

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Avodart 0,5 mg Weichkapseln

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Kapsel enthält 0,5 mg Dutasterid.

#### Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Kapsel enthält Lecithin (das Sojaöl enthalten kann).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Weichkapsel

Die Kapseln sind undurchsichtige, gelbe, längliche Weichgelatinekapseln mit der Markierung GX CE2.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung von mittelgradigen bis schweren Symptomen von benigner Prostata-Hyperplasie (BPH).

Reduzierung des Risikos von akutem Harnverhalt und chirurgischen Eingriffen bei Patienten mit mittelgradigen bis schweren Symptomen von BPH.

Informationen über die Auswirkungen der Behandlung und zu den in klinischen Studien untersuchten Patientengruppen siehe Abschnitt 5.1.

#### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Avodart kann alleine oder in Kombination mit dem Alpha Blocker Tamsulosin (0,4 mg) verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4, 4.8, 5.1).

##### *Erwachsene (einschließlich älterer Patienten)*

Die empfohlene Dosierung für Avodart ist eine Kapsel (0,5 mg) 1× täglich, oral eingenommen. Die Kapseln sollen als Ganzes geschluckt und nicht zerkaut oder geöffnet werden, da ein Kontakt mit dem Kapselinhalt zu einer Irritation der Mund- und Rachenschleimhaut führen kann. Die Kapseln können mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden. Obwohl eine Verbesserung der Symptome schon zu einem frühen Zeitpunkt beobachtet werden kann, kann es bis zu 6 Monate dauern, bis ein Ansprechen auf die Behandlung erfolgt. Eine Dosisanpassung für ältere Patienten ist nicht erforderlich.

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Die Auswirkung einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Dutasterid wurde nicht untersucht, daher sollte mit Vorsicht bei Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion vorgegangen werden (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion darf Dutasterid nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

### 4.3 Gegenanzeigen

Avodart ist kontraindiziert bei:

- Frauen, Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.6).
- Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Dutasterid, andere 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren, Soja, Erdnüsse oder einen der sonstigen Bestandteile, aufgeführt in Abschnitt 6.1.
- Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

#### *Prostatakarzinom und höhergradige Tumore*

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

#### *Prostata-spezifisches Antigen (PSA)*

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

Bei Patienten unter Avodart sollte nach 6 Behandlungsmonaten mit Avodart ein neuer PSA-Ausgangswert ermittelt werden. Es wird empfohlen, danach den PSA Wert regelmäßig zu kontrollieren. Ein bestätigter Anstieg vom niedrigsten PSA-Wert während der Avodarttherapie kann ein Hinweis auf das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms oder die fehlende Compliance mit Avodarttherapie sein und sollte sorgfältig überprüft werden, auch wenn diese Werte innerhalb des Normalbereichs für Männer liegen, die keine 5 alpha-Reduktase-Hemmer einnehmen (siehe Abschnitt 5.1). Für die Interpretation des PSA Werts bei Patienten unter Avodart sollten frühere PSA Werte zum Vergleich herangezogen werden.

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

Die Gesamtserumkonzentrationen von PSA kehren innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der Behandlung auf die Ausgangswerte zurück. Das Verhältnis von freiem zu gesamtem PSA bleibt auch unter dem Einfluss von Avodart konstant. Wird der Prozentsatz an freiem PSA zur Diagnose eines Prostata Karzinoms bei Männern, die mit Avodart behandelt werden, herangezogen, scheint keine Anpassung der Werte notwendig.

Sowohl vor Beginn als auch in regelmäßigen Abständen während einer Therapie mit Avodart müssen an Patienten digitale rektale Untersuchungen sowie andere Untersuchungen zur Evaluierung eines Prostatakarzinoms durchgeführt werden.

#### *Kardiovaskuläre Nebenwirkungen*

In zwei klinischen 4-Jahres Studien war die Inzidenz von Herzversagen (ein Sammelbegriff für vorrangig Herzversagen und kongestives Herzversagen) bei Patienten unter der Kombination von Avodart und einem Alpha-Blocker, in erster Linie Tamsulosin, geringfügig höher als bei Patienten, die diese Kombination nicht einnahmen. Allerdings war die Inzidenz von Herzversagen in diesen Studien bei allen aktiv behandelten Personen im Vergleich zu Placebo niedriger und andere für Dutasterid oder Alpha-

Blocker verfügbare Daten unterstützen nicht eine Schlussfolgerung auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Neoplasie der Brust*

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

#### *Undichte Kapseln*

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

#### *Leberfunktionsstörung*

Es wurden keine Studien zu Dutasterid bei Patienten mit Lebererkrankungen durchgeführt. Daher soll die Anwendung bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Lebererkrankung mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.3 und Abschnitt 5.2).

#### *Stimmungsänderungen und Depression*

Stimmungsänderungen einschließlich depressiver Verstimmung, Depression und, seltener, Suizidgedanken wurden bei Patienten berichtet, die mit einem anderen oralen 5-Alpha-Reduktase-Hemmer behandelt wurden. Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn eines dieser Symptome auftritt.

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

Informationen zur Abnahme der Serum PSA-Werte während der Behandlung mit Dutasterid und zur Diagnosemöglichkeit eines Prostata Karzinoms siehe Abschnitt 4.4.

#### **Einfluss von anderen Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Dutasterid**

##### *Gemeinsame Anwendung mit CYP3A4 und/oder P-Glycoprotein-Inhibitoren:*

Dutasterid wird hauptsächlich metabolisch eliminiert. *In vitro* Studien haben gezeigt, dass dieser Metabolismus durch CYP3A4 und CYP3A5 katalysiert wird. Es wurden keine formalen Interaktionsstudien mit einem stark wirksamen CYP3A4 Inhibitor durchgeführt. Jedoch waren in einer Pharmakokinetik-Studie an einer allgemeinen Population bei einer kleinen Anzahl von Patienten, die gleichzeitig mit Verapamil oder Diltiazem (mittelgradige Inhibitoren von CYP3A4 und Inhibitoren von P-Glycoprotein) behandelt wurden, die Dutasterid Serum-Konzentrationen im Durchschnitt 1,6 bis 1,8 mal höher als bei anderen Patienten.

Die Langzeit-Kombination von Dutasterid mit Arzneimitteln, die als starke Inhibitoren des Enzyms CYP3A4 wirken (z.B. Ritonavir, Indinavir, Nefazodon, Itrakonazol, Ketokonazol oral verabreicht) kann zum Ansteigen der Dutasterid Konzentration führen. Eine weitere Hemmung von 5-alpha-Reduktase bei erhöhter Dutasterid-Exposition ist nicht wahrscheinlich. Eine weniger häufige Gabe von Dutasterid kann jedoch in Erwägung gezogen werden, wenn Nebenwirkungen bemerkt werden. Es ist zu berücksichtigen, dass im Falle einer Enzym-Hemmung, die lange Halbwertszeit weiter verlängert wird und es mehr als 6 Monate der Kombinationstherapie bedarf, bis ein neuer Steady-State erreicht ist.

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

#### **Einfluss von Dutasterid auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel**

Dutasterid beeinflusst nicht die Pharmakokinetik von Warfarin oder Digoxin. Dies zeigt, dass Dutasterid weder CYP2C9 noch den Transporter P-Glycoprotein hemmt oder induziert. *In vitro* Interaktionsstudien sprechen dafür, dass Dutasterid die Enzyme CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP3A4 nicht hemmt.

In einer kleinen Studie (N=24) von zweiwöchiger Dauer an gesunden Männern, zeigte Dutasterid (0,5 mg täglich) keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Tamsulosin oder Terazosin. Ebenso ergab sich in dieser Studie kein Hinweis auf eine pharmakodynamische Interaktion.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Avodart ist bei Frauen kontraindiziert.

##### Schwangerschaft

Wie auch bei anderen 5-alpha-Reduktase-Hemmern, hemmt Dutasterid die Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron und kann, wenn es einer mit einem männlichen Foetus schwangeren Frau verabreicht wird, die Entwicklung der äußerlichen Genitalien des männlichen Foetus hemmen (siehe Abschnitt 4.4). Im Samen von Patienten, die 0,5 mg Dutasterid pro Tag erhielten, wurden kleine Mengen von Dutasterid gefunden. Es ist nicht bekannt ob die Entwicklung eines männlichen Fötus nachteilig beeinflusst wird, wenn seine Mutter dem Samen eines Patienten unter Dutasterid (das Risiko ist während der ersten 16 Schwangerschaftswochen am größten) ausgesetzt ist.

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

Informationen über präklinische Daten siehe Abschnitt 5.3.

##### Stillzeit

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

##### Fertilität

Über Beeinflussung der Spermieeigenschaften (Reduktion von Spermienanzahl und -beweglichkeit und Spermavolumen) bei gesunden Freiwilligen durch Dutasterid wurde berichtet (siehe Abschnitt 5.1). Die Möglichkeit einer verringerten Fruchtbarkeit kann nicht ausgeschlossen werden.

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

Aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaften von Dutasterid ist nicht zu erwarten, dass die Fähigkeit ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen beeinflusst wird.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### **AVODART ALS MONOTHERAPIE**

Ungefähr 19 % von 2167 Patienten, die Dutasterid in den zweijährigen placebo-kontrollierten Phase III Studien erhielten, zeigten während des ersten Behandlungsjahres unerwünschte Arzneimittelwirkungen. In der Mehrzahl waren die unerwünschten Arzneimittelwirkungen leicht bis mäßig und traten in den Geschlechtsorganen auf. In einer offenen Ergänzungsstudie wurde über einen Zeitraum von 2 Jahren keine Änderung im Nebenwirkungsprofil beobachtet.

Die folgende Tabelle zeigt unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus kontrollierten klinischen Studien und Daten nach Markteinführung.

Die aufgelisteten Nebenwirkungen aus klinischen Studien sind vom Prüfarzt beurteilte, Arzneimittel-bezogene Ereignisse (mit einer Häufigkeit von mehr oder gleich 1 %), die während des ersten Behandlungsjahres, bei mit Dutasterid behandelten Patienten häufiger als in der Placebogruppe gemeldet wurden. Nebenwirkungen aus Postmarketing Daten wurden aufgrund von Spontanmeldungen identifiziert; aus diesem Grund ist die tatsächliche Häufigkeit nicht bekannt.

*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 (kann aufgrund der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).*

| Organsystem                                         | Nebenwirkung                                                                                                  | Inzidenz aus Daten klinischer Studien                  |                                                         |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                                     |                                                                                                               | Inzidenz während des ersten Behandlungsjahres (n=2167) | Inzidenz während des zweiten Behandlungsjahres (n=1744) |
| Erkrankung der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Impotenz*                                                                                                     | 6,0 %                                                  | 1,7 %                                                   |
|                                                     | Veränderte (verringerte) Libido*                                                                              | 3,7 %                                                  | 0,6 %                                                   |
|                                                     | Ejakulationsstörungen*^                                                                                       | 1,8 %                                                  | 0,5 %                                                   |
|                                                     | Erkrankungen der Brust <sup>+</sup>                                                                           | 1,3 %                                                  | 1,3 %                                                   |
| Erkrankungen des Immunsystems                       | Allergische Reaktionen einschließlich Rash, Pruritus, Urticaria, örtlich begrenzte Schwellungen und Angioödem | Inzidenz geschätzt aus Post-Marketing Daten            |                                                         |
|                                                     |                                                                                                               | Nicht bekannt                                          |                                                         |
| Psychiatrische Erkrankungen                         | Depression                                                                                                    | Nicht bekannt                                          |                                                         |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes  | Alopezie (vor allem Verlust der Körperbehaarung), Hypertrichose                                               | Gelegentlich                                           |                                                         |
| Erkrankung der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Schmerzen und Schwellung der Hoden                                                                            | Nicht bekannt                                          |                                                         |

\* Diese Erkrankungen der Geschlechtsorgane werden mit der Dutasterid Therapie (inklusive Monotherapie und Dutasterid/Tamsulosin Kombinationstherapie) in Zusammenhang gebracht. Diese Nebenwirkungen können trotz Therapieabbruchs andauern, wobei die Funktion von Dutasterid betreffend die Persistenz der Nebenwirkungen unbekannt ist.

^ einschließlich Verringerung des Spermvolumens

+ einschließlich Empfindlichkeit und Vergrößerung der Brust

#### AVODART IN KOMBINATION MIT DEM ALPHA-BLOCKER TAMSULOSIN

Daten aus der vierjährigen CombAT Studie, in welcher Dutasterid 0,5 mg (n=1623) und Tamsulosin 0,4 mg (n=1611) einmal täglich alleine oder in Kombination (n=1610) verglichen wurden, haben gezeigt, dass die Häufigkeit jeder vom Prüfarzt beurteilten, Arzneimittel bezogenen Nebenwirkung während des ersten, zweiten, dritten und vierten Behandlungsjahres, jeweils 22 %, 6 %, 4 % und 2 %, für die Dutasterid/Tamsulosin Kombinationstherapie, 15 %, 6 %, 3 % und 2 % für die Dutasterid Monotherapie und 13 %, 5 %, 2 % bzw. 2 % für die Tamsulosin Monotherapie betrug. Die größere Häufigkeit von Nebenwirkungen in der Kombinations-Therapiegruppe im ersten Behandlungsjahr wurde durch eine höhere Häufigkeit an Erkrankungen der Geschlechtsorgane, besonders Ejakulationsstörungen verursacht, die in dieser Gruppe beobachtet wurden.

Die folgenden vom Prüfarzt beurteilten Arzneimittel-bezogenen Nebenwirkungen wurden mit einer Häufigkeit von mehr oder gleich 1 % während des ersten Behandlungsjahres der CombAT Studie berichtet. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen während der ersten vier Behandlungsjahre zeigt die folgende Tabelle:

| Organsystemklasse | Nebenwirkung                 | Inzidenz während der Behandlung |          |          |          |
|-------------------|------------------------------|---------------------------------|----------|----------|----------|
|                   |                              | Jahr 1                          | Jahr 2   | Jahr 3   | Jahr 4   |
|                   | Kombination <sup>a</sup> (n) | (n=1610)                        | (n=1428) | (n=1283) | (n=1200) |
|                   | Dutasterid                   | (n=1623)                        | (n=1464) | (n=1325) | (n=1200) |

|                                                       | Tamsulosin                                              | (n=1611) | (n=1468) | (n=1281) | (n=1112) |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|
| 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                                      | Herzversagen (zusammengesetzter Terminus <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 | Impotenz                                                |          |          |          |          |
|                                                       | 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                         |          |          |          |          |
|                                                       | 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 %   |
|                                                       | Ejakulationsstörung <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 %    |
|                                                       | Erkrankungen 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 %      |

a Kombination=Dutasterid 0,5 mg einmal täglich sowie Tamsulosin 0,4 mg einmal täglich.

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

c Diese Nebenwirkungen der Erkrankungen der Geschlechtsorgane werden mit der Dutasterid Therapie (inklusive Monotherapie und Dutasterid/Tamsulosin Kombinationstherapie) in Zusammenhang gebracht. Diese Nebenwirkungen können trotz Therapieabbruchs andauern, wobei die Funktion von Dutasterid betreffend die Persistenz der Nebenwirkungen unbekannt ist d einschließlich Vergrößerung und Empfindlichkeit der Brust.

^ einschließlich Verringerung des Spermavolumens

#### Andere Daten

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

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

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

## 4.9 Überdosierung

In Avodart-Studien an Freiwilligen wurde eine tägliche Einzeldosis Dutasterid von bis zu 40 mg/Tag (80 Mal höher als die therapeutische Dosis) 7 Tage lang ohne relevante Gefährdung der Sicherheit verabreicht. In klinischen Studien wurden den Patienten 6 Monate lang 5 mg täglich verabreicht, ohne dass zusätzliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Vergleich zu der therapeutischen Dosis von 0,5 mg beobachtet wurden.

Es gibt kein spezifisches Antidot für Avodart, daher soll bei vermuteter Überdosierung eine geeignete symptomatische und unterstützende Behandlung erfolgen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Testosteron-5-alpha-Reduktase-Hemmer

ATC Code: G04C B02

Dutasterid reduziert die Konzentration von zirkulierendem Dihydrotestosteron (DHT), indem es beide 5 $\alpha$ -Reduktase Isoenzyme, Typ 1 und Typ 2, die für die Umwandlung von Testosteron zu DHT verantwortlich sind, hemmt.

### AVODART ALS MONOTHERAPIE

#### *Auswirkungen auf DHT/Testosteron*

Die Auswirkung von täglich verabreichtem Avodart auf die Reduktion von DHT ist Dosis-abhängig und wird nach 1 - 2 Wochen (85 %ige beziehungsweise 90 %ige Reduktion) beobachtet.

Bei Patienten mit BPH, die mit Dutasterid 0,5 mg/Tag behandelt wurden, war die mittlere Abnahme des Serum-DHT 94 % nach einem Jahr und 93 % nach 2 Jahren. Der mittlere Anstieg des Serum-Testosteron betrug 19 % sowohl nach einem, als auch nach 2 Jahren.

#### *Auswirkung auf das Prostatavolumen*

Eine signifikante Verkleinerung des Prostatavolumens wurde schon einen Monat nach Therapiebeginn beobachtet und erfolgte weiter bis zum 24. Monat ( $p < 0,001$ ). Avodart führt zu einer mittleren Reduktion des gesamten Prostatavolumens um 23,6 % (vom Basiswert 54,9 ml auf 42,1 ml) im 12. Monat verglichen mit der mittleren Reduktion von 0,5 % (von 54,0 ml auf 53,7 ml) in der Placebogruppe. Ebenso trat schon nach einem Monat kontinuierlich bis zum 24. Monat nach Therapiebeginn eine signifikante ( $p < 0,001$ ) Verkleinerung des Volumens der Übergangszone der Prostata auf, mit einer mittleren Volumenreduktion der Übergangszone der Prostata nach 12 Monaten um 17,8 % (vom Basiswert 26,8 ml auf 21,4 ml) in der Avodart Gruppe, verglichen mit einem mittleren Anstieg um 7,9 % (von 26,8 ml auf 27,5 ml) in der Placebogruppe. Die während einer zweijährigen doppelblinden Behandlung ersichtliche Prostataverkleinerung, konnte während der zusätzlichen zweijährigen offenen Ergänzungsstudie aufrechterhalten werden. Die Prostataverkleinerung führt zu einer Verbesserung der Symptome und reduziert das Risiko von AUR (Acute Urinary Retention) und eines chirurgischen Eingriffs aufgrund von BPH.

### *Klinische Wirksamkeit und Sicherheit*

Die primäre Wirksamkeit von Avodart 0,5 mg/Tag gegenüber Placebo wurde in drei placebokontrollierten, doppelblinden, multinationalen 2-Jahres-Multicenter-Studien an 4325 männlichen Patienten mit mittelgradigen bis schweren Symptomen von BPH, einem Prostatavolumen  $\geq 30$  ml und einem PSA-Wert im Bereich von 1,5 bis 10 ng/ml bewertet.

Die Studien wurden mit einer offenen Ergänzungsstudie bis zu 4 Jahren weitergeführt. Alle verbleibenden Patienten erhielten die gleiche Dutasterid Dosis von 0,5 mg. 37 % der zu Beginn für Placebo randomisierten Patienten und 40 % der für Dutasterid randomisierten Patienten verblieben für 4 Jahre in der Studie. Die Mehrheit (71 %) der 2340 Probanden in der offenen Ergänzungsstudie beendeten die zusätzlichen 2 Jahre der offenen Behandlung.

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

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

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

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

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

### *Akuter Harnverhalt und chirurgische Eingriffe*

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

Nach 2 Jahren wurden chirurgische Eingriffe aufgrund von BPH bei 4,1 % in der Placebogruppe und bei 2,2 % in der Avodart-Gruppe durchgeführt (48 % Reduktion des Risikos). Die Differenz ist statistisch signifikant und bedeutet, dass 51 Patienten (95 % CI 33-103) zwei Jahre lang behandelt werden müssen, um einen chirurgischen Eingriff zu vermeiden.

### *Haarverteilung*

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

### *Schilddrüsenfunktion*

Die Schilddrüsenfunktion wurde in einer 1-Jahres-Studie an gesunden Männern untersucht. Die Werte von freiem Thyroxin waren während der Behandlung mit Dutasterid stabil, allerdings wurde ein leichter Anstieg des TSH-Wertes (um 0,4 MCIU/ml) im Vergleich zu Placebo nach einem Behandlungsjahr beobachtet. Jedoch, da die TSH-Werte variierten, blieben die mittleren TSH-Werte (1,4 – 1,9 MCIU/ml) im Bereich des Normalen (0,5 – 5/6 MCIU/ml), die Spiegel freien Thyroxins waren im Bereich der

normalen Schwankungen stabil und ähnlich bei Placebo- und bei Dutasterid-Behandlung. Die Änderungen an TSH wurden als klinisch nicht signifikant erachtet. Klinische Studien gaben keinen Hinweis, dass Dutasterid die Schilddrüsenfunktion ungünstig beeinflusst.

#### *Neoplasie der Brust*

In klinischen 2-Jahres-Studien, die 3374 Patientenjahre Anwendung von Dutasterid darstellen, und, zur Zeit der Zulassung, in einer 2-Jahres-Open Label-Studie, wurden zwei Fälle von männlichem Brustkrebs bei Patienten, die Dutasterid erhielten, und ein Fall von männlichem Brustkrebs in der Placebogruppe berichtet.

In den vierjährigen klinischen Studien CombAT und REDUCE, die 17489 Patientenjahre der Exposition gegenüber Dutasterid und 5027 Patientenjahre der Exposition gegenüber der Kombination aus Dutasterid und Tamsulosin liefern, wurde über keinen Fall von Brustkrebs innerhalb aller Behandlungsgruppen berichtet.

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

Ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Brustkrebs beim Mann und der Langzeitanwendung von Dutasterid wurde nicht festgestellt.

#### *Auswirkungen auf die männliche Fertilität*

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

#### **AVODART IN KOMBINATION MIT DEM ALPHA-BLOCKER TAMSULOSIN**

Avodart 0,5 mg/Tag (n=1623), Tamsulosin 0,4 mg/Tag (n=1611) oder die Kombination von Avodart 0,5 mg plus Tamsulosin 0,4 mg (n=1,610) wurde bei männlichen Probanden mit mittleren bis schweren Symptomen benigner Prostata-Hyperplasie mit einem Prostatavolumen von  $\geq 30$  ml und einem PSA Wert zwischen 1,5 und 10 ng/ml in einer multizentrischen, multinationalen, randomisierten doppelblinden Parallelgruppenstudie (die CombAT Studie) evaluiert. Ungefähr 53 % der Probanden hatten eine vorhergehende Exposition gegenüber 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren oder einer Alpha-Blocker Behandlung. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt während der ersten 2 Behandlungsjahre war die Änderungen des Internationalen Prostata Symptom Scores (IPSS), ein Fragebogen mit 8 Punkten basierend auf dem AUA-SI mit einer zusätzlichen Frage zur Lebensqualität. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte nach 2 Behandlungsjahren beinhalteten die maximale Harnflussrate ( $Q_{max}$ ) und das Prostatavolumen. Die Kombinationstherapie erreichte Signifikanz hinsichtlich des IPSS ab dem 3. Monat verglichen zur Avodart-Monotherapie und ab dem 9. Monat verglichen zur Tamsulosin-

Monotherapie. Für  $Q_{\max}$  erreichte die Kombinationstherapie Signifikanz ab dem 6. Monat verglichen zur Avodart und Tamsulosin- Monotherapie.

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

Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte nach 4 Behandlungsjahren inkludierte die Zeit zur klinischen Progression (definiert als die Kombination aus: IPSS Verschlechterung um  $\geq 4$  Punkte, BPH-bedingtes Auftreten von AUR, Inkontinenz, Harnwegsinfekt (HWI) und Niereninsuffizienz), Änderung des Internationalen Prostata Symptom Scores (IPSS), maximalen Harnflussrate ( $Q_{\max}$ ) und des Prostatavolumen. Die Ergebnisse nach 4 Behandlungsjahren sind:

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

|                                   |                                                  |      |                   |                   |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------|------|-------------------|-------------------|
| Gesundheitsstatus)<br>(Einheiten) | Monat 48 (Änderung im<br>Vergleich zur Baseline) | -1,5 | -1,3 <sup>b</sup> | -1,1 <sup>a</sup> |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------|------|-------------------|-------------------|

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

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

# bei ausgesuchten Studienteilnehmern bestimmt (13 % der randomisierten Patienten)

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

b Kombination erreicht Signifikanz ( $p \leq 0,006$ ) vs. Avodart ab dem 48. Monat

## KARDIOVASKULÄRE NEBENWIRKUNGEN

In einer 4-jährigen BPH Studie über Avodart in Kombination mit Tamsulosin an 4844 Männern (CombAT Studie), war die Inzidenz von Herzversagen (zusammengesetzter Terminus) in der Kombinationsgruppe (14/1610; 0,9 %) höher als in beiden Monotherapiegruppen: Avodart (4/1623; 0,2 %) und Tamsulosin (10/1611; 0,6 %).

In einer separaten 4-jährigen Studie an 8231 Männern im Alter von 50 bis 75 Jahren mit einer vorangegangenen negativen Biopsie auf Prostatakarzinom und einem PSA-Ausgangswert zwischen 2,5 ng/ml und 10,0 ng/ml für Männer im Alter von 50 bis 60 Jahren oder zwischen 3 ng/ml und 10,0 ng/ml für Männer älter als 60 Jahre, war die Inzidenz von Herzversagen (zusammengesetzter Terminus) bei Männern, die täglich 0,5 mg Avodart einnahmen (30/4105; 0,7 %), höher verglichen mit Placebogruppe (16/4126; 0,4 %) erhöht. Eine Post-hoc Analyse dieser Studie zeigte eine höhere Inzidenz von Herzversagen (zusammengesetzter Terminus) bei Männern, die Avodart und einen Alpha-Blocker gleichzeitig einnahmen (12/1152; 1,0 %) verglichen mit Männern, die Avodart und keinen Alpha-Blocker (18/2953; 0,6 %), Placebo und einen Alpha-Blocker (1/1399;  $< 0,1$  %) oder Placebo und keinen Alpha-Blocker (15/2727; 0,6 %) einnahmen (siehe Abschnitt 4.4).

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

## PROSTATAKARZINOM UND HÖHERGRADIGE TUMORE

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

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

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

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

Vier verschiedene epidemiologische, populationsbasierte Studien (zwei von diesen basierten auf einer Population von 174.895, eine auf einer Population von 13.892 und eine auf einer Population von 38.058) zeigten, dass die Anwendung von 5-Alpha-Reduktase Hemmern nicht mit dem Auftreten von hochgradigem Prostatakarzinom assoziiert war, ebenso nicht mit Prostatakarzinom oder der Gesamtmortalität.

Der Zusammenhang zwischen Avodart und höhergradigem Prostatakarzinom ist unklar.

#### *Auswirkungen auf die Funktion der Geschlechtsorgane*

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

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

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Nach der oralen Verabreichung einer einzelnen Dosis von 0,5 mg Dutasterid beträgt die Dauer bis zum Erreichen der Serum-Spitzenkonzentrationen von Dutasterid 1 bis 3 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ca. 60 %. Die Bioverfügbarkeit von Dutasterid wird durch Nahrungsmittel nicht beeinträchtigt.

### Verteilung

Dutasterid verfügt über ein großes Verteilungsvolumen (300 bis 500 l) und ist stark an Plasmaproteine gebunden (>99,5 %). Nach täglicher Dosierung erreichen die Serumkonzentrationen von Dutasterid nach einem Monat 65 % der Steady State-Konzentration und nach drei Monaten ca. 90 %.

Die Steady State-Serumkonzentrationen ( $C_{ss}$ ) von ca. 40 ng/ml werden nach 6 Monaten mit einer Dosierung von 0,5 mg einmal täglich erreicht. Dutasterid geht zu durchschnittlich 11,5 % vom Serum in den männlichen Samen über.

### Biotransformation

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

Nach oraler Dosierung von Dutasterid 0,5 mg/Tag bis zum Steady State, werden 1,0 % bis 15,4 % (Durchschnitt: 5,4 %) der verabreichten Dosis als unverändertes Dutasterid über die Faeces ausgeschieden. Der Rest wird über die Faeces in der Form von 4 Metaboliten, von denen jeder 39 %, 21 %, 7 % und 7 % von wirkstoffbezogenem Material enthält und 6 kleineren Metaboliten (jeder weniger als 5 %) ausgeschieden. Im menschlichen Harn werden nur Spuren von unverändertem Dutasterid (weniger als 0,1 % der Dosis) nachgewiesen.

#### Elimination

Die Elimination von Dutasterid ist dosisabhängig und der Vorgang scheint durch zwei parallele Eliminationswege beschrieben zu sein: einer saturierbar bei klinisch relevanten Konzentrationen und der andere nicht saturierbar.

Bei geringen Serumkonzentrationen (weniger als 3 ng/ml), erfolgt eine rasche Clearance von Dutasterid, sowohl durch den konzentrationsabhängigen als auch durch den konzentrationsunabhängigen Eliminationsweg. Einzelne Dosen von 5 mg oder weniger ergaben Hinweise auf eine rasche Clearance und eine kurze Halbwertszeit von 3 bis 9 Tagen.

In therapeutischen Konzentrationen dominiert nach wiederholter Dosierung von 0,5 mg/Tag der langsamere, lineare Eliminationsweg und die Halbwertszeit beträgt ca. 3 - 5 Wochen.

#### Ältere Personen

Die Pharmakokinetik von Dutasterid wurde nach Verabreichung einer Einzeldosis von 5 mg Dutasterid bei 36 gesunden Probanden zwischen 24 und 87 Jahren untersucht. Es konnte kein signifikanter Einfluss des Lebensalters bezüglich der Exposition von Dutasterid festgestellt werden, jedoch war die Halbwertszeit bei Männern unter 50 Jahren kürzer. Die Halbwertszeit war im Vergleich der Altersgruppe der 50 bis 69-Jährigen zu jener der über 70-Jährigen statistisch nicht verschieden.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Auswirkung einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Dutasterid wurde nicht untersucht. Allerdings wird weniger als 0,1 % einer Steady State Dosis von 0,5 mg Dutasterid im menschlichen Harn wiedergefunden, daher wird bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine klinisch relevante Erhöhung der Dutasterid-Plasmakonzentrationen erwartet (siehe Abschnitt 4.2).

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Die Auswirkung einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Dutasterid wurde nicht untersucht. Da Dutasterid hauptsächlich durch den Metabolismus eliminiert wird, ist zu erwarten, dass bei diesen Patienten die Plasmawerte erhöht und die Halbwertszeit von Dutasterid verlängert ist (siehe Abschnitt 4.2 sowie Abschnitt 4.4).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

Reproduktionsstudien bei männlich Ratten zeigten ein verringertes Gewicht der Prostata und der Samenbläschen, ebenso wurde eine verringerte Sekretion der akzessorischen Geschlechtsdrüsen und eine Verringerung der Fertilitätsindizes (bedingt durch die pharmakologische Wirkung von Dutasterid) beobachtet. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist unbekannt.

Wie bei anderen 5-alpha-Reduktase-Hemmern wurde eine Feminisierung männlicher Foeten bei Ratten und Kaninchen beobachtet, wenn Dutasterid während der Gestation verabreicht wurde. Dutasterid wurde im Blut weiblicher Ratten nach der Paarung mit Dutasterid-behandelten Männchen gefunden. Wurde Dutasterid trächtigen Primaten verabreicht, konnte keine Feminisierung der männlichen Foeten beobachtet werden; bei Blutbelastungen in hinreichendem Überschuss zu den wahrscheinlich im menschlichen Samen auftretenden Mengen. Es ist unwahrscheinlich, dass ein männlicher Foetus Schaden durch den Transfer von Dutasterid über den Samen nimmt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### *Kapselinhalt:*

Mono- und Diglyceride der Capryl-/Caprinsäure  
Butylhydroxytoluol (E321)

#### *Kapselhülle:*

Gelatine  
Glycerin  
Titandioxid (E171)  
Gelbes Eisenoxid (E172)  
Triglyceride mittlerer Kettenlänge  
Lecithin (kann Sojaöl enthalten)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blister aus undurchsichtigem PVC/PVDC/Aluminium-Film mit 10 Weichgelatine kapseln. Die Blister werden in Kartons zu 10, 30, 50, 60 und 90 Kapseln verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Wien

Vetrieb: Recordati Austria GmbH, Großebersdorf

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-24844

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 17.02.2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29.10.2013

## **10. STAND DER INFORMATION**

August 2025

### **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen/Medizinmarktaufsicht verfügbar: <http://www.basg.gv.at/>