

DUTASTERIDE TEVA 0,5 MG
zachte capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 17 augustus 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dutasteride Teva, 0,5 mg, zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 0,5 mg dutasteride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, zacht.

Langwerpige, gele, opake, zachte gelatine capsules van maat 6 zonder opdruk, gevuld met een kleurloze tot lichtgele, olieachtige oplossing of zachte massa.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van matige tot ernstige symptomen van benigne prostaathyperplasie (BPH).

Vermindering van het risico op acute urineretentie (AUR) en chirurgie bij patiënten met matige tot ernstige symptomen van BPH.

Voor informatie over behandelingseffecten en patiënten populaties die in klinisch onderzoek zijn bestudeerd, zie rubriek 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dutasteride kan worden toegediend als monotherapie of als combinatietherapie met de alfablokker tamsulosine (0,4 mg) (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

Volwassenen (inclusief ouderen)

De aanbevolen dosering Dutasteride Teva bedraagt één capsule (0,5 mg) oraal eenmaal daags. Aanpassing van de dosering bij ouderen is niet nodig.

**DUTASTERIDE TEVA 0,5 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 17 augustus 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

Nierinsufficiëntie

Het effect van een verminderde nierfunctie op de farmacokinetiek van dutasteride is niet onderzocht. Bij patiënten met verminderde nierfunctie wordt geen aanpassing van de dosering verwacht (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Het effect van een verminderde leverfunctie op de farmacokinetiek van dutasteride is niet onderzocht; daarom moet voorzichtigheid worden betracht bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie is het gebruik van dutasteride gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Voorzorgsmaatregelen voor het gebruik of de toediening van het geneesmiddel

De capsules moeten heel worden doorgeslikt en mogen niet worden stukgebeten of geopend, omdat contact met de inhoud van de capsule kan leiden tot irritatie van de orofaryngeale mucosa. De capsules kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Hoewel in een vroeg stadium verbetering kan worden gezien, kan het tot zes maanden duren voordat een respons op de behandeling kan worden bereikt.

4.3 Contra-indicaties

Dutasteride is gecontra-indiceerd bij:

- patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere 5-alfa-reductaseremmers of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- vrouwen, kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.6)
- patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Combinatietherapie dient te worden voorgeschreven na een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen, vanwege een mogelijk verhoogd risico op bijwerkingen (waaronder hartfalen) en na overweging van mogelijke alternatieve behandelingsopties inclusief monotherapie (zie rubriek 4.2).

Prostaatkanker en hooggradige tumoren

Het REDUCE onderzoek, een 4 jaar durend, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek, onderzocht het effect van dutasteride 0,5 mg per dag op patiënten met een hoog risico op prostaatkanker (waaronder mannen van 50 tot 75 jaar oud met PSA-gehalten van 2,5 tot 10 ng/ml en een negatieve prostaatbiopsie 6 maanden voordat ze in de studie werden geïncubeerd) vergeleken met placebo. Resultaten van dit onderzoek lieten een hogere incidentie zien van Gleason 8 – 10 prostaatkankers bij de met dutasteride behandelde mannen (n=29, 0,9%) vergeleken met placebo (n=19, 0,6%). Het verband tussen dutasteride en Gleason 8 – 10 prostaatkankers is niet duidelijk. Daarom moeten mannen die dutasteride gebruiken regelmatig worden

**DUTASTERIDE TEVA 0,5 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 17 augustus 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

beoordeeld op prostaatkanker (zie rubriek 5.1).

Prostaat-specifiek-antigeen (PSA)

De concentratie van het prostaat-specifiek-antigeen (PSA) in het serum is een belangrijk onderdeel bij de detectie van prostaatkanker. Dutasteride veroorzaakt na zes maanden behandeling een verlaging van de gemiddelde serum-PSA-spiegels van ongeveer 50%.

Bij patiënten die dutasteride gebruiken moet na 6 maanden behandeling met Dutasteride Teva een nieuw PSA-uitgangsniveau worden vastgesteld. Het wordt aanbevolen om de PSA-waarden hierna regelmatig te controleren. Elke bevestigde verhoging ten opzichte van de laagste PSA-spiegel bij patiënten die dutasteride gebruiken, kan duiden op de aanwezigheid van prostaatkanker of slechte therapietrouw aan dutasteride en moet zorgvuldig worden geëvalueerd, zelfs als deze waarden nog steeds binnen het normale bereik liggen van mannen die geen 5-alfa-reductaseremmers gebruiken (zie rubriek 5.1). Bij de interpretatie van een PSA-waarde van een patiënt die dutasteride gebruikt, moeten eerder verkregen PSA-waarden worden gebruikt ter vergelijking.

Behandeling met dutasteride interfereert niet met het gebruik van PSA als hulpmiddel bij de diagnose van prostaatkanker, nadat een nieuw uitgangsniveau is vastgesteld (zie rubriek 5.1).

De totaal-PSA-spiegels in het serum keren binnen zes maanden na het staken van de behandeling terug naar het uitgangsniveau. De verhouding tussen vrij en totaal PSA blijft constant, zelfs onder invloed van dutasteride. Indien klinici ervoor kiezen het percentage vrij PSA als een hulpmiddel te nemen bij de detectie van prostaatkanker bij mannen die met dutasteride behandeld worden, lijkt aanpassing van deze waarde niet noodzakelijk te zijn.

Rectaal toucher en ander klinisch onderzoek naar prostaatkanker moet bij patiënten worden uitgevoerd voordat de behandeling met dutasteride wordt gestart en periodiek daarna.

Cardiovasculaire bijwerkingen

In twee klinische onderzoeken met een duur van vier jaar was de incidentie van hartfalen (een samengestelde term voor gemelde voorvallen, in de eerste plaats hartfalen en congestief hartfalen) marginaal hoger bij patiënten die de combinatie van dutasteride en een alfablokker, voornamelijk tamsulosine, gebruikten dan bij patiënten die deze combinatie niet gebruikten. Echter, in deze onderzoeken was de incidentie van hartfalen lager in alle actief behandelde groepen in vergelijking met de placebogroep, en andere beschikbare gegevens voor dutasteride of alfablokkers ondersteunen geen conclusie over toegenomen cardiovasculair risico's (zie rubriek 5.1).

Borstneoplasie

Mannelijke borstkanker werd in zeldzame gevallen gemeld bij mannen die in klinische onderzoeken en tijdens de postmarketingperiode dutasteride gebruikten. Epidemiologische onderzoeken lieten echter geen toename zien in het risico op het ontwikkelen van mannelijke borstkanker met het gebruik van 5-alfa-reductaseremmers (zie rubriek 5.1). Artsen moeten hun patiënten instrueren om direct elke verandering in hun borstweefsel, zoals knobbels of tepeluitvloed, te melden.

**DUTASTERIDE TEVA 0,5 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 17 augustus 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

Lekkende capsules

Dutasteride wordt door de huid geabsorbeerd en daarom moeten vrouwen, kinderen en adolescenten contact met lekkende capsules vermijden (zie rubriek 4.6). Bij contact met lekkende capsules moet het contactgebied onmiddellijk met water en zeep worden gewassen.

Leverinsufficiëntie

Dutasteride is niet onderzocht bij patiënten met een leveraandoening. Voorzichtigheid moet worden betracht bij toediening van dutasteride aan patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voor informatie over de vermindering van serum PSA-spiegels gedurende de behandeling met dutasteride en voor richtlijnen betreffende de detectie van prostaatkanker, zie rubriek 4.4.

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van dutasteride

Gebruik met CYP3A4- en/of P-glycoproteïne-remmers

Dutasteride wordt voornamelijk geëlimineerd door metabolisme. *In vitro* studies laten zien dat dit metabolisme wordt gekatalyseerd door CYP3A4 en CYP3A5. Er zijn geen formele interactiestudies met sterke CYP3A4-remmers uitgevoerd. In een studie naar de populatie-farmacokinetiek waren echter de dutasteride-serumconcentraties bij een klein aantal patiënten, dat gelijktijdig werd behandeld met respectievelijk verapamil of diltiazem (matige CYP3A4- en P-glycoproteïne-remmers), gemiddeld 1,6 tot 1,8 maal hoger dan bij andere patiënten.

Langdurige combinatie van dutasteride met geneesmiddelen welke krachtige CYP3A4-remmers zijn (bijv. ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol en ketoconazol oraal toegediend) kan de serumconcentratie van dutasteride verhogen. Verdere remming van 5-alfa-reductase bij een hogere blootstelling aan dutasteride is niet waarschijnlijk. Een vermindering van de frequentie van dutasteride dosering kan echter worden overwogen indien bijwerkingen optreden. Het dient opgemerkt te worden dat in geval van enzymremming, de lange halfwaardetijd nog verder verlengd kan worden en bij gelijktijdige therapie kan het meer dan zes maanden duren voordat een nieuwe steady-state is bereikt.

Toediening van 12 g cholestyramine een uur na 5 mg dutasteride enkelvoudige dosering beïnvloedde de farmacokinetiek van dutasteride niet.

Effecten van dutasteride op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Dutasteride heeft geen effect op de farmacokinetiek van warfarine of digoxine. Dit betekent dat dutasteride CYP2C9 of het transporteiwit P-glycoproteïne niet remt/induceert. *In vitro* interactiestudies wijzen uit dat dutasteride de enzymen CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 of CYP3A4 niet remt.

**DUTASTERIDE TEVA 0,5 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 17 augustus 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

In een klein onderzoek (n=24) van twee weken bij gezonde mannen had dutasteride (0,5 mg per dag) geen effect op de farmacokinetiek van tamsulosine of terazosine. In dit onderzoek was ook geen indicatie van een farmacodynamische interactie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Dutasteride Teva is gecontra-indiceerd voor gebruik door vrouwen.

Zwangerschap

Zoals met andere 5-alfa-reductaseremmers, remt dutasteride de omzetting van testosteron in dihydrotestosteron en kan het, indien het wordt toegediend aan een vrouw die een mannelijke foetus draagt, de ontwikkeling van de uitwendige geslachtsorganen van de foetus remmen (zie rubriek 4.4). Er zijn kleine hoeveelheden dutasteride gevonden in het sperma van personen die 0,5 mg dutasteride per dag kregen. Het is niet bekend of een mannelijke foetus nadelig wordt beïnvloed wanneer zijn moeder wordt blootgesteld aan het sperma van een patiënt die met dutasteride wordt behandeld (het risico hierop is het grootst gedurende de eerste zestien weken van de zwangerschap).

Zoals met alle 5-alfa-reductaseremmers wordt het aanbevolen dat, wanneer de partner van de patiënt zwanger is of zwanger kan zijn, de patiënt blootstelling van zijn partner aan zijn sperma voorkomt door een condoom te gebruiken.

Voor informatie over preklinische gegevens, zie rubriek 5.3.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dutasteride bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Vruchtbaarheid

Er is gemeld dat dutasteride bij gezonde mannen de karakteristieke eigenschappen van sperma beïnvloedt (verlaging van het aantal zaadcellen, het volume van het sperma en de beweeglijkheid van de zaadcellen) (zie rubriek 5.1). De mogelijkheid van een afgenomen mannelijke fertiliteit kan niet worden uitgesloten.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Op basis van het farmacodynamische profiel van dutasteride is het niet waarschijnlijk dat dutasteride invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Dutasteride als monotherapie

Ongeveer 19% van de 2.167 patiënten die dutasteride ontvingen tijdens de twee jaar durende fase III placebogecontroleerde onderzoeken, ontwikkelden bijwerkingen in het eerste behandelingsjaar. De

Gerenvooiderde versie

DUTASTERIDE TEVA 0,5 MG
zachte capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**Datum : 17 augustus 2021****1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken****Bladzijde : 6**

meerderheid van de bijwerkingen was licht tot matig en traden op in het voortplantingsstelsel. Het bijwerkingenprofiel bleef onveranderd tijdens de volgende twee jaar in een open-label aanvullend klinisch onderzoek.

De volgende tabel toont bijwerkingen uit gecontroleerde klinische onderzoeken en postmarketingervaring. De vermelde bijwerkingen uit klinische onderzoeken zijn door de onderzoeker beoordeelde geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen (met een incidentie van $\geq 1\%$), die met een hogere incidentie gemeld zijn bij patiënten behandeld met dutasteride vergeleken met patiënten behandeld met placebo gedurende het eerste behandeljaar. Bijwerkingen uit post-marketingervaring werden uit spontane post-marketing meldingen gehaald, daarom is de werkelijke incidentie niet bekend.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeër vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeër zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Orgaansysteem	Bijwerking	Incidentie uit gegevens van klinisch onderzoek	
		Incidentie gedurende jaar 1 van de behandeling (n=2.167)	Incidentie gedurende jaar 2 van de behandeling (n=1.744)
Voorplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Impotentie*	6,0%	1,7%
	Veranderd (verminderd) libido*	3,7%	0,6%
	Ejaculatiestoornissen*^	1,8%	0,5%
	Borstaandoeningen+	1,3%	1,3%
Immuunsysteemaandoeningen	Allergische reacties, waaronder huiduitslag, pruritus, urticaria, plaatselijk oedeem en angio-oedeem	Incidentie geschat uit post-marketing gegevens	
		Niet bekend	
Psychische stoornissen	Depressie	Niet bekend	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia (voornamelijk verlies van lichaamsbehaar), hypertrichose	Soms	

Gerenvooider versie**DUTASTERIDE TEVA 0,5 MG
zachte capsules****MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS****Datum : 17 augustus 2021****1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken****Bladzijde : 7**

Voorplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Testiculaire pijn en zwelling	Niet bekend
--	-------------------------------	-------------

*Deze seksuele bijwerkingen zijn geassocieerd met de dutasteride-behandeling (inclusief monotherapie en combinatie met tamsulosine). Deze bijwerkingen kunnen voortduren na het beëindigen van de behandeling. De rol van dutasteride bij het voortduren van de bijwerkingen is niet bekend.

^ Inclusief spermavolume verlaagd.

+ Inclusief borstgevoeligheid en vergroting van de borst.

Dutasteride als combinatietherapie met de alfablokker tamsulosine

Gegevens van 4-jaar durende CombAT studie, waarin de monotherapie dutasteride 0,5 mg (n=1623) en tamsulosine 0,4 mg (n=1611) eenmaal daags werd vergeleken met de combinatietherapie (n=1.610), hebben aangetoond dat de incidentie van elke door de onderzoekers als geneesmiddelgerelateerd beoordeelde bijwerkingen gedurende het eerste, het tweede, het derde en het vierde jaar van de behandeling respectievelijk 22%, 6%, 4% en 2% was voor de dutasteride/tamsulosine-combinatietherapie, 15%, 6%, 3% en 2% voor de dutasteride-monotherapie en 13%, 5%, 2% en 2% voor de tamsulosine-monotherapie. De grotere incidentie van de bijwerkingen bij de combinatietherapiegroep in het eerste jaar van de behandeling was te danken aan een grotere incidentie van voortplantingsstelselaandoeningen, met name ejaculatiestoornissen, waargenomen in deze groep.

De volgende door de onderzoeker beoordeelde geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen zijn gemeld met een incidentie van $\geq 1\%$ gedurende het eerste jaar van de behandeling in de CombAT studie; de incidentie van deze bijwerkingen gedurende de vier jaar van behandeling zijn vermeld in de tabel hieronder:

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Incidentie gedurende de behandelperiode			
		Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3	Jaar 4
	Combinatie ^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	Dutasteride	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Tamsulosine	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Duizeligheid</i>				
	Combinatie ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,2%
	Dutasteride	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Tamsulosine	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
Hartaandoeningen	<i>Hartfalen (samengestelde term^b)</i>				
	Combinatie ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Dutasteride	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Tamsulosine	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<i>Impotentie^c</i>				
	Combinatie ^a	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Dutasteride	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%

Gerenvooiderde versie

DUTASTERIDE TEVA 0,5 MG zachte capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 17 augustus 2021

Bladzijde : 8

	Tamsulosine	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	<i>Veranderd (verminderd) libido^a</i>				
	Combinatie ^a	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Dutasteride	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Tamsulosine	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
	<i>Ejaculatiestoornissen^c</i>				
	Combinatie ^a	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
	Dutasteride	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Tamsulosine	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	<i>Borstaandoeningen^d</i>				
	Combinatie ^a	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%
	Dutasteride	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%
	Tamsulosine	0,8%	0,4%	0,2%	0%

^a Combinatie = dutasteride 0,5 mg éénmaal daags met tamsulosine 0,4 mg eenmaal daags.

^b Hartfalen samengestelde term samengesteld uit: hartfalen congestief, hartfalen, linkerventrikelfalen, hartfalen acuut, cardiogene shock, linkerventrikelfalen acuut, rechterventrikelfalen, rechterventrikelfalen acuut, ventrikelfalen, hart- en longfalen, congestieve cardiomyopathie.

^c Deze seksuele bijwerkingen zijn geassocieerd met behandeling met dutasteride (inclusief monotherapie en combinatie met tamsulosine). Deze bijwerkingen kunnen voortduren na het beëindigen van de behandeling. De rol van dutasteride bij dit voortduren is niet bekend.

^d Inclusief borstgevoeligheid en vergroting van de borst.

^e Inclusief spermavolume verlaagd.

Andere gegevens

De REDUCE-studie liet een hogere incidentie zien van Gleason 8-10 prostaatkanker bij mannen die dutasteride gebruikten in vergelijking met placebo (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Of het effect van dutasteride, om het prostaatvolume te verminderen, of studie gerelateerde factoren invloed hadden op de resultaten van dit onderzoek, is niet vastgesteld.

Het volgende werd gemeld tijdens klinische onderzoeken en postmarketing-gebruik: borstkanker bij mannen (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In studies naar dutasteride zijn bij vrijwilligers gedurende zeven dagen enkelvoudige dagelijkse doseringen dutasteride van maximaal 40 mg/dag (80 keer de therapeutische dosering) toegediend

**DUTASTERIDE TEVA 0,5 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 17 augustus 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

zonder significante veiligheidsoverwegingen. In klinische studies werden aan proefpersonen gedurende zes maanden doseringen van 5 mg per dag toegediend zonder dat extra bijwerkingen, dan die welke gezien werden bij een therapeutische dosering van 0,5 mg, optraden. Er is geen specifiek antidotum voor dutasteride, derhalve dient bij vermoede overdosering een geschikte symptomatische en ondersteunende behandeling gegeven te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: testosteron-5-alfa-reductaseremmers, ATC-code: G04CB02.

Werkingmechanisme

Dutasteride verlaagt de circulerende spiegels van dihydrotestosteron (DHT) door inhibitie van zowel type I als type II 5-alfa-reductase iso-enzymen welke verantwoordelijk zijn voor de omzetting van testosteron in 5-alfa-DHT.

Dutasteride als monotherapie

Effecten op DHT/testosteron

Het effect van dagelijkse doseringen dutasteride op de verlaging van DHT is dosisafhankelijk en wordt waargenomen binnen 1-2 weken (respectievelijk 85% en 90% verlaging).

Bij patiënten met BPH die behandeld werden met dutasteride 0,5 mg/dag, was de gemiddelde afname van serum DHT na 1 jaar 94% en na 2 jaar 93% en was de mediane toename van serum-testosteron zowel na 1 als na 2 jaar 19%.

Effect op het prostaatvolume

Significante verminderingen van het prostaatvolume zijn al één maand na het starten van de behandeling waargenomen en verminderingen zetten zich tot en met maand 24 voort ($p < 0,001$). Dutasteride leidde tot een gemiddelde afname van het totale prostaatvolume van 23,6% (van 54,9 ml op uitgangsniveau tot 42,1 ml) in maand 12, vergeleken met een gemiddelde afname van 0,5% (van 54,0 ml tot 53,7 ml) in de placebogroep. Significante verlagingen ($p < 0,001$) van het volume van de transitiezone in de prostaat traden ook al na één maand op, zich voortzettend tot en met maand 24, met een gemiddelde verlaging van het volume van de transitiezone in de prostaat van 17,8% (van 26,8 ml op uitgangsniveau tot 21,4 ml) in de dutasteride-groep, vergeleken met een gemiddelde toename van 7,9% in de placebogroep (van 26,8 ml tot 27,5 ml) in maand 12. De afname van het prostaatvolume, die werd gezien in de eerste 2 jaren van dubbelblinde behandeling, bleef gehandhaafd in de daaropvolgende twee additionele jaren van openlabel aanvullende onderzoeken. Afname van de prostaatgrootte leidt tot verbetering van de symptomen en tot een afname van het risico op een AUR en BPH-gerelateerde chirurgie.

**DUTASTERIDE TEVA 0,5 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 17 augustus 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Dutasteride 0,5 mg/dag of placebo werd geëvalueerd bij 4325 mannelijke patiënten met matige tot ernstige symptomen van BPH en die een prostaatvolume ≥ 30 ml en een PSA-waarde tussen 1,5 - 10 ng/ml hadden, in drie 2-jaar durende multicenter, internationale, placebogecontroleerde, dubbelblinde onderzoeken naar de primaire effectiviteit. De studies gingen daarna door met een open-label uitbreiding tot 4 jaar waarbij alle patiënten die in de studie bleven, werden behandeld met dezelfde dutasteride-dosering (0,5 mg). Na 4 jaar was nog 37% van de oorspronkelijke placebo-gerandomiseerde patiënten en nog 40% van de oorspronkelijk dutasteride-gerandomiseerde patiënten in de studie. De meerderheid (71%) van de 2.340 patiënten in deze open-label uitbreiding maakten de twee additionele jaren open-label behandeling af.

De belangrijkste parameters voor de klinische effectiviteit waren de American Urological Association Symptom Index (AUA-SI), de maximale urinestroom (Q_{max}) en de incidentie van acute urineretentie en van BPH-gerelateerde chirurgie.

De AUA-SI is een uit zeven onderdelen bestaande vragenlijst over BPH-gerelateerde symptomen met een maximumscore van 35. Aan het begin was de gemiddelde score van circa 17. Na zes maanden, één en twee jaar behandeling had de placebogroep een gemiddelde verbetering van respectievelijk 2,5, 2,5 en 2,3 punten, terwijl de dutasteride-groep een verbetering toonde van respectievelijk 3,2, 3,8 en 4,5 punten. De verschillen tussen de groepen waren statistisch significant. De verbetering in de AUA-SI, die werd gezien in de eerste twee jaren van de dubbelblinde behandeling, werd gehandhaafd in de daaropvolgende 2-jaar durende additionele open-label aanvullende onderzoeken.

Q_{max} (maximale urinestroom)

De gemiddelde uitgangswaarde van de Q_{max} bij aanvang van de onderzoeken was ongeveer 10 ml/sec (normale $Q_{max} \geq