

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dutasterid Aristo 0,5 mg Weichkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Weichkapsel enthält 0,5 mg Dutasterid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Weichkapsel enthält entölte Phospholipide aus Sojabohnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

Die Kapseln sind undurchsichtige, gelbe, längliche Weichgelatine kapseln, die mit einer öligen und gelblichen Flüssigkeit gefüllt sind und keinen Aufdruck besitzen..

Weichkapselgröße:

19 ± 0,8 mm × 6,9 ± 0,4 mm

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Dutasterid Aristo kann allein oder in Kombination mit dem Alpha-Blocker Tamsulosin (0,4 mg) gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4, 4.8 und 5.1).

#### Erwachsene (einschließlich ältere Patienten)

Die empfohlene Dosis für Dutasterid Aristo ist die orale Einnahme einer Kapsel (0,5 mg) einmal täglich. Auch wenn schon frühzeitig ein Therapieerfolg beobachtet werden kann, kann es bis zum Ansprechen der Behandlung 6 Monate dauern. Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### Niereninsuffizienz

Die Auswirkung einer Niereninsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Dutasterid wurde nicht untersucht. Eine Dosisanpassung für Patienten mit Niereninsuffizienz wird nicht für erforderlich gehalten (siehe Abschnitt 5.2).

#### Leberfunktionsstörung

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

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln sollen im Ganzen geschluckt und nicht zerkaut oder geöffnet werden, da

der Kontakt mit dem Inhalt der Kapsel zu einer Irritation der Schleimhaut des Mund- und Rachenraums führen kann. Die Kapseln können mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Dutasterid Aristo ist kontraindiziert bei:

- Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Frauen, Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.6).
- Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Verschreibung einer Kombinationstherapie sollte aufgrund des möglichen erhöhten Risikos von Nebenwirkungen (einschließlich Herzinsuffizienz) eine genaue Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen und alternative Behandlungsmöglichkeiten, einschließlich Monotherapien, in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Prostatakarzinom und höhergradige Tumoren

In der REDUCE-Studie, einer vierjährigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie, wurde der Effekt der täglichen Einnahme von Dutasterid 0,5 mg bei Patienten mit hohem Risiko für Prostatakrebs (darunter Männer zwischen 50 bis 75 Jahren mit PSA-Werten zwischen 2,5–10 ng/ml und negativer Prostatabiopsie 6 Monate vor Studienbeginn) mit Placebo verglichen.

Die Studienergebnisse ergaben eine höhere Inzidenz von Prostatakarzinomen mit Gleason-Score 8–10 bei den mit Dutasterid behandelten Männern (n = 29; 0,9 %) im Vergleich zu Placebo (n = 19; 0,6 %). Der Zusammenhang zwischen Dutasterid und Prostatakarzinomen mit Gleason-Score 8–10 ist nicht klar. Daher sollten Männer, die Dutasterid einnehmen, regelmäßig hinsichtlich des Risikos für ein Prostatakarzinom überwacht werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### Prostata-spezifisches Antigen (PSA)

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

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

der Interpretation eines PSA-Wertes eines mit Dutasterid behandelten Patienten sollten frühere PSA-Werte als Vergleich herangezogen werden.

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

Das Gesamt-PSA kehrt innerhalb von 6 Monaten nach Absetzen der Therapie auf den Ausgangswert zurück. Das Verhältnis von freiem zu Gesamt-PSA bleibt unter der Behandlung mit Dutasterid konstant. Wird zur Erkennung eines Prostatakarzinoms unter der Therapie mit Dutasterid der prozentuale Anteil des freien PSA herangezogen, ist keine rechnerische Korrektur erforderlich. Bei Patienten sind vor Beginn der Therapie mit Dutasterid und danach in regelmäßigen Abständen eine digitale, rektale Untersuchung sowie weitere Untersuchungen zum Ausschluss eines Prostatakarzinoms durchzuführen.

#### Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

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

#### Neoplasien der Brust

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

#### Leberfunktionsstörung

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

#### Undichte Kapseln

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

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Dutasterid

##### Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4- und/oder P-Glycoprotein-Inhibitoren

Die Elimination von Dutasterid erfolgt hauptsächlich metabolisch. *In-vitro*-Studien zeigen, dass dieser Stoffwechsel über CYP3A4 und CYP3A5 katalysiert wird. Eigene Interaktionsstudien mit starken CYP3A4-Inhibitoren liegen nicht vor. Allerdings waren in einer pharmakokinetischen Untersuchung an einer allgemeinen Population die Serumkonzentrationen von Dutasterid bei einer kleinen Gruppe von Patienten, die gleichzeitig mit Verapamil bzw. Diltiazem (mäßig starke Inhibitoren des CYP3A4 und Inhibitoren des P-Glycoproteins) behandelt wurden, im Durchschnitt jeweils um das 1,6- bis 1,8-Fache höher als bei den anderen Patienten.

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

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

Wirkungen von Dutasterid auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

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

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

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Dutasterid Aristo ist bei Frauen kontraindiziert.

#### Schwangerschaft

Wie andere 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren hemmt auch Dutasterid die Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron und kann, wenn es schwangeren Frauen verabreicht wird, die Entwicklung der äußeren Geschlechtsorgane bei männlichen Föten hemmen (siehe Abschnitt 4.4). Geringe Mengen Dutasterid wurden im Samen von Probanden gefunden, die mit Dutasterid 0,5 mg täglich behandelt wurden. Es ist nicht bekannt, ob ein männlicher Fötus durch Kontakt der Mutter mit dem Samen eines mit Dutasterid behandelten Patienten schädlich beeinflusst wird (wobei dieses Risiko in den ersten 16 Wochen der Schwangerschaft am höchsten ist).

Wie bei allen 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren sollte bei bestehender oder möglicher Schwangerschaft der Partnerin des Patienten ein Kondom verwendet werden, um einen Kontakt der Partnerin mit dem Samen des Patienten zu vermeiden.

Siehe Abschnitt 5.3 für Information zu präklinischen Daten.

#### Stillzeit

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

#### Fertilität

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

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

Aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaften von Dutasterid ist während der Behandlung mit Dutasterid keine Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu erwarten.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Dutasterid als Monotherapie

Etwa 19 % der 2.167 Patienten, die im Rahmen der 2 Jahre dauernden Placebo-kontrollierten Prüfungen der Phase III Dutasterid erhielten, entwickelten während des ersten Behandlungsjahres Nebenwirkungen. Die Mehrzahl dieser Ereignisse war leicht bis mäßig und betraf das Reproduktionssystem. In den nicht-verblindeten Verlängerungsphasen der genannten Studien über weitere 2 Jahre war keine Änderung des Nebenwirkungsprofils erkennbar.

In der Tabelle sind Nebenwirkungen genannt, die in kontrollierten klinischen Prüfungen oder nach Zulassung gemeldet wurden. Die genannten unerwünschten Ereignisse aus den klinischen Prüfungen sind Ereignisse, die vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt beurteilt wurden (mit einer Häufigkeit von mehr als oder genau 1 %) und die innerhalb des ersten Behandlungsjahres mit einer höheren Inzidenz als unter Placebo gemeldet wurden. Nebenwirkungen aus Erfahrungen nach Markteinführung wurden aus Spontanberichten nach Markteinführung ermittelt; daher ist die tatsächliche Häufigkeit nicht bekannt:

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit aus Daten klinischer Prüfungen	
		Häufigkeit während des ersten Behandlungsjahres (n = 2.167)	Häufigkeit während des zweiten Behandlungsjahres (n = 1.744)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Impotenz*	6,0 %	1,7 %
	Veränderte (verringerte) Libido*	3,7 %	0,6 %
	Ejakulationsstörungen*^	1,8 %	0,5 %
	Beschwerden in der Brust <sup>+</sup>	1,3 %	1,3 %
		Geschätzte Häufigkeit aus Daten nach der Markteinführung	
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Reaktionen einschließlich Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, lokale Ödeme und Angioödem	Nicht bekannt	
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	Nicht bekannt	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie (primär Verlust der Körperbehaarung), Hypertrichose	Gelegentlich	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Schmerzen und Schwellung der Hoden	Nicht bekannt	

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

^ Einschließlich vermindertes Ejakulatvolumen.

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

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

#### Dutasterid in Kombination mit dem Alpha-Blocker Tamsulosin

Daten aus der 4-jährigen CombAT-Studie, in der Dutasterid 0,5 mg ( $n = 1.623$ ) und Tamsulosin 0,4 mg ( $n = 1.611$ ) einmal täglich allein und in Kombination ( $n = 1.610$ ) verglichen wurden, zeigten, dass die Häufigkeit aller vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt beurteilten unerwünschten Ereignisse während des ersten, zweiten, dritten und vierten Behandlungsjahres für die Dutasterid/Tamsulosin-Kombinationstherapie 22 %, 6 %, 4 % und 2 %, für die Dutasterid-Monotherapie 15 %, 6 %, 3 % und 2 % und für die Tamsulosin-Monotherapie 13 %, 5 %, 2 % und 2 % betrug. Die größere Häufigkeit von Nebenwirkungen im ersten Behandlungsjahr in der Gruppe der Kombinationstherapie beruhte auf einer größeren Häufigkeit von reproduktiven Funktionsstörungen, besonders Ejakulationsstörungen, die in dieser Gruppe beobachtet wurden.

Die folgenden vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt beurteilten unerwünschten Ereignisse wurden in der CombAT-Studie mit einer Häufigkeit von mehr als oder genau 1 % für das erste Behandlungsjahr berichtet; die Häufigkeit dieser Ereignisse während der 4 Behandlungsjahre ist in der Tabelle dargestellt.

#### Sonstige Daten

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

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

#### Dutasterid Aristo enthält entölte Phospholipide aus Sojabohnen

Entölte Phospholipide aus Sojabohnen können sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

In Untersuchungen mit Dutasterid an Freiwilligen wurde Dutasterid 7 Tage lang in täglichen Einzeldosen von bis zu 40 mg/

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit während des Behandlungszeitraums			
		Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 4
	Kombination <sup>a</sup> (n)	(n = 1.610)	(n = 1.428)	(n = 1.283)	(n = 1.200)
	Dutasterid	(n = 1.623)	(n = 1.464)	(n = 1.325)	(n = 1.200)
	Tamsulosin	(n = 1.611)	(n = 1.468)	(n = 1.281)	(n = 1.112)
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel				
	Kombination <sup>a</sup>	1,4 %	0,1 %	<0,1 %	0,2 %
	Dutasterid	0,7 %	0,1 %	<0,1 %	<0,1 %
	Tamsulosin	1,3 %	0,4 %	<0,1 %	0 %
Herzerkrankungen	Herzinsuffizienz (zusammengesetzter Parameter <sup>b</sup> )				
	Kombination <sup>a</sup>	0,2 %	0,4 %	0,2 %	0,2 %
	Dutasterid	<0,1 %	0,1 %	<0,1 %	0 %
	Tamsulosin	0,1 %	<0,1 %	0,4 %	0,2 %
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, psychiatrische Erkrankungen, Untersuchungen	Impotenz <sup>c</sup>				
	Kombination <sup>a</sup>	6,3 %	1,8 %	0,9 %	0,4 %
	Dutasterid	5,1 %	1,6 %	0,6 %	0,3 %
	Tamsulosin	3,3 %	1,0 %	0,6 %	1,1 %
	Veränderte (verringerte) Libido <sup>c</sup>				
	Kombination <sup>a</sup>	5,3 %	0,8 %	0,2 %	0 %
	Dutasterid	3,8 %	1,0 %	0,2 %	0 %
	Tamsulosin	2,5 %	0,7 %	0,2 %	<0,1 %
	Ejakulationsstörungen <sup>c, ^</sup>				
	Kombination <sup>a</sup>	9,0 %	1,0 %	0,5 %	<0,1 %
	Dutasterid	1,5 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Tamsulosin	2,7 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
Beschwerden in der Brust <sup>d</sup>					
Kombination <sup>a</sup>	2,1 %	0,8 %	0,9 %	0,6 %	
Dutasterid	1,7 %	1,2 %	0,5 %	0,7 %	
Tamsulosin	0,8 %	0,4 %	0,2 %	0 %	

<sup>a</sup> Kombination = 0,5 mg Dutasterid einmal täglich plus 0,4 mg Tamsulosin einmal täglich.

<sup>b</sup> Der zusammengesetzte Parameter Herzinsuffizienz umfasst kongestive Herzinsuffizienz, Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Insuffizienz, akute Herzinsuffizienz, kardiogener Schock, akute linksventrikuläre Insuffizienz, rechtsventrikuläre Insuffizienz, akute rechtsventrikuläre Insuffizienz, ventrikuläre Insuffizienz, kardiopulmonale Insuffizienz, kongestive Kardiomyopathie.

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

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

<sup>^</sup> Einschließlich vermindertes Ejakulatvolumen.

Tag (dem 80fachen der therapeutischen Dosis) angewendet, wobei sich keine wesentlichen Bedenken bezüglich der Sicherheit ergaben. In klinischen Studien wurden über 6 Monate hinweg Dosen von 5 mg täglich angewendet. Dabei traten keine weiteren Nebenwirkungen auf als die, welche bei der therapeutischen Dosis von 0,5 mg beobachtet wurden. Es gibt kein spezielles Gegenmittel gegen Dutasterid, daher sind bei Verdacht auf eine Überdosis die üblichen symptomatischen und unterstützenden Therapiemaßnahmen anzuwenden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Testosteron-5-alpha-Reduktasehemmer, ATC-Code: G04CB02

Dutasterid reduziert die Konzentration des zirkulierenden Dihydrotestosterons (DHT) durch Hemmung der 5-alpha-Reduktase-Isoenzyme vom Typ 1 und Typ 2, die für die Umwandlung von Testosteron in DHT verantwortlich sind.

#### Dutasterid Aristo als Monotherapie

##### Wirkungen auf DHT/Testosteron

Die DHT-senkende Wirkung bei täglicher Gabe von Dutasterid ist dosisabhängig und wird innerhalb von 1 bis 2 Wochen beobachtet (85 % bzw. 90 % Reduktion).

Bei Patienten mit BPH, die mit Einzeldosen von 0,5 mg/Tag Dutasterid behandelt wurden, betrug die mediane Serum-DHT-Reduktion nach 1 Jahr 94 % und nach 2 Jahren 93 %. Der mediane Anstieg des Serumtestosterons lag sowohl nach 1 wie nach 2 Jahren bei 19 %.

##### Wirkung auf das Prostatavolumen

Eine signifikante Verringerung des Prostatavolumens wurde schon einen Monat nach Behandlungsbeginn beobachtet und setzte sich bis Ende des 24. Monats fort ( $p < 0,001$ ). Dutasterid führte zu einer mittleren Abnahme des Prostatagesamtolumens um 23,6 % (von 54,9 ml zu Beginn auf 42,1 ml) im 12. Monat im Vergleich zu einer mittleren Senkung von 0,5 % (von 54,0 ml auf 53,7 ml) in der Placebo-Gruppe. Bereits einen Monat nach Behandlungsbeginn kam es ebenfalls zu einer signifikanten

( $p < 0,001$ ) Abnahme des Volumens der Übergangszone der Prostata, die sich bis zum Ende des 24. Monats fortsetzte, wobei die mittlere Reduktion des Volumens der Übergangszone der Prostata in der Dutasterid-Gruppe 17,8 % betrug (von 26,8 ml zu Beginn auf 21,4 ml), im Vergleich zu einer mittleren Zunahme von 7,9 % (von 26,8 ml auf 27,5 ml) bis zum 12. Monat in der Placebo-Gruppe. Die Verringerung des Prostata-volumens, die während der ersten 2 Jahre der doppelblinden Behandlung zu erkennen war, blieb während zusätzlicher 2 Jahre in nicht-verblindeten Verlängerungsphasen der Studien bestehen. Die Reduktion der Prostatagröße führt zur Besserung der Symptome und vermindert das Risiko von akutem Harnverhalt und chirurgischen Interventionen als Folge des BPH-Syndroms.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In drei multizentrischen, multinationalen, Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studien wurde die Wirksamkeit von Dutasterid über 2 Jahre in einer Dosis von 0,5 mg/Tag bei 4.325 männlichen Patienten mit mäßigen bis schweren BPH-Symptomen untersucht. Die Prostatagröße der Patienten betrug  $\geq 30$  ml, die PSA-Werte lagen im Bereich von 1,5 bis 10 ng/ml. Die Studien wurden als open-label (nicht-verblindet) Studien auf insgesamt 4 Jahre verlängert. Alle Patienten, die in den Studien verblieben, erhielten dieselbe Dosierung von 0,5 mg Dutasterid. An den Studien nahmen 37 % der zunächst für Placebo randomisierten und 40 % der für Dutasterid randomisierten Patienten bis Jahr 4 teil. Die Mehrheit (71 %) der 2.340 teilnehmenden Patienten der open-label Phasen schlossen die zusätzlichen 2 Jahre ab.

Die wichtigsten klinischen Wirksamkeitsparameter waren der Symptom-Index der American Urological Association (AUA-SI), der maximale Harnfluss ( $Q_{max}$ ) sowie die Inzidenz des akuten Harnverhalts und der chirurgischen Intervention als Folge des BPH-Syndroms.

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

### $Q_{max}$ (maximaler Harnfluss)

Der mittlere  $Q_{max}$ -Ausgangswert für die Studien betrug etwa 10 ml/sek (normaler  $Q_{max} \geq 15$  ml/sek). Nach einjähriger sowie nach zweijähriger Behandlung hatte sich der Harnfluss in der Placebo-Gruppe um jeweils 0,8 bzw. 0,9 ml/sek und in der Dutasterid-Gruppe um 1,7 bzw. 2,0 ml/sek gebessert. Der Unterschied zwischen den Gruppen war

von Monat 1 bis Monat 24 statistisch signifikant. Der Anstieg der maximalen Harnflussrate während der ersten 2 Jahre doppelblinder Behandlung blieb während 2 zusätzlicher Jahre in nicht-verblindeten Verlängerungsphasen der Studien bestehen.

### Akuter Harnverhalt und Operationen

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

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

### Haarwachstum

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

### Schilddrüsenfunktion

Die Schilddrüsenfunktion wurde in einer einjährigen Studie an gesunden männlichen Probanden untersucht. Der Spiegel des freien Thyroxins blieb unter Dutasterid stabil, während der TSH-Spiegel im Vergleich zu Placebo am Ende der einjährigen Behandlung geringfügig anstieg (um 0,4  $\mu$ U/ml). Da aber die TSH-Spiegel variierten, die Medianbereiche des TSH (1,4–1,9  $\mu$ U/ml) innerhalb der Normalgrenzen (0,5–5/6  $\mu$ U/ml) und die Spiegel des freien Thyroxins innerhalb der Normalgrenzen konstant blieben sowie unter Dutasterid vergleichbar mit Placebo waren, wurden die TSH-Veränderungen nicht als klinisch relevant eingestuft. Klinische Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion durch Dutasterid fanden sich in keiner der klinischen Studien.

### Neoplasien der Brust

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

lungsgruppen ein Fall von Brustkrebs berichtet.

Zwei epidemiologische Fall-Kontroll-Studien, eine davon durchgeführt in einer amerikanischen ( $n = 339$  Brustkrebsfälle und  $n = 6.780$  Kontrollpersonen), die andere in einer britischen ( $n = 398$  Brustkrebsfälle und  $n = 3.930$  Kontrollpersonen) Gesundheitsdatenbank, haben kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Brustkrebs bei Männern durch die Einnahme von 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren gezeigt (siehe Abschnitt 4.4). Ergebnisse aus der ersten Studie haben keinen positiven Zusammenhang mit Brustkrebs bei Männern identifiziert (relatives Risiko für  $\geq 1$  Jahr Einnahme vor Brustkrebs Diagnose verglichen zu  $< 1$  Jahr Einnahme: 0,70 : 95 %-Konfidenzintervall 0,34, 1,45). In der zweiten Studie war das geschätzte Risikoverhältnis für Brustkrebs assoziiert mit der Einnahme von 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren im Vergleich zur Nicht-Einnahme 1,08 : 95 %-Konfidenzintervall 0,62, 1,87).

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

### Auswirkungen auf die männliche Fertilität

Die Auswirkungen von Dutasterid 0,5 mg/Tag auf Spermaeigenschaften wurde an gesunden Freiwilligen im Alter von 18 bis 52 Jahren ( $n = 27$  Dutasterid,  $n = 23$  Placebo) über eine Behandlungsdauer von 52 Wochen und eine Nachbeobachtungsphase nach Behandlung von 24 Wochen untersucht. Nach 52 Wochen betrug die durchschnittliche Reduktion von Spermienzahl, Ejakulatvolumen und Spermien-Motilität gegenüber den Ausgangswerten in der Dutasterid-Gruppe, nach Adjustierung um die jeweilige Reduktion in der Placebo-Gruppe, 23 %, 26 % bzw. 18 %. Die Konzentration und die Morphologie der Spermien waren nicht beeinflusst. Nach der 24-wöchigen Nachbeobachtungsphase verblieb die durchschnittliche Reduktion der Spermienzahl gegenüber dem Ausgangswert in der Dutasterid-Gruppe bei 23 %. Während die durchschnittlichen Werte für alle Parameter zu allen Zeitpunkten im Normalbereich blieben und nicht die vorher definierten Kriterien für eine klinisch signifikante Änderung (30 %) erreichten, hatten zwei Probanden in der Dutasterid-Gruppe nach 52 Wochen eine Abnahme der Spermienzahl um mehr als 90 % gegenüber den Ausgangswerten. Beide zeigten eine partielle Erholung in der 24-wöchigen Nachbeobachtungsphase. Die Möglichkeit einer reduzierten Fertilität des Mannes kann nicht ausgeschlossen werden.

### Dutasterid in Kombination mit dem Alpha-Blocker Tamsulosin

Dutasterid 0,5 mg/Tag ( $n = 1.623$ ), Tamsulosin 0,4 mg/Tag ( $n = 1.611$ ) oder die Kombination von Dutasterid 0,5 mg plus Tamsulosin 0,4 mg ( $n = 1.610$ ) wurde bei männlichen Patienten mit mäßigen bis schweren Symptomen von BPH, die in einer multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, parallelen Studie ein Prostata-volumen von  $\geq 30$  ml und einen PSA-Wert im Bereich von 1,5 bis 10 ng/ml hatten,

bewertet (der CombAT-Studie). Ungefähr 53 % der Patienten hatten eine Vorbehandlung mit 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren oder Alpha-Blockern. Der primäre Endpunkt zur Wirksamkeit während der ersten 2 Jahre der Behandlung war die Änderung des International Prostate Symptom Score (IPSS), ein 8-Punkte-Fragebogen, basierend auf dem AUA-SI mit einer zusätzlichen Frage zur Lebensqualität. Die sekundären Endpunkte zur Wirksamkeit nach 2 Jahren umfassten die maximale Harnflussrate ( $Q_{max}$ ) und das Prostatavolumen.

Die Kombination erzielte für den IPSS eine Signifikanz ab Monat 3 im Vergleich zu Dutasterid und ab Monat 9 im Vergleich zu Tamsulosin. Im Hinblick auf  $Q_{max}$  erzielte die Kombination eine Signifikanz ab Monat 6 sowohl im Vergleich zu Dutasterid als auch zu Tamsulosin.

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

Die sekundären Endpunkte zur Wirksamkeit nach 4 Behandlungsjahren umfassten die Zeit bis zur klinischen Progression (definiert als ein zusammengesetzter Parameter aus einer Verschlechterung des IPSS von  $\geq 4$  Punkten, Auftreten eines durch die BPH-bedingten akuten Harnverhalts, Inkontinenz, Harnwegsinfektionen und Niereninsuffizienz), die Änderung des International Prostate Symptom Score (IPSS), die maximale Harnflussrate ( $Q_{max}$ ) und das Prostatavolumen. Die Ergebnisse nach 4 Behandlungsjahren sind in der Tabelle dargestellt.

### Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

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

In einer weiteren vierjährigen Studie (der REDUCE-Studie) mit 8.231 Männern im Alter von 50 bis 75 Jahren mit vorausgegangener negativer Biopsie für ein Prostatakarzinom und einem PSA-Ausgangswert zwischen 2,5 ng/ml und 10,0 ng/ml (Männer im Alter

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

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

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

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

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

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

von 50 bis 60 Jahren) bzw. 3,0 ng/ml und 10,0 ng/ml (Männer älter als 60 Jahre) bestand eine höhere Inzidenz des zusammengesetzten Parameters Herzinsuffizienz bei Studienteilnehmern, die einmal täglich 0,5 mg Dutasterid einnahmen (30/4.105; 0,7 %) im Vergleich zu Studienteilnehmern, die Placebo einnahmen (16/4.126; 0,4 %). Eine Post-Hoc-Analyse dieser Studie zeigte eine höhere Inzidenz des zusammengesetzten Parameters Herzinsuffizienz bei Studienteilnehmern, die Dutasterid und einen Alpha-Blocker einnahmen (12/1.152; 1,0 %), im Vergleich zu Studienteilnehmern, die nur Dutasterid und keinen Alpha-Blocker (18/2.953; 0,6 %), Placebo und einen Alpha-Blocker (1/1.399;  $< 0,1$  %) oder Placebo und keinen Alpha-Blocker einnahmen (15/2.727; 0,6 %) (siehe Abschnitt 4.4).

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

### Prostatakarzinom und höhergradige Tumoren

In einem vierjährigen Vergleich zwischen Placebo und Dutasterid (der REDUCE-Stu-

die) mit 8.231 Männern im Alter von 50 bis 75 Jahren mit vorausgehender negativer Biopsie für Prostatakarzinom und einem PSA-Ausgangswert zwischen 2,5 ng/ml und 10,0 ng/ml (Männer im Alter von 50 bis 60 Jahren) bzw. 3,0 ng/ml und 10,0 ng/ml (Männer älter als 60 Jahre) lagen für 6.706 Studienteilnehmer die Daten einer Nadelbiopsie der Prostata (hauptsächlich durch das Protokoll vorgeschrieben) zur Analyse vor, um den Gleason-Score bestimmen zu können. Bei 1.517 Studienteilnehmern wurde im Rahmen der Studie ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Die Mehrzahl der durch die Biopsie nachgewiesenen Prostatakarzinome wurde in beiden Behandlungsgruppen als niedriggradig diagnostiziert (Gleason 5–6, 70 %).

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

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

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

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

Der Zusammenhang zwischen Dutasterid und hochgradigem Prostatakarzinom ist nicht klar.

### Auswirkungen auf die Sexualfunktion

Die Auswirkungen der festen Dosiskombination von Dutasterid und Tamsulosin auf die Sexualfunktion wurden in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie an sexuell aktiven Männern mit BPH ausgewertet (Kombination aus Dutasterid und Tamsulosin: n = 243, Placebo: n = 246). Es wurde eine statistisch signifikant (p < 0,001) größere Abnahme (Verschlechterung) des Men's Sexual Health Questionnaire (MSHQ) Gesamt-Scores in der Kombinationsgruppe nach 12 Monaten beobachtet. Die Abnahme hing überwiegend mit einer Verschlechterung in der Domäne für die ejakulatorische Funktion und der Domäne für die sexuelle Gesamtzufriedenheit zusammen und nicht mit der Domäne für die Erektionsfunktion. Diese Effekte hatten keinen Einfluss auf die Einschätzung der Studienteilnehmer vom Kombinationsmedikament, die im Vergleich zu Placebo mit einer statistisch signifikant (p < 0,05) größeren Gesamtzufriedenheit während der gesamten Studiendauer bewertet wurde. Etwa die Hälfte der während der 12-monatigen Behandlungszeit in dieser Studie auftretenden sexuellen Nebenwirkungen verschwand innerhalb der 6-monatigen Nachbeobachtungsphase nach Ende der Behandlung. Für die Kombination aus Dutasterid und Tamsulosin und die Monotherapie mit Dutasterid ist bekannt, dass sie Nebenwirkungen in der Sexualfunktion verursachen (siehe Abschnitt 4.8).

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

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

### Verteilung

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

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

### Biotransformation

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

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

### Elimination

Die Elimination von Dutasterid ist dosisabhängig und scheint auf zwei parallelen Wegen abzulaufen, wobei der eine Eliminationsweg bei klinisch relevanten Konzentrationen gesättigt sein kann, der andere nicht.

Bei niedrigen Serumkonzentrationen (weniger als 3 ng/ml) erfolgt eine schnelle Clearance von Dutasterid sowohl über den konzentrationsabhängigen als auch über den konzentrationsunabhängigen Eliminationsweg. Bei Einzeldosen von 5 mg oder weniger war eine schnelle Clearance und eine mit 3 bis 9 Tagen kurze Halbwertszeit nachzuweisen.

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

### Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Dutasterid wurde bei 36 gesunden männlichen Probanden im Alter zwischen 24 und 87 Jahren nach Verabreichung einer Einzeldosis von 5 mg Dutasterid untersucht. Es wurde kein signifikanter Einfluss des Alters auf die Dutasterid-Exposition beobachtet, jedoch war die Halbwertszeit bei Männern unter 50 Jahren kürzer. Die Halbwertszeit bei der Gruppe der 50- bis 69-Jährigen unterschied sich nicht signifikant von derjenigen, die man bei der Gruppe der über 70-Jährigen gesehen hatte.

### Niereninsuffizienz

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

### Leberfunktionsstörung

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

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die vorliegenden Untersuchungen zur allgemeinen Toxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität

genität haben keine besonderen Risiken für den Menschen gezeigt.

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

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Kapselinhalt

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

#### Kapselhülle

Gelatine  
 Glycerol  
 Titandioxid (E 171)  
 Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E 172)  
 Mittelkettige Triglyceride  
 Entölte Phospholipide aus Sojabohnen  
 Gereinigtes Wasser

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.  
 In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiß, undurchsichtige PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen mit 10, 30, 60 oder 90 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH  
 Wallenroder Straße 8–10  
 13435 Berlin  
 Deutschland  
 Tel.: + 49 30 71094-4200  
 Fax: + 49 30 71094-4250

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7001404.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
 30. Juni 2021

## 10. STAND DER INFORMATION

09/2021

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin