb ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung der Tamsulosinhydrochlorid Kapseln notwendig. Allerdings wurden Patienten im Finalstadium einer Nierenerkrankung ($CL_{cr} < 10$ mL/min/1,73m²) nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Dutasterid

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

Tamsulosin

Die Pharmakokinetik von Tamsulosinhydrochlorid wurde zwischen 8 Patienten mit moderater Leberstörung (Child-Pugh's Klassifikation: Grad A und B) und 8 Gesunden verglichen. Während die Änderung der Gesamtplasmakonzentration von Tamsulosinhydrochlorid als Ergebnis einer veränderten Bindung an AAG beobachtet wurde, veränderte sich die Konzentration von ungebundenem (aktiven) Tamsulosinhydrochlorid nicht signifikant und wies nur eine moderate (32%) Änderung der intrinsischen Clearance auf. Deshalb benötigen Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung keine Anpassung der Tamsulosinhydrochloriddosis. Tamsulosinhydrochlorid wurde bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine präklinischen Studien zu Duodart durchgeführt. Dutasterid und Tamsulosinhydrochlorid wurden einzeln ausgiebig in Toxizitätsstudien an Tieren evaluiert und die Ergebnisse stimmen mit den bekannten pharmakologischen Wirkungen der 5-alpha-Reduktase Hemmer und Alpha₁-Adrenozeptorantagonisten überein. Die folgenden Angaben beziehen sich auf vorhandene Informationen der Einzelkomponenten.

Dutasterid

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

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

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

Tamsulosin

Studien zur allgemeinen Toxizität und Genotoxizität zeigten keine speziellen Risiken für den Menschen außer jenen, die durch die pharmakokinetischen Eigenschaften von Tamsulosin bedingt sind.

In einer Karzinogenitätsstudie an Ratten und Mäusen führte Tamsulosinhydrochlorid zu einer erhöhten Inzidenz von proliferativen Veränderungen der weiblichen Milchdrüse. Dieses Ergebnis, wahrscheinlich bedingt durch eine Hyperprolactinämie, trat nur unter hohen Dosen auf und wird als klinisch nicht relevant eingestuft.

Hohe Dosen von Tamsulosinhydrochlorid führten zu einer reversiblen Reduktion der Fertilität bei männlichen Ratten aufgrund möglicher Änderungen des Sameninhalts oder Ejakulationsstörungen. Die Auswirkungen von Tamsulosin auf die Spermienanzahl oder Spermienfunktion wurde nicht untersucht.

Die Verabreichung von Tamsulosinhydrochlorid an trächtigen weiblichen Ratten oder Hasen mit Dosen höher als die therapeutische Dosis zeigten keinen Hinweis auf foetale Schäden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hartkapsel: Hypromellose, Carrageen (E 407), Kaliumchlorid, Titandioxid (E 171), Rotes Eisenoxid (E 172), Gelborange S (E 110), Carnaubawachs, Maisstärke

Inhalt der Dutasterid Weichkapsel: Mono-Diglycerid der Octansäure, Butylhydroxytoluol (E 321)

Weichkapsel: Gelatine, Glycerol, Titandioxid (E 171), Gelbes Eisenoxid (E 172), Triglyceride mittlerer Kettenlänge, Lecithin (kann Sojaöl enthalten)

Tamsulosin-Pellets: mikrokristalline Cellulose, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer 1:1 Dispersion 30% (enthält auch Polysorbat 80 und Natriumdodecylsulfat), Talkum, Triethylcitrat

Schwarze Druckfarben (SW-9010 oder SW-9008): Schellack, Propylenglycol, Schwarzes Eisenoxid, Kaliumhydroxid (nur in schwarzer Druckerfarbe SW-9008)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

undurchsichtige, weiße Polyethylenflaschen (HDPE) hoher Dichte mit einem kindersicheren Polypropylenverschluss mit Polyethylen-Versiegelungsschutzfolie:

7 Kapseln in einer 40 ml Flasche

30 Kapseln in einer 100 ml Flasche

90 Kapseln in einer 200 ml Flasche

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

1-29401

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08.Juli.2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung : 28.Oktober.2013

10. STAND DER INFORMATION

11/2017

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen/Medizinmarktaufsicht verfügbar.