

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dutasterid/Tamsulosin Accord
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

Jede Kapsel enthält Phospholipide aus Sojabohnen (Lecithin) (das Sojaöl enthalten kann) und Gelborange S (E110).

Jede Kapsel enthält ≤ 0,1 mg Gelborange S.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Längliche, ca. 24 mm lange Hartkapsel mit braunem Kapselunterteil und orangem Kapseloberteil.

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

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung moderater bis schwerer Symptome der benignen Prostatohyperplasie (BPH).

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

Informationen zur Wirkungsweise der Behandlung und den in klinischen Studien untersuchten Patientenpopulationen siehe Abschnitt 5.1.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Erwachsene (einschließlich ältere Patienten)

Die empfohlene Dosis von Dutasterid/Tamsulosin Accord beträgt eine Kapsel (0,5 mg/ 0,4 mg) einmal täglich.

Wenn angebracht kann Dutasterid/Tamsulosin Accord eine bestehende duale Therapie mit Dutasterid und Tamsulosinhydrochlorid ersetzen, um die Behandlung zu vereinfachen.

Wenn klinisch angebracht kann eine direkte Umstellung von einer Dutasterid- oder Tamsulosinhydrochlorid-Monotherapie auf Dutasterid/Tamsulosin Accord in Betracht gezogen werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Auswirkungen einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Dutasterid/Tamsulosin wurden nicht untersucht. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist allgemein keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Auswirkungen einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Dutasterid/Tamsulosin wurde nicht untersucht. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist das Präparat daher mit Vorsicht zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist Dutasterid/Tamsulosin Accord kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Patienten sollen angewiesen werden, die Kapseln im Ganzen zu schlucken und sie jeden Tag etwa 30 Minuten nach der gleichen Mahlzeit einzunehmen. Die Kapseln sollen nicht zerkaugt oder geöffnet werden. Ein Kontakt mit dem Inhalt der in der Hartkapsel enthaltenen Dutasterid-Kapsel kann zur Reizung der Mund- und Rachenschleimhaut führen.

4.3 Gegenanzeigen

Dutasterid/Tamsulosin Accord ist kontraindiziert bei:

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Verschreibung einer Kombinationstherapie muss aufgrund des potenziell erhöhten Risikos für unerwünschte Ereignisse (einschließlich Herzinsuffizienz) eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abschätzung vorgenommen werden. Zudem müssen vorher alternative Behandlungsmöglichkeiten, einschließlich Monotherapien, in Erwägung gezogen werden.

Prostatakarzinom und hochgradige Tumoren

Die REDUCE-Studie, eine vierjährige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, untersuchte die Wirkung von Dutasterid 0,5 mg täglich auf Patienten mit hohem Prostatakarzinom-Risiko (einschließlich Männer im Alter von 50 bis 75 Jahren mit einem PSA-Wert zwischen 2,5 ng/ml und 10,0 ng/ml und einer negativen Biopsie auf Prostatakarzinom 6 Monate vor Aufnahme in die Studie) im Vergleich zu Placebo. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten bei mit Dutasterid behandelten Männern eine höhere Inzidenz von Prostatakarzinomen mit Gleason-Score 8 bis 10 (n = 29, 0,9%) als unter Placebo (n = 19, 0,6%). Der Zusammenhang zwischen Dutasterid und Prostatakarzinomen mit Gleason-Score 8 bis 10 ist nicht klar. Männer, die Dutasterid/Tamsulosin Accord einnehmen, sollten daher regelmäßig auf Prostatakrebs untersucht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Prostata-spezifisches Antigen (PSA)

Die Konzentration des prostata-spezifischen Antigens (PSA) im Blutserum ist ein wichtiger Marker bei der Erkennung von Prostatakrebs. Dutasterid/Tamsulosin Accord senkt nach sechsmonatiger Behandlung den mittleren Serum-PSA-Spiegel um etwa 50%.

Bei Patienten, die Dutasterid/Tamsulosin Accord erhalten, ist nach sechsmonatiger Behandlung mit Dutasterid/Tamsulosin Accord ein neuer PSA-Ausgangswert zu ermitteln. Es wird empfohlen, den PSA-Wert danach regelmäßig zu kontrollieren. Ein beständiger Anstieg vom niedrigsten PSA-Wert unter Behandlung mit Dutasterid/Tamsulosin Accord kann ein Hinweis auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms oder auf eine mangelnde Einnahmetreue in Bezug auf Dutasterid/Tamsulosin Accord sein und muss sorgfältig abgeklärt werden. Dies ist auch der Fall, wenn der Wert noch immer im Normalbereich für Männer liegt, die keinen 5-Alpha-Reduktase-Hemmer einnehmen (siehe Abschnitt 5.1). Bei der Interpretation des PSA-Werts eines Patienten, der Dutasterid einnimmt, sollten früher gemessene PSA-Werte zum Vergleich herangezogen werden.

Nachdem ein neuer Ausgangswert ermittelt wurde, beeinträchtigt Dutasterid/Tamsulosin Accord die Verwendung des PSA-Werts als Tool für die Prostatakarzinom-Diagnose nicht (siehe Abschnitt 5.1).

Der Gesamt-PSA-Spiegel im Serum kehrt innerhalb von 6 Monaten nach Absetzen der Behandlung auf den Ausgangswert zurück. Das Verhältnis von freiem zu Gesamt-PSA bleibt unter der Behandlung mit Dutasterid/Tamsulosin Accord konstant. Wenn bei mit Dutasterid/Tamsulosin Accord behandelten Männern der prozentuale Anteil des freien PSA zur Erkennung eines Prostatakarzinoms herangezogen wird, scheint keine rechnerische Korrektur des Werts erforderlich zu sein.

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

Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse

In zwei vierjährigen klinischen Studien war die Inzidenz von Herzinsuffizienz (ein zusammengesetzter Parameter, der verschiedene berichtete Ereignisse, vor allem Herzinsuffizienz und kongestive Herzinsuffizienz, einschloss) bei Probanden, die eine Kombination aus Dutasterid und einem Alpha-1-Adrenorezeptor-Antagonisten (meist Tamsulosin) einnahmen, geringfügig höher als bei Probanden, die nicht mit dieser Kombination behandelt wurden. Die Inzidenz von Herzinsuffizienz war in diesen Studien jedoch in allen mit dem Wirkstoff behandelten Gruppen niedriger als in der Placebogruppe, und andere für Dutasterid oder Alpha-1-Adrenorezeptor-Antagonisten vorliegende Daten unterstützen die Schlussfolgerung, dass ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko vorliegt, nicht (siehe Abschnitt 5.1).

Neoplasien der Brust

Bei Männern, welche in klinischen Studien und nach der Markteinführung Dutasterid einnahmen, wurde selten von Brustkrebs berichtet. Epidemiologische Studien zeigten bei der Anwendung von 5-Alpha-Reduktase-Hemmern jedoch kein erhöhtes Risiko für die Entstehung von männlichem Brustkrebs (siehe Abschnitt 5.1). Ärzte müssen ihre Patienten anweisen, jede Veränderung im Brustgewebe wie Knoten oder Ausfluss aus den Brustwarzen umgehend zu melden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Hypotonie

Orthostatische Hypotonie: Wie bei anderen Alpha-1-Adrenorezeptor-Antagonisten kann während der Behandlung mit Tamsulosin bei Patienten eine Senkung des Blutdrucks auftreten, die in seltenen Fällen zur Ohnmacht führen kann. Patienten, die mit der Behandlung mit Dutasterid/Tamsulosin Accord beginnen, müssen angewiesen werden, sich bei den ersten Anzeichen einer orthostatischen Hypotonie (Schwindel, Schwäche) zu setzen oder hinzulegen, bis die Symptome wieder abgeklungen sind.

