

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Avodart® 0,5 mg Weichkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Kapsel enthält 0,5 mg Dutasterid.

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

3. Darreichungsform

Weichkapsel

Die Kapseln sind opake, gelbe, längliche Weichgelatine-kapseln, auf einer Seite bedruckt mit GX CE2 mit roter Farbe.

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 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften unter „Klinische Studien“.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene (einschließlich ältere Patienten)

Die empfohlene Dosis für Avodart ist die orale Einnahme einer Kapsel (0,5 mg) einmal täglich. Die Kapseln sollen im Ganzen geschluckt werden und können mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden. 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 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

Leberinsuffizienz

Die Auswirkung einer Leberinsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Dutasterid wurde nicht untersucht, daher ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung Vorsicht angezeigt (siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist Dutasterid kontraindiziert (siehe 4.3 Gegenanzeigen).

4.3 Gegenanzeigen

Avodart ist kontraindiziert bei Frauen, Kindern und Jugendlichen (siehe 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit).

Avodart ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Dutasterid, andere 5 α -Reduktasehemmer oder einen der Hilfsstoffe.

Avodart ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit BPH sind vor Beginn der Therapie mit Avodart und danach in regelmäßigen Abständen eine digitale, rektale Untersuchung sowie weitere Untersuchungen zum Ausschluss eines Prostatakarzinoms durchzuführen.

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

Dutasterid wurde bei Patienten mit Erkrankungen der Leber nicht untersucht. Bei der Anwendung von Dutasterid an Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist Vorsicht angezeigt (siehe 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, 4.3 Gegenanzeigen und 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

Die Serumkonzentration des prostataspezifischen Antigens (PSA) ist wichtig für die Erkennung eines Prostatakarzinoms. Im Allgemeinen erfordert ein Gesamtwert des Serum-PSA von über 4 ng/ml (Hybritech) weitere Untersuchungen, wobei eine Prostatabiopsie zu erwägen ist. Ärzte sollten darüber informiert sein, dass bei der Beurteilung von Patienten, die Avodart einnehmen, zu berücksichtigen ist, dass ein PSA-Wert unter 4 ng/ml ein Prostatakarzinom nicht ausschließt. Avodart senkt bei Patienten mit BPH nach 6 Monaten den Serum-PSA-Spiegel um ca. 50 %, selbst wenn ein Prostatakarzinom vorliegt. Trotz möglicher individueller Schwankungen kann man von einer Senkung des PSA um ca. 50 % ausgehen, da dies für den gesamten Bereich der PSA-Ausgangswerte (1,5 bis 10 ng/ml) beobachtet wurde. Zur Beurteilung eines isolierten Serum-PSA-Wertes bei einem Patienten mit mindestens sechsmonatiger Behandlung mit Avodart ist dieser Wert daher mit 2 zu multiplizieren, um einen Vergleich mit den Normalwerten unbehandelter Männer zu ermöglichen. Durch diese Anpassung bleiben die Sensitivität und Spezifität der Serum-PSA-Bestimmung und ihre Eignung zur Erkennung eines Prostatakarzinoms erhalten. Jede längerfristige Erhöhung des Serum-PSA-Wertes unter der Behandlung mit Avodart erfordert eine sorgfältige Abklärung, wobei auch an die Möglichkeit mangelnder Patienten-Compliance bei der Behandlung mit Avodart zu denken ist.

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 Avodart konstant. Wird zur Erkennung eines Prostatakarzinoms unter der Therapie mit Avodart der prozentuale Anteil des freien PSA herangezogen, ist keine rechnerische Korrektur erforderlich.

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 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

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 α -Reduktase bei höherer Dutasterid-Exposition ist unwahrscheinlich. Andererseits kann eine Reduktion der Einnahmehäufigkeit 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 Cholestyramin eine Stunde vor 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 das 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 wurden keine pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Wechselwirkungen zwischen Dutasterid, Tamsulosin oder Terazosin beobachtet.

In einer klinischen Studie an 327 Patienten bis zu 9 Monaten wurden keine Hinweise auf eine Wechselwirkung bei gleichzeitiger Verabreichung von Dutasterid und Tamsulosin festgestellt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Einnahme von Avodart ist für Frauen kontraindiziert.

Schwangerschaft

Wie andere 5 α -Reduktasehemmer 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 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Geringe Mengen Dutasterid wurden im Samen von Probanden gefunden, die mit Avodart 0,5 mg täglich behandelt wurden. Aufgrund tierexperimenteller Untersuchungen ist eine Beeinträchtigung des männlichen Föten durch Kontakt der Mutter mit dem Samen eines mit Avodart behandelten Patienten unwahrscheinlich (wobei dieses Risiko in den ersten 16 Wochen der Schwangerschaft am höchsten ist). Wie bei allen 5 α -Reduktasehemmern wird allerdings bei bestehender oder möglicher Schwangerschaft der Partnerin des Patienten die Verwendung eines Kondoms empfohlen, um einen Kontakt der Partnerin mit dem Samen des Patienten zu vermeiden.

Stillzeit

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaften von Dutasterid ist während der Behandlung mit Dutasterid keine Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, zu erwarten.

4.8 Nebenwirkungen

Etwa 19 % der 2167 Patienten, die im Rahmen der Placebo-kontrollierten Prüfungen der Phase III Dutasterid erhielten, entwickelten Nebenwirkungen. Die Mehrzahl dieser Ereignisse war leicht bis mäßig und betraf das Reproduktionssystem.

Die nachfolgend genannten Nebenwirkungen wurden in kontrollierten klinischen Prüfungen innerhalb des ersten Behandlungsjahres mit einer höheren Inzidenz als in der Placebo-Gruppe gemeldet:

Organsystem	Nebenwirkung	Häufigkeit
Reproduktions-system und Brustveränderungen	Impotenz	6,0 %
	Veränderte (verringerte) Libido	3,7 %
	Ejakulationsstörungen	1,8 %
	Gynäkomastie*	1,3 %

* Einschließlich Brustvergrößerung und/oder schmerzhaftes Druckempfindlichkeit der Brust.

Die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse nimmt mit der Zeit ab.

Über die Inzidenz weniger häufiger Nebenwirkungen oder von Nebenwirkungen, die nach Langzeittherapie auftreten können, ist derzeit nichts bekannt.

4.9 Überdosierung

In Untersuchungen mit Avodart an Freiwilligen wurde Dutasterid 7 Tage lang in täglichen Einzeldosen von bis zu 40 mg/Tag (dem 80-fachen 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 Avodart, daher sind bei Verdacht auf eine Überdosis die üblichen symptomatischen und unterstützenden Therapiemaßnahmen anzuwenden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Testosteron-5 α -Reduktasehemmer.

ATC-Code: G04C B02

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

Wirkungen auf DHT/Testosteron

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

Bei Patienten mit BPH, die mit Einzeldosen von 0,5 mg/Tag Dutasterid behandelt wurden, betrug die Serum-DHT-Reduktion nach 1 Jahr im Median 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 ($p < 0,001$). Avodart 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 Avodart-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 Reduktion der Prostatagröße führt zur Besserung der Symptome und vermindert das Risiko von akutem Harnverhalt und chirurgischen Interventionen als Folge des BPH-Syndroms.

KLINISCHE STUDIEN

In drei multizentrischen, multinationalen, Placebo-kontrollierten, Doppelblind-Studien wurde die Wirksamkeit von Avodart über 2 Jahre in einer Dosis von 0,5 mg/Tag bei 4325 männlichen Patienten mit mäßigen bis schweren BPH-Symptomen untersucht. Die Prostatagröße der Patienten betrug ≥ 30 ml, die PSA-Werte lagen im Bereich von 1,5–10 ng/ml. Die Ergebnisse der gepoolten Analyse dieser Studiendaten werden nachfolgend vorgestellt.

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 Score von 35 Punkten erreicht werden kann. Bei Studienbeginn hatten die Patienten einen durchschnittlichen Score 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 Avodart-Gruppe sich um 3,2, 3,8 bzw. 4,5 Punkte besserte. Die Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen waren statistisch signifikant.

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 Avodart-Gruppe um 1,7 bzw. 2,0 ml/sek gebessert. Der Unterschied zwischen den Gruppen war von Monat 1 bis Monat 24 statistisch signifikant.

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 Avodart-Gruppe (Risikoreduktion um 57 %). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und bedeutet, dass 42 Patienten (95 % KI 30–73) zwei Jahre lang behandelt werden müssen, um einen Fall von AUR zu verhindern.

Nach zwei Jahren betrug die Inzidenz von chirurgischen Eingriffen im Zusammenhang mit BPH 4,1 % in der Placebo-Gruppe und 2,2 % in der Avodart-Gruppe (Risikoreduktion um 48 %). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und bedeutet, dass 51 Patienten (95 % KI 33–109) zwei 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 α -Reduktasehemmer bei Patienten mit Haarverlust vom männlichen Typ (androgenetische Alopezie des Mannes) den Haarverlust 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 μ IU/ml). Da aber die TSH-Spiegel variierten, die Medianbereiche des TSH (1,4–1,9 μ IU/ml innerhalb der Normalgrenzen (0,5–5/6 μ IU/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 3374 Patientenjahren erreicht wurde, und bis zum Zeitpunkt der Registrierung in der zweijährigen offenen Verlängerungsphase wurden 2 Fälle mit Brustkrebs bei den mit Dutasterid behandelten Patienten sowie 1 Fall in der Placebo-Gruppe gemeldet. Der Zusammenhang zwischen Brustkrebs und Dutasterid ist allerdings nicht geklärt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

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_{ss}) von etwa 40 ng/ml erreicht. Durchschnittlich gehen 11,5 % des Dutasterid aus dem Serum in die Samenflüssigkeit über.

Elimination

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.

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 3–5 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 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Leberinsuffizienz

Die Wirkung einer Leberinsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Dutasterid wurde bislang nicht untersucht (siehe 4.3 Gegenanzeigen). 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 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung und 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die vorliegenden Untersuchungen zur allgemeinen Toxizität, Reproduktionstoxizität und Kanzerogenität haben keine besonderen Risiken für 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 α -Reduktasehemmern wurde nach Verabreichung von Dutasterid an trächtige Ratten und Kaninchen eine Feminisierung von männlichen Föten beobachtet. Nach Paarung mit männlichen Ratten, die mit Dutasterid behandelt worden waren, wurde Dutasterid im Blut der weiblichen Tiere nachgewiesen. Nach Verabreichung von Dutasterid an trächtige Primaten wurde bei Blutkonzentrationen, die mit ausreichendem Abstand über denjenigen lagen, die beim Menschen auf dem Weg der Insemination zu erwarten sind, keine Feminisierung der männlichen Föten beobachtet. Eine Beeinträchtigung des männlichen Fö-

ten nach Übertragung von Dutasterid mit dem Samen ist unwahrscheinlich.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Hilfsstoffe

Kapselinhalt:
Glycerolmono/dialkanoat (C₈–C₁₀),
Butylhydroxytoluol (E 321).

Kapselhülle:
Gelatine; Glycerol; Titandioxid (E 171); Eisenoxidhydrat (E 172); Triglyceride, mittelkettig; Lecithin.

Rote Druckfarbe mit Eisen(III)-oxid (E 172) als Farbstoff, Polyphthalsäure-co-vinylacetat, Propylenglykol und Macrogol.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus opaker PVC/PVDC-Folie, die 10 Weichgelatine kapseln enthalten. In Behältern mit 30 und 90 Kapseln verpackt.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

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 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

7. Pharmazeutischer Unternehmer

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
e-mail: produkt.info@gsk.com
<http://www.glaxosmithkline.de>

8. Zulassungsnummer

55613.00.00

9. Datum der Zulassung/

Verlängerung der Zulassung

28.01.2003

10. Stand der Information

Februar 2003

11. Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt ist. Deshalb muss der pharmazeutische Unternehmer für dieses Arzneimittel dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte einen Erfahrungsbericht nach § 49 Abs. 6 AMG vorlegen.