Um das Risiko einer orthostatischen Hypotonie möglichst gering zu halten, müssen die Patienten hämodynamisch stabil auf die Therapie mit einem Alpha-1-Adrenorezeptor-Antagonisten eingestellt sein, bevor mit der Anwen-

dung von PDE5-Hemmern begonnen wird.

Symptomatisch: Bei der gleichzeitigen Anwendung von Alpha-Rezeptorblockern einschließlich Tamsulosin und PDE5-Hemmern (z.B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) ist Vorsicht geboten. Alpha-1-Adrenorezeptor-Antagonisten und PDE5-Hemmer wirken beide gefäßerweiternd und können den Blutdruck senken. Die gleichzeitige Anwendung dieser beiden Arzneimittelklassen kann möglicherweise eine symptomatische Hypotonie verursachen (siehe Abschnitt 4.5).

Intraoperatives „Floppy Iris“-Syndrom

Bei einigen aktuell oder früher mit Tamsulosin behandelten Patienten wurde bei Kataraktoperationen ein intraoperatives „Floppy Iris“-Syndrom (IFIS, eine Form der Pupillenkonstriktion) beobachtet. Ein IFIS kann das Risiko für intra- und postoperative Augenkomplikationen erhöhen. Es wird empfohlen, bei Patienten, bei denen eine Kataraktoperation bevorsteht, keine Behandlung mit Dutasterid/Tamsulosin Accord einzuleiten.

Während der präoperativen Beurteilung vor einer Kataraktoperation sollten der Chirurg und das augenärztliche Team prüfen, ob der Patient mit Dutasterid/Tamsulosin Accord behandelt wird oder wurde, damit geeignete Vorkehrungen für den Fall eines während der Operation auftretenden IFIS getroffen werden.

Ein Absetzen von Tamsulosin 1 bis 2 Wochen vor einer Kataraktoperation gilt aufgrund von anekdotischen Beobachtungen als sinnvoll, welche Vorteile ein Absetzen der Behandlung vor der Operation bringt und wie lange vorher das Absetzen erfolgen sollte, ist jedoch nicht untersucht.

Undichte Kapseln

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

CYP3A4- und CYP2D6-Inhibitoren

Die gleichzeitige Verabreichung von Tamsulosinhydrochlorid mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol) oder, in geringererem Maße, mit starken CYP2D6-Inhibitoren (z.B. Paroxetin) kann zu einer erhöhten Tamsulosin-Exposition führen (siehe Abschnitt 4.5). Tamsulosinhydrochlorid wird daher bei Patienten, die einen starken CYP3A4-Inhibitor einnehmen, nicht empfohlen. Bei Patienten, die einen moderaten CYP3A4-Inhibitor, einen starken oder moderaten CYP2D6-Inhibitor oder eine Kombination von CYP3A4- und CYP2D6-Inhibitoren einnehmen, sowie bei Patienten, die bekanntermaßen langsame CYP2D6-Metabolisierer sind, muss es mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Dutasterid/Tamsulosin Accord wurde nicht bei Patienten mit Lebererkrankungen untersucht. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist Dutasterid/Tamsulosin Accord mit Vorsicht zu verabreichen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Sonstige Bestandteile

Das Arzneimittel enthält den Farbstoff Gelborange S (E110), der allergische Reaktionen auslösen kann.

Dieses Arzneimittel enthält Lecithin (Phospholipide aus Sojabohnen), das aus Sojaöl gewonnen wurde. Sojaöl kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen (siehe Abschnitt 4.3).

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Für Dutasterid/Tamsulosin Accord wurden keine Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Die folgenden Angaben geben die verfügbaren Informationen zu den Einzelkomponenten wieder.

Dutasterid

Informationen über die Abnahme der PSA-Serumspiegel während der Behandlung mit Dutasterid und Anleitungen zur Erkennung eines Prostatakarzinoms siehe Abschnitt 4.4.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Dutasterid

Die Elimination von Dutasterid erfolgt hauptsächlich metabolisch. *In-vitro*-Studien zeigen, dass dieser Vorgang durch die Enzyme CYP3A4 und CYP3A5 katalysiert wird. Formale Studien zur Interaktion mit starken CYP3A4-Inhibitoren wurden nicht durchgeführt. In einer pharmakokinetischen Studie an einer allgemeinen Population war die Dutasterid-Serumkonzentration bei einer kleinen Gruppe von Patienten, die gleichzeitig mit Verapamil oder Diltiazem (moderate CYP3A4-Inhibitoren und Inhibitoren des P-Glycoproteins) behandelt wurden, im Durchschnitt jedoch 1,6 bis 1,8 Mal höher als bei anderen Patienten.

Eine langfristige Kombination von Dutasterid mit Arzneimitteln, die potente Inhibitoren des Enzyms CYP3A4 sind (z.B. oral eingenommenes Ritonavir, Indinavir, Nefazodon, Itraconazol oder Ketoconazol), kann die Serumkonzentrationen von Dutasterid erhöhen. Eine weitere Hemmung der 5-Alpha-Reduktase bei höherer Dutasterid-Exposition ist unwahrscheinlich. Eine Reduktion der Einnahmehäufigkeit von Dutasterid kann jedoch erwogen werden, wenn Nebenwirkungen auftreten. Es ist zu berücksichtigen, dass im Fall einer Enzymhemmung die lange Halbwertszeit weiter verlängert sein kann und dass

es bei gleichzeitiger Anwendung mehr als sechs Monate dauern kann, bis ein neuer Steady State erreicht wird.

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

Wirkungen von Dutasterid auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

In einer kleinen (n=24) zweiwöchigen Studie mit gesunden Männern hatte Dutasterid (0,5 mg täglich) keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Tamsulosin oder Terazosin. Die Studie ergab auch keine Hinweise auf eine pharmakodynamische Wechselwirkung.

Dutasterid hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Warfarin oder Digoxin. Dies weist darauf hin, dass Dutasterid das Enzym CYP2C9 oder den Transporter P-Glycoprotein weder hemmt noch induziert. *In-vitro*-Interaktionsstudien zeigen, dass Dutasterid die Enzyme CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 nicht hemmt.

Tamsulosin

Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosinhydrochlorid und Arzneimitteln, die den Blutdruck senken können, wie Anästhetika, PDE5-Hemmer und andere Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten, kann zu verstärkten hypotensiven Wirkungen führen. Dutasterid/Tamsulosin sollte nicht gemeinsam mit einem anderen Alpha-1-Adrenorezeptor-Antagonisten angewendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosinhydrochlorid und Ketocozazole (einem starken CYP3A4-Inhibitor) führte zu einem Ansteigen der C_{max} und AUC von Tamsulosinhydrochlorid um den Faktor 2,2 bzw. 2,8. Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosinhydrochlorid und Paroxetin (einem starken CYP2D6-Inhibitor) führte zu einem Ansteigen der C_{max} und AUC von Tamsulosinhydrochlorid um den Faktor 1,3 bzw. 1,6. Ein ähnlicher Anstieg der Exposition wird bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern („poor metabolisers“) im Vergleich zu schnellen Metabolisierern („extensive metabolisers“) bei Kombinationstherapie mit einem starken CYP3A4-Inhibitor erwartet. Die Auswirkungen einer gleichzeitigen Anwendung von sowohl CYP3A4- als auch CYP2D6-Inhibitoren mit Tamsulosinhydrochlorid wurden klinisch nicht untersucht; potenziell besteht jedoch die Möglichkeit eines signifikanten Anstiegs der Tamsulosin-Exposition (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Tamsulosinhydrochlorid (0,4 mg) und Cimetidin (400 mg alle 6 Stunden über 6 Tage) führte zu einem Absinken 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 Studien zur Wechselwirkung von Tamsulosinhydrochlorid und Warfarin durchgeführt. Die Ergebnisse von begrenzten *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien lassen keine eindeutigen Schlüsse zu. Diclofenac und Warfarin können jedoch die Eliminationsrate von Tamsulosin erhöhen. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Warfarin und Tamsulosinhydrochlorid ist Vorsicht geboten.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Schwangerschaft

Wie andere 5-Alpha-Reduktase-Hemmer hemmt auch Dutasterid die Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron und kann bei Einnahme durch schwangere Frauen die Entwicklung der äußeren Genitalien von männlichen Feten hemmen (siehe Abschnitt 4.4). Im Samen von Probanden, die Dutasterid einnahmen, wurden geringe Mengen Dutasterid gefunden. Es ist nicht bekannt, ob ein Kontakt der Mutter mit dem Samen eines mit Dutasterid behandelten Patienten negative Auswirkungen auf männliche Feten hat (das Risiko für solche Auswirkungen ist in den ersten 16 Wochen der Schwangerschaft am höchsten).

Wie bei allen 5-Alpha-Reduktase-Hemmern 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.

Die Verabreichung von Tamsulosinhydrochlorid an trächtige weibliche Ratten und Kaninchen ergab keine Hinweise auf eine Schädigung der Feten

Informationen zu präklinischen Daten siehe Abschnitt 5.3.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dutasterid oder Tamsulosin beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden werden.

Fertilität

Es wurden Auswirkungen von Dutasterid auf die Eigenschaften des Spermas (Reduktion von Spermienzahl, Ejakulatvolumen und Spermien-Motilität) bei gesunden Männern berichtet (siehe Abschnitt 5.1). Die Möglichkeit einer Beeinträchtigung der männlichen Zeugungsfähigkeit kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Auswirkungen von Tamsulosinhydrochlorid auf die Spermienzahl oder Spermienfunktion 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 Accord auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Patienten sollten jedoch informiert werden, dass unter Dutasterid/Tamsulosin Accord möglicherweise Symptome im Zusammenhang mit orthostatischer Hypotonie wie Schwindel auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Die hier angeführten Daten beziehen sich auf die kombinierte Anwendung von Dutasterid und Tamsulosin aus der Vierjahresanalyse der CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin)-Studie, in der Dutasterid 0,5 mg und Tamsulosin 0,4 mg einmal täglich über vier Jahre als Kombinations- oder als Monotherapie verglichen wurden. Die Bioäquivalenz der Kombination aus Dutasterid/Tamsulosin Accord und der Referenzkombination aus Dutasterid und Tamsulosin wurde gezeigt (siehe Abschnitt 5.2). Zudem liegen Informationen zum Nebenwirkungsprofil der Einzelkomponenten (Dutasterid und Tamsulosin) vor. Es ist zu beachten, dass nicht alle für die Einzelkomponenten gemeldeten unerwünschten Ereignisse auch für Dutasterid/Tamsulosin Accord gemeldet wurden. Diese sind zur Information des Verschreibers enthalten.

Daten aus der vierjährigen CombAT-Studie zeigten, dass die Häufigkeit aller vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt eingestuft unerwünschten Ereignisse im ersten, zweiten, dritten und vierten Behandlungsjahr der kombinierten Behandlung mit Dutasterid und Tamsulosin 22%, 6%, 4% und 2%, unter Dutasterid-Monotherapie 15%, 6%, 3% und 2% und unter Tamsulosin-Monotherapie 13%, 5%, 2% und 2% betrug. Die größere Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen in der Gruppe mit kombinierter Behandlung im ersten Behandlungs-

jahr war durch die größere Häufigkeit von Störungen des Fortpflanzungssystems, insbesondere Ejakulationsstörungen, in dieser Gruppe bedingt.

Die vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt eingestuften unerwünschten Ereignisse wurden in der CombAT-Studie während des ersten Behandlungsjahres mit einer Häufigkeit von 1% oder mehr gemeldet; die Ereignisse der klinischen Studien zur Monotherapie bei BPH und der REDUCE-Studie sind in Tabelle 1 dargestellt.

Die Angaben zu den unerwünschten Wirkungen von Tamsulosin basieren zudem auf öffentlich zugänglichen Informationen. Bei der Kombinationstherapie kann sich die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse erhöhen.

Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen in klinischen Studien:

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 jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 1.

SONSTIGE DATEN

Die REDUCE-Studie zeigte bei mit Dutasterid behandelten Männern eine höhere Inzidenz von Prostatakarzinomen mit Gleason-Score 8 bis 10 als unter Placebo (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1). Ob die prostataverkleinernde Wirkung von Dutasterid oder studienbezogene Faktoren die Ergebnisse dieser Studie beeinflussten, ist nicht bekannt.

Folgende Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien und nach der Markteinführung gemeldet: Brustkrebs bei Männern (siehe Abschnitt 4.4).

Daten nach Markteinführung

Nebenwirkungen aus der weltweiten Anwendungsbeobachtung werden anhand von Spontanberichten nach der Markteinführung ermittelt; daher ist die tatsächliche Häufigkeit nicht bekannt.

Dutasterid

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

Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt: Depression

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt: Schmerzen und Schwellung der Hoden

Tamsulosin

Nach Markteinführung wurde bei Kataraktoperationen ein intraoperatives „Floppy Iris“-Syndrom (IFIS, eine Form der Pupillenkonstriktion) im Zusammenhang mit Alpha-1-Adrenorezeptor-Antagonisten einschließlich Tamsulosin berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 1

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Dutasterid + Tamsulosin ^a	Dutasterid	Tamsulosin ^c
Erkrankungen des Nervensystems	Synkope	-	-	Selten
	Schwindel	Häufig	-	Häufig
	Kopfschmerzen	-	-	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Herzversagen (zusammengesetzter Parameter ¹)	Gelegentlich	Gelegentlich ^d	-
	Palpitationen	-	-	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-Syndrom	-	-	Sehr selten
	Urtikaria	-	-	Gelegentlich
	Hautausschlag	-	-	Gelegentlich
	Pruritus	-	-	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 Brustdrüse ²		Häufig	Häufig ^b	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	-	-	Gelegentlich

^a Dutasterid + Tamsulosin: aus der CombAT-Studie – die Häufigkeit dieser unerwünschten Ereignisse nahm im Laufe der Behandlung von Jahr 1 bis Jahr 4 ab.

^b Dutasterid: aus klinischen Studien zur Monotherapie bei BPH.

^c Tamsulosin: aus dem EU Core Safety Profile für Tamsulosin.

^d REDUCE-Studie (siehe Abschnitt 5.1).

¹ Der zusammengesetzte Parameter „Herzinsuffizienz“ schließt kongestive Herzinsuffizienz, Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Insuffizienz, akute Herzinsuffizienz, kardiogenen Schock, akute linksventrikuläre Insuffizienz, rechtsventrikuläre Insuffizienz, akute rechtsventrikuläre Insuffizienz, ventrikuläre Insuffizienz, kardiopulmonale Insuffizienz und Kardiomyopathie ein.

² Einschließlich Brustempfindlichkeit und Brustvergrößerung.

³ Diese unerwünschten sexuellen Ereignisse stehen in Zusammenhang mit der Dutasterid-Behandlung (Monotherapie und Kombinationstherapie mit Tamsulosin). Diese unerwünschten Ereignisse können auch nach Absetzen der Behandlung fortbestehen. Welche Rolle Dutasterid bei diesem Fortbestehen spielt, ist nicht bekannt.

[^] Einschließlich Verringerung des Ejakulatvolumens.

Zudem wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Tamsulosin über Vorhofflimmern, Arrhythmie, Tachykardie, Dyspnoe, Epistaxis, verschwommenes Sehen, Sehstörungen, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Ejakulationsstörung, retrograde Ejakulation, Ejakulationsversagen und Mundtrockenheit berichtet. Die Häufigkeit der Ereignisse und die ursächliche Rolle von Tamsulosin kann nicht mit Sicherheit 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zu einer Überdosierung von Dutasterid/Tamsulosin Accord liegen keine Daten vor. Die folgenden Angaben geben die verfügbaren Informationen zu den Einzelkomponenten wieder.

Dutasterid

In Untersuchungen an Freiwilligen wurde Dutasterid 7 Tage lang in täglichen Einzeldosen von bis zu 40 mg/Tag (dem 80-fachen der therapeutischen Dosis) angewendet, ohne dass signifikante Sicherheitsbedenken auftraten. In klinischen Studien erhielten die Probanden 6 Monate lang Dosen von 5 mg täglich; dabei traten keine weiteren Nebenwirkungen auf als die, welche bei der therapeutischen Dosis von 0,5 mg beobachtet wurden. Für Dutasterid gibt es kein spezifisches Antidot, bei Verdacht auf eine Überdosierung sind daher symptomatische und unterstützende Maßnahmen anzuwenden.

Tamsulosin

Es wurde über eine akute Überdosierung mit 5 mg Tamsulosinhydrochlorid berichtet. Beobachtet wurden akute Hypotonie (systolischer Blutdruck 70 mm Hg), Erbrechen und Durchfall, die durch Flüssigkeitssubstitution behandelt wurden. Der Patient konnte noch am selben Tag entlassen werden. Im Falle einer akuten Hypotonie nach Überdosierung sind Maßnahmen zur Unterstützung der kardiovaskulären Funktion zu ergreifen. Eine Normalisierung von Blutdruck und Herzfrequenz kann durch Hinlegen des Patienten erreicht werden. Sollte diese Maßnahme nicht ausreichen, können Volumenexpander und gegebenenfalls Vasopressoren verabreicht werden. Die Nierenfunktion sollte überwacht und allgemeine unterstützende Maßnahmen sollten eingeleitet werden. Da Tamsulosin eine starke Plasmaproteinbindung aufweist, ist eine Dialyse wahrscheinlich nicht von Nutzen.

Um die Resorption zu reduzieren, können Maßnahmen wie induziertes Erbrechen eingeleitet werden. Falls eine große Dosis eingenommen wurde, kann eine Magenspülung durchgeführt werden und es können Aktivkohle und osmotischen Laxanzien wie Natriumsulfat verabreicht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alpha-Adrenorezeptorantagonisten, ATC-Code: G04CA52

Dutasterid/Tamsulosin ist eine Kombination zweier Arzneimittel: Dutasterid, einem dualen 5- α -Reduktase-Hemmer (5-ARI), und Tamsulosinhydrochlorid, einem α_{1a} - und α_{1d} -Adrenorezeptor-Antagonisten. Diese Arzneimittel haben einen sich gegenseitig ergänzenden Wirkmechanismus, der die Symptome und den Harnfluss rasch verbessert und das Risiko eines akuten Harnverhalts (AUR) sowie die Notwendigkeit eines BPH-bedingten chirurgischen Eingriffs reduziert.

Dutasterid hemmt die 5-Alpha-Reduktase-Isoenzyme des Typs 1 und 2, die für die Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron (DHT) verantwortlich sind. DHT ist das Androgen, das primär für das Prostatawachstum und die Entstehung der BPH verantwortlich ist. Tamsulosin hemmt die α_{1a} - und α_{1d} -Adrenorezeptoren im Stroma der glatten Prostata-muskulatur und im Blasen Hals. Rund 75% der α_1 -Rezeptoren in der Prostata sind vom Subtyp α_{1a} .

Gleichzeitige Verabreichung von Dutasterid und Tamsulosin

Die folgenden Angaben geben die zur gleichzeitigen Verabreichung von Dutasterid und Tamsulosin verfügbaren Informationen wieder.

Dutasterid 0,5 mg/Tag (n = 1623), Tamsulosin 0,4 mg/Tag (n = 1611) bzw. die kombinierte Verabreichung von Dutasterid 0,5 mg plus Tamsulosin 0,4 mg (n = 1610) wurden in einer vierjährigen, multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie bei männlichen Probanden mit mittelschweren bis schweren BPH-Symptomen untersucht, die ein Prostata-volumen von ≥ 30 ml und einen PSA-Wert im Bereich von 1,5 bis 10 ng/ml aufwiesen. Rund 53% der Probanden waren zuvor mit 5-Alpha-Reduktase-Hemmern oder einem Alpha-1-Adrenorezeptor-Antagonisten behandelt worden. Der primäre Wirksamkeitsempunkt in den ersten beiden Behandlungsjahren war die Veränderung des International Prostate Symptom Score (IPSS). Der IPSS ist ein Fragebogen mit 8 Punkten, der auf AUA-SI beruht und eine zusätzliche Frage zur Lebensqualität enthält. Die sekundären Wirksamkeitsempunkte nach zwei Jahren schlossen den maximalen Harnfluss (Q_{max}) und das Prostata-

volumen ein. Beim IPSS erreichte die Kombinationsbehandlung gegenüber Dutasterid ab dem 3. Monat und gegenüber Tamsulosin ab dem 9. Monat Signifikanz. Beim Q_{max} erreichte die Kombinationsbehandlung sowohl gegenüber Dutasterid als auch gegenüber Tamsulosin ab dem 6. Monat Signifikanz.

Die Kombination aus Dutasterid und Tamsulosin ergab verglichen mit jeder der beiden Einzelkomponenten eine überlegene Symptombesserung. Nach zweijähriger Behandlung zeigte die Kombinationstherapie eine statistisch signifikante adjustierte mittlere Verbesserung der Symptom-Scores um -6,2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.

Die adjustierte mittlere Verbesserung der Harnflussrate gegenüber dem 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 des BPH Impact Index (BII) gegenüber dem Ausgangswert betrug -2,1 Einheiten für die Kombinations-therapie, -1,7 für Dutasterid und -1,5 für Tamsulosin.

Diese Verbesserungen der Harnflussrate und des BII waren statistisch signifikant für die Kombinationstherapie im Vergleich zu den beiden Monotherapien.

Die Verringerung des Gesamt-Prostata-volumens und des Volumens der Übergangszone war nach zweijähriger Behandlung für die Kombinationstherapie verglichen mit der Tamsulosin-Monotherapie statistisch signifikant.

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

Die sekundären Wirksamkeitsempunkte nach vier Jahren schlossen die Zeit bis zur klinischen Progression (definiert als zusammengesetzter Parameter aus Verschlechterung des IPSS um ≥ 4 Punkte, Auftreten eines BPH-bedingten akuten Harnverhalts, Inkontinenz, Harnwegsinfektionen und Niereninsuffizienz), die Veränderung des International Prostate Symptom Score (IPSS), den maximalen Harnfluss

(Q_{\max}) und das Prostatavolumen ein. Der IPSS ist ein Fragebogen mit 8 Punkten, der auf AUA-SI beruht und eine zusätzliche Frage zur Lebensqualität enthält. Die Ergebnisse nach vier Behandlungsjahren sind nachfolgend dargestellt:

Siehe Tabelle 2.

Dutasterid

Dutasterid 0,5 mg/Tag vs. Placebo wurde in drei zweijährigen, multizentrischen, multinationalen, placebo-kontrollierten Doppelblind-Studien zur Ermittlung der primären Wirksamkeit an 4325 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 in nicht verblindeter Form auf eine Gesamtdauer von 4 Jahre verlängert, wobei alle Patienten, die in den Studien verblieben, die gleiche Dosis von 0,5 mg Dutasterid erhielten. 37% der zunächst für Placebo randomisierten und 40% der für Dutasterid randomisierten Patienten nahmen für die vollen vier Jahre an der Studie teil. Die Mehrzahl (71%) der 2340 an der zusätzlichen offenen Phase teilnehmenden Patienten schlossen die zusätzlichen zwei Jahre mit unverblindeter Behandlung ab.

Die wichtigsten klinischen Wirksamkeitsparameter waren der Symptomindex der American Urological Association (AUA-SI), der maximale Harnfluss (Q_{\max}) sowie die Inzidenz von akutem Harnverhalt und BPH-bedingten operativen Eingriffen.

Der AUA-SI ist ein sieben Items umfassender Fragebogen zu BPH-bedingten Symptomen; der maximale Punktwert beträgt 35. Bei Studienbeginn lag der durchschnittliche Score bei etwa 17. Nach sechsmonatiger, einjähriger und zweijähriger Behandlung betrug die durchschnittliche Besserung in der Placebo-Gruppe 2,5, 2,5 und 2,3 Punkte, in der Dutasterid-Gruppe 3,2, 3,8 und 4,5 Punkte. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren statistisch signifikant. Die in den ersten beiden Jahren der doppelblinden Behandlung beobachtete Besserung des AUA-SI-Scores blieb in der unverblindeten zweijährigen Verlängerungsphase der Studien erhalten.

Q_{\max} (maximaler Harnfluss):

Der mittlere Q_{\max} -Ausgangswert in den Studien lag bei ca. 10 ml/s (normaler $Q_{\max} \geq 15$ ml/s). Nach ein- bzw. zweijähriger Behandlung hatte sich der Harnfluss in der Placebogruppe um 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 beiden Gruppen war von Monat 1 bis Monat 24 statistisch signifikant. Der in den ersten beiden Jahren der doppelblinden Behandlung beobachtete Anstieg des maximalen Harnflusses blieb in der unverblindeten zweijährigen Verlängerungsphase der Studien erhalten.

Akuter Harnverhalt und operative Eingriffe:

Nach zweijähriger Behandlung lag die Inzidenz von akutem Harnverhalt (AUR) in der Placebogruppe bei 4,2% und in der Dutasterid-Gruppe bei 1,8% (Risikoreduktion 57%). Dieser

Unterschied ist statistisch signifikant und bedeutet, dass 42 Patienten (95% KI 30-73) zwei Jahre lang behandelt werden müssen, um einen Fall von AUR zu verhindern.

Nach zweijähriger Behandlung lag die Inzidenz von BPH-bedingten operativen Eingriffen in der Placebogruppe bei 4,1% und in der Dutasterid-Gruppe bei 2,2% (Risikoreduktion 48%). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und bedeutet, dass 51 Patienten (95% KI 33-109) zwei Jahre lang behandelt werden müssen, um einen operativen Eingriff zu verhindern.

Haarverteilung:

Die Auswirkung von Dutasterid auf die Haarverteilung wurde während der Phase-III-Studie nicht formell untersucht. 5-Alpha-Reduktase-Hemmer könnten jedoch bei Patienten, die ein für Männern typisches Haarfallmuster (männliche androgene Alopezie) aufweisen, den Haarfall reduzieren und neues Haarwachstum anregen.

Schilddrüsenfunktion:

Die Schilddrüsenfunktion wurde in einer einjährigen Studie mit gesunden Männern untersucht. Am Ende der einjährigen Behandlung war der Spiegel des freien Thyroxins unter Dutasterid stabil, der TSH-Spiegel war im Vergleich zum Placebo jedoch geringfügig erhöht (um 0,4 mIU/ml). Da die TSH-Werte variierten, blieben die medianen TSH-Werte (1,4–1,9 mIU/ml) jedoch innerhalb der Normgrenzen (0,5–5/6 mIU/ml), die freien Thyroxinwerte waren innerhalb des Normalbereichs stabil und unter Placebo bzw. Dutasterid vergleichbar

Tabelle 2

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

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

* Die klinische Progression war definiert als zusammengesetzter Parameter aus: Verschlechterung des IPSS um ≥ 4 Punkte, Auftreten eines BPH-bedingten akuten Harnverhalts, Inkontinenz, Harnwegsinfektionen und Niereninsuffizienz.

[#] Gemessen in ausgewählten Prüfbüros (13 % der randomisierten Patienten)

^a Die Kombinationsbehandlung erreichte gegenüber Tamsulosin im 48. Monat Signifikanz ($p < 0,001$)

^b Die Kombinationsbehandlung erreichte gegenüber Dutasterid im 48. Monat Signifikanz ($p < 0,001$)

und die TSH-Veränderungen wurden als nicht klinisch signifikant eingestuft. Keine der klinischen Studien ergab Hinweise darauf, dass Dutasterid die Schilddrüsenfunktion beeinträchtigt.

Neoplasien der Brust:

Während der zweijährigen klinischen Studien, in denen die Dutasterid-Exposition 3374 Patientenjahre betrug, und bis zum Zeitpunkt der Registrierung für die zweijährige offene Verlängerungsstudie wurden bei den mit Dutasterid behandelten Patienten zwei Fälle und in der Placebogruppe ein Fall von männlichem Brustkrebs gemeldet. In den vierjährigen klinischen Studien CombAT und REDUCE, in denen die Dutasterid-Exposition 17.489 Patientenjahre und die Exposition gegenüber der Kombination aus Dutasterid und Tamsulosin 5027 Patientenjahre betrug, wurden in keiner Behandlungsgruppe Fälle von Brustkrebs berichtet.

Zwei epidemiologische Fallkontrollstudien, von denen die eine mit einer US-amerikanischen (n = 339 Brustkrebs-Fälle und n = 6780 Kontrollen) und die andere mit einer britischen (n = 398 Brustkrebs-Fälle und n = 3930 Kontrollen) Gesundheitsdatenbank durchgeführt wurde, zeigten bei der Anwendung von 5-ARI keine Zunahme des Risikos für die Entstehung von männlichem Brustkrebs (siehe Abschnitt 4.4). Die Ergebnisse der ersten Studie zeigten keinen positiven Zusammenhang für männlichen Brustkrebs (relatives Risiko bei ≥ 1 -jähriger Anwendung vor der Brustkrebsdiagnose verglichen mit < 1 -jähriger Anwendung: 0,70; 95% KI 0,34, 1,45). In der zweiten Studie lag die geschätzte Odds Ratio für Brustkrebs bei Anwendung im Vergleich zur Nicht-Anwendung von 5-ARI bei 1,08; 95% KI 0,62, 1,87).

Eine Kausalbeziehung zwischen dem Auftreten von Brustkrebs bei Männern und einer Langzeitbehandlung mit Dutasterid wurde nicht gefunden.

Auswirkungen auf die männliche Fertilität:

Die Auswirkungen von Dutasterid 0,5 mg/Tag auf die Spermaeigenschaften wurden an gesunden männlichen Probanden im Alter von 18 bis 52 Jahren (n=27 Dutasterid, n=23 Placebo) während der Behandlungsdauer von 52 Wochen und einer Nachbeobachtungsphase von 24 Wochen untersucht. Nach 52 Wochen betrug die durchschnittliche prozentuale Reduktion der Gesamtspermienzahl, des Ejakulatvolumens und der Spermien-Motilität in der Dutasterid-Gruppe (adjustiert um die Veränderungen in der Placebogruppe gegenüber dem Ausgangswert) 23%, 26% bzw. 18%. Spermienkonzentration und Spermienmorphologie waren unverändert. Am Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtung lag die durchschnittliche prozentuale Veränderung der Gesamtspermienzahl in der Dutasterid-Gruppe weiterhin 23% unter dem Ausgangswert. Die mittleren Werte aller Parameter lagen

zu allen Zeitpunkten innerhalb des Normalbereichs und erfüllten nicht die vordefinierten Kriterien für eine klinisch signifikante Änderung (30%). Bei zwei Probanden in der Dutasterid-Gruppe war die Spermienzahl in Woche 52 jedoch gegenüber dem Ausgangswert um mehr als 90% reduziert; am Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtungsphase hatte sie sich teilweise regeneriert. Eine Beeinträchtigung der männlichen Zeugungsfähigkeit kann nicht ausgeschlossen werden.

Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse:

In einer vierjährigen BPH-Studie mit 4844 Männern, die Dutasterid in Kombination mit Tamsulosin erhielten (CombAT-Studie), war die Inzidenz von Herzinsuffizienz (zusammengesetzter Parameter) 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 vierjährigen Studie mit 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 zwischen 50 und 60 Jahren bzw. zwischen 3 ng/ml und 10,0 ng/ml für Männer über 60 Jahren (REDUCE-Studie) war die Inzidenz von Herzinsuffizienz (zusammengesetzter Parameter) bei Probanden, die einmal täglich 0,5 mg Dutasterid einnahmen, höher (30/4105, 0,7%) als bei Probanden unter Placebo (16/4126, 0,4%). Eine Post-hoc-Analyse dieser Studie zeigte eine höhere Inzidenz von Herzinsuffizienz (zusammengesetzter Parameter) bei Probanden, die gleichzeitig Dutasterid und einen Alpha-1-Adrenorezeptor-Antagonisten einnahmen (12/1152, 1,0%), verglichen mit Probanden, die Dutasterid und keinen Alpha-1-Adrenorezeptor-Antagonisten (18/2953, 0,6%), Placebo und einen Alpha-1-Adrenorezeptor-Antagonisten (1/1399, $< 0,1\%$) oder Placebo und keinen Alpha-1-Adrenorezeptor-Antagonisten (15/2727, 0,6%) einnahmen.

In einer Metaanalyse von 12 randomisierten, placebo- oder verumkontrollierten klinischen Studien (n = 18.802), in denen das Risiko der Entwicklung unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse unter Dutasterid (im Vergleich zu Kontrollen) untersucht wurde, wurde keine konsistente statistisch signifikante Zunahme des Risikos für Herzinsuffizienz (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 hochgradige Tumoren

In einer vierjährigen Studie zum Vergleich von Placebo und 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 zwischen 50 und 60 Jahren

bzw. zwischen 3 ng/ml und 10,0 ng/ml für Männer über 60 Jahren (REDUCE-Studie) standen von 6706 Probanden Daten aus Prostata-Nadelbiopsien (primär vom Studienprotokoll vorgeschrieben) zur Bestimmung des Gleason-Scores zur Verfügung. Bei 1517 Patienten wurde in dieser Studie ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Die Mehrzahl der Prostatakarzinome, die in beiden Behandlungsgruppen durch die Biopsie nachgewiesen wurden, war geringgradig (Gleason Score 5-6, 70%).

In der Dutasterid-Gruppe war die Inzidenz von Prostatakarzinomen mit Gleason-Score 8 bis 10 höher (n=29, 0,9%) als in der Placebogruppe (n=19, 0,6%) (p=0,15). In den Jahren 1 bis 2 war die Zahl der Patienten mit Prostatakarzinomen mit Gleason-Score 8 bis 10 in der Dutasterid-Gruppe (n=17, 0,5%) und der Placebogruppe (n=18, 0,5%) vergleichbar. In den Jahren 3 bis 4 wurden in der Dutasterid-Gruppe mehr Karzinome mit Gleason-Score 8 bis 10 diagnostiziert (n=12, 0,5%) als in der Placebogruppe (n=1, $< 0,1\%$) (p=0,0035). Über 4 Jahre hinaus liegen keine Daten zur Wirkung von Dutasterid bei den Männern mit Prostatakarzinom-Risiko vor. In der Dutasterid-Gruppe war der prozentuale Anteil der Probanden, bei denen Karzinome mit Gleason-Score 8–10 diagnostiziert wurden, in den beiden Studienabschnitten (Jahre 1–2 und Jahre 3–4) konsistent (0,5% in jedem Studienabschnitt), während in der Placebogruppe der prozentuale Anteil von Studienteilnehmern, bei denen Karzinome mit Gleason-Score 8–10 diagnostiziert wurden, in den Jahren 1–2 ($< 0,1\%$ ggü. 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 Follow-up-Studie der REDUCE-Studie zeigte keine neuen Fälle von Prostatakarzinomen mit Gleason-Score 8 bis 10.

In einer vierjährigen BPH-Studie (CombAT), bei der im Studienprotokoll keine Biopsien vorgeschrieben waren und alle Prostatakarzinom-Diagnosen auf Verdachtsbiopsien beruhten, betrug der Anteil von Karzinomen mit Gleason-Score 8–10 (n=8, 0,5%) für Dutasterid, (n=11, 0,7%) für Tamsulosin und (n=5, 0,3%) für die Kombinationstherapie.

Vier verschiedene populationsbasierte epidemiologische Studien (zwei mit einer Gesamtpopulation von 174.895, eine mit einer Population von 13.892 und eine mit einer Population von 38.058 Patienten) zeigten, dass die Anwendung von 5-Alpha-Reduktase-Hemmern weder mit dem Auftreten hochgradiger Prostatakarzinome noch mit Prostatakarzinomen oder der Gesamtmortalität assoziiert ist.

Der Zusammenhang zwischen Dutasterid und hochgradigen Prostatakarzinomen ist nicht klar.

Auswirkungen auf die Sexualfunktion: Die Auswirkungen von Dutasterid/Tamsulosin auf die Sexualfunktion wurden in einer doppelblinden placebo-kontrollierten Studie an sexuell aktiven Männern mit BPH untersucht (n=243 Dutasterid/Tamsulosin, n=246 Placebo). Nach 12 Monaten wurde in der Kombinationsgruppe eine statistisch signifikant ($p < 0,001$) stärkere Reduktion (Verschlechterung) des Scores im Men's Sexual Health Questionnaire (MSHQ) beobachtet. Diese Reduktion war hauptsächlich auf eine Verschlechterung in den Bereichen Ejakulation und Gesamtzufriedenheit, nicht im Bereich Erektion zurückzuführen. Diese Auswirkungen hatten keinen Einfluss auf die Wahrnehmung von Dutasterid/Tamsulosin durch die Studienteilnehmer; dieses wurde während der 12 Monate im Vergleich zu Placebo mit einer statistisch signifikant höheren Zufriedenheit beurteilt ($p < 0,05$). In dieser Studie traten unerwünschte Ereignisse in Bezug auf die Sexualfunktion während der 12-monatigen Behandlung auf; etwa die Hälfte klangen innerhalb von 6 Monaten nach der Behandlung ab.

Die Kombination von Dutasterid und Tamsulosin und die Dutasterid-Monotherapie führen bekanntermaßen zu Nebenwirkungen in Bezug auf die Sexualfunktion (siehe Abschnitt 4.8).

Wie in anderen Studien, einschließlich CombAT und REDUCE, beobachtet, nimmt die Inzidenz unerwünschter Ereignisse 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 Obstruktion und verbessert die Entleerungssymptome. Es verbessert auch die Speicherungssymptome, bei denen Blaseninstabilität eine wichtige Rolle spielt. Diese Wirkungen auf die Speicherungs- und Entleerungssymptome bleiben während der Langzeittherapie erhalten. Die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffes oder einer Katheterisierung wird signifikant verzögert.

Alpha-1-Adrenorezeptor-Antagonisten können den Blutdruck durch Reduktion des peripheren Widerstandes senken. In Studien mit Tamsulosin wurde keine klinisch signifikante Blutdrucksenkung beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Die Einzeldosis-Bioäquivalenzstudie wurde sowohl im Nüchternzustand als auch nach Nahrungsaufnahme durchgeführt. Für die Tamsulosin-Komponente von Dutasterid/Tamsulosin wurde nach der Nahrungsaufnahme eine Verringerung der C_{max} um 30%

im Vergleich zum Nüchternzustand beobachtet. Die Nahrungsaufnahme hatte keinen Einfluss auf die AUC von Tamsulosin.

Resorption

Dutasterid

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

Tamsulosin

Tamsulosin wird aus dem Darm resorbiert und ist fast vollständig bioverfügbar. Sowohl die Geschwindigkeit als auch das Ausmaß der Resorption von Tamsulosin sind verringert, wenn die Einnahme innerhalb von 30 Minuten nach Nahrungsaufnahme erfolgt. Eine gleichmäßige Resorption kann gefördert werden, indem der Patient Dutasterid/Tamsulosin Accord jeden Tag nach derselben Mahlzeit einnimmt. Tamsulosin zeigt eine dosisproportionale Plasma-Exposition.

Bei einer Einmalgabe von Tamsulosin nach Nahrungsaufnahme werden Tamsulosin-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. Dies wurde bei älteren Patienten beobachtet, ein entsprechendes Ergebnis ist jedoch auch bei jüngeren Patienten zu erwarten.

Verteilung

Dutasterid

Dutasterid hat ein großes Verteilungsvolumen (300 bis 500 l) und wird stark an Plasmaproteine gebunden (>99,5%). Bei täglicher Einnahme erreichen die Serumkonzentrationen von Dutasterid nach 1 Monat 65% und nach 3 Monaten ca. 90% der Steady State-Konzentration. Nach 6-monatiger Einnahme von 0,5 mg einmal täglich werden Steady-State-Serumkonzentrationen (C_{ss}) von ca. 40 ng/ml erreicht. Dutasterid geht durchschnittlich zu 11,5% vom Serum in den männlichen Samen über.

Tamsulosin

Tamsulosin wird beim Menschen zu etwa 99% an Plasmaprotein gebunden. Das Verteilungsvolumen ist gering (ca. 0,2 l/kg).

Biotransformation

Dutasterid

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

Nach oraler Gabe von 0,5 mg/Tag Dutasterid bis zum Steady State werden 1,0% bis 15,4% (durchschnittlich 5,4%) der verabreichten Dosis als unverändertes Dutasterid über die Fäzes ausgeschieden. Der Rest wird in Form von vier Hauptmetaboliten, die jeweils 39%, 21%, 7% bzw. 7% der abgebauten Substanz ausmachen, und sechs Nebenmetaboliten (jeweils unter 5%) über die Fäzes ausgeschieden. Im menschlichen Urin sind nur sehr geringe Mengen von unverändertem Dutasterid (weniger als 0,1% der Dosis) nachweisbar.

Tamsulosin

Beim Menschen findet keine enantiomere Biokonversion von Tamsulosinhydrochlorid [R(-) Isomer] zum S(+) Isomer statt. Tamsulosinhydrochlorid wird weitgehend von den Cytochrom-P450-Enzymen in der Leber metabolisiert und weniger als 10% der Dosis wird unverändert über den Urin ausgeschieden. Das pharmakokinetische Profil der Metaboliten beim Menschen wurde jedoch nicht untersucht. *In-vitro*-Ergebnisse deuten darauf hin, dass CYP3A4 und CYP2D6 an der Metabolisierung von Tamsulosin beteiligt sind und dass auch andere CYP-Isoenzyme eine untergeordnete Rolle spielen. 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 bilden vor der renalen Exkretion in beträchtlichem Umfang Glucuronid- oder Sulfat-Konjugate.

Elimination

Dutasterid

Die Elimination von Dutasterid ist dosisabhängig und scheint parallel auf zwei verschiedenen Wegen abzulaufen; der eine Eliminationsweg ist bei klinisch relevanten Konzentrationen sättigbar, der andere nicht. Bei niedrigen Serumkonzentrationen (unter 3 ng/ml) wird Dutasterid schnell sowohl über den konzentrationsabhängigen als auch über den konzentrationsunabhängigen Eliminationsweg ausgeschieden. Bei Einzeldosen von 5 mg oder weniger wurde eine schnelle Clearance und eine kurze Halbwertszeit von 3 bis 9 Tagen beobachtet.

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

Tamsulosin

Tamsulosin und seine Metaboliten werden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden, wobei ungefähr 9% der Dosis in Form des unveränderten Wirkstoffs im Urin vorliegen.

Nach intravenöser oder oraler Gabe einer Formulierung mit unverzögerter Freisetzung beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Tamsulosin im Plasma 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 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. Das Alter hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Dutasterid-Exposition, bei Männern unter 50 Jahren war die Halbwertszeit jedoch kürzer. Die Halbwertszeit in der Gruppe der 50- bis 69-Jährigen unterschied sich nicht signifikant von der der Über-70-Jährigen.

Tamsulosin

Studienübergreifende Vergleiche der Tamsulosinhydrochlorid-Gesamtexposition (AUC) und der Halbwertszeit deuten darauf hin, dass die pharmakokinetische Disposition von Tamsulosinhydrochlorid bei älteren Männern im Vergleich zu jungen gesunden männlichen Probanden leicht verlängert sein kann. Die intrinsische Clearance ist unabhängig von der Tamsulosinhydrochlorid-Bindung an AAG. Sie nimmt jedoch mit dem Alter ab, was zu einer 40% höheren Gesamtexposition (AUC) bei 55- bis 75-jährigen Patienten verglichen mit 20- bis 32-Jährigen führt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Dutasterid

Die Auswirkungen einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Dutasterid wurden nicht untersucht. Im menschlichen Urin werden jedoch weniger als 0,1% einer Steady-State-Dosis von 0,5 mg Dutasterid wiedergefunden, so dass bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kein signifikanter Anstieg der Dutasterid-Plasmakonzentration zu erwarten ist (siehe Abschnitt 4.2).

Tamsulosin

Die Pharmakokinetik von Tamsulosinhydrochlorid wurde bei 6 Patienten mit leichter bis mittelschwerer ($30 \leq CL_{cr} < 70 \text{ ml/min/1,73m}^2$) bzw. mittelschwerer bis schwerer ($10 \leq CL_{cr} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) Nierenfunktionsstörung und 6 gesunden Probanden ($CL_{cr} > 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$) verglichen. Während infolge der veränderten Bindung an AAG eine Änderung der Gesamtplasmakonzentration von Tamsulosinhydrochlorid beobachtet wurde, blieben die Konzentration von ungebundenem (aktivem) Tamsulosinhydrochlorid und die intrinsische Clearance relativ konstant. Deshalb ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung der Tamsulosinhydrochlorid-Kapseln erforderlich. Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ($CL_{cr} < 10 \text{ ml/min/1,73m}^2$) wurden jedoch nicht untersucht.

Eingeschränkte Leberfunktion

Dutasterid

Die Auswirkungen einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Dutasterid wurden bislang nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3). Da Dutasterid hauptsächlich über den Stoffwechsel eliminiert wird, ist jedoch zu erwarten, dass bei diesen Patienten die Dutasterid-Plasmaspiegel erhöht sind und die Halbwertszeit von Dutasterid verlängert ist (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Tamsulosin

Die Pharmakokinetik von Tamsulosinhydrochlorid wurde bei 8 Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A und B) und 8 gesunden Probanden verglichen. Während infolge der veränderten Bindung an AAG eine Änderung der Gesamtplasmakonzentration von Tamsulosinhydrochlorid beobachtet wurde, änderte sich die Konzentration von ungebundenem (aktivem) Tamsulosinhydrochlorid nicht signifikant und die intrinsische Clearance von ungebundenem Tamsulosinhydrochlorid wies nur eine moderate Änderung (32%) auf. Deshalb ist bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung keine Anpassung der Tamsulosinhydrochlorid-Dosis erforderlich. Tamsulosinhydrochlorid wurde nicht bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine präklinischen Studien mit Dutasterid/Tamsulosin Accord durchgeführt. Dutasterid und Tamsulosinhydrochlorid wurden separat umfassend in tierexperimentellen Toxizitätsstudien untersucht und die Ergebnisse waren mit den bekannten pharmakologischen Wirkungen von 5-Alpha-Reduktase-Hemmern und Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten konsistent. Die folgenden Angaben geben die verfügbaren Informationen zu den Einzelkomponenten wieder.

Dutasterid

Die vorliegenden Studien zur allgemeinen Toxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität haben keine spezifischen Risiken für Menschen gezeigt.

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

Wie bei anderen 5-Alpha-Reduktase-Hemmern wurde nach Verabreichung von Dutasterid an trächtige Ratten und Kaninchen eine Feminisierung von männlichen Feten beobachtet. Nach Paarung mit männlichen Ratten, die mit Dutasterid behandelt worden

waren, wurde Dutasterid im Blut der weiblichen Tiere nachgewiesen. Bei Verabreichung von Dutasterid an trächtige Primaten wurde bei Blutkonzentrationen, die ausreichend weit über denjenigen lagen, die beim Menschen vermutlich durch Insemination auftreten, keine Feminisierung von männlichen Feten beobachtet. Eine Beeinträchtigung männlicher Feten nach Übertragung von Dutasterid mit dem Samen ist unwahrscheinlich.

Tamsulosin

Studien zur allgemeinen Toxizität und Genotoxizität zeigten keine speziellen Risiken für den Menschen außer jenen, die mit den pharmakologischen Eigenschaften von Tamsulosin zusammenhängen.

In Karzinogenitätsstudien an Ratten und Mäusen führte Tamsulosinhydrochlorid zu einem vermehrten Auftreten von proliferativen Veränderungen an den Brustdrüsen der weiblichen Tiere. Diese Befunde, die wahrscheinlich durch eine Hyperprolaktinämie bedingt waren und nur bei hohen Dosierungen auftraten, werden als klinisch nicht relevant eingestuft.

Hohe Dosen von Tamsulosinhydrochlorid führten zu einer reversiblen Reduktion der Fertilität bei männlichen Ratten; die möglicherweise mit einer Veränderung des Samengehalts oder Ejakulationsstörungen zusammenhängt. Die Auswirkungen von Tamsulosin auf die Spermienzahl oder Spermienfunktion wurde nicht untersucht.

Die Verabreichung von Tamsulosinhydrochlorid an trächtige weibliche Ratten und Kaninchen bei höheren als therapeutischen Dosen ergab keine Hinweise auf eine Schädigung der Feten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Hartkapselhülle:

Kapseloberteil

Hypromellose
Carrageen (Ph.Eur.) (iota/kappa/
lambda-Carageen)
Kaliumchlorid
Titandioxid (E171)
Gelborange S (E110)

Kapselunterteil

Hypromellose
Carrageen (Ph.Eur.) (iota/kappa/
lambda-Carageen)
Kaliumchlorid
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)

Inhalt der Dutasterid-Weichgelatine-
kapsel:

Weichkapselinhalt:

Glycerolmonocaprylocaprat (Ph. Eur.)
Typ I
Butylhydroxyolulol (Ph. Eur.) (E 321)

Weichkapselinhalt:

Gelatine
Glycerol
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E
172)
Mittelkettige Triglyceride
Phospholipide aus Sojabohnen

Tamsulosin-Pellets:

Mikrokristalline Cellulose
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copo-
lymer (1:1)-Dispersion 30% (Ph.Eur.)
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copo-
lymer (1:1)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Natriumhydroxid
Triacetin
Talkum
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

HPDE-Flaschen: Nach Anbruch die
Packungen mit 30 Kapseln nicht
länger als 6 Wochen, die Packungen
mit 90 Kapseln nicht länger als 18
Wochen verwenden.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte
(HDPE) mit Aluminiumfolie-Siegel und
kindersicherem Polypropylenverschluss.

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen

Erhältlich in Packungen mit 7, 28, 30
und 90 in HDPE-Flaschen oder Alu-
minium/Aluminium-Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle
Packungsgrößen in den Verkehr ge-
bracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung und sonstige
Hinweise zur Handhabung**

Dutasterid wird durch die Haut auf-
genommen, daher muss der Kontakt
mit undichten Kapseln vermieden
werden. Kommt es dennoch zum
Kontakt mit undichten Kapseln, ist
die betroffene Hautstelle sofort mit
Wasser und Seife abzuwaschen (siehe
Abschnitt 4.4).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder
Abfallmaterialien ist entsprechend
den nationalen Vorschriften zu ent-
sorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

2202428.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG**

04.02.2020

10. STAND DER INFORMATION

02/2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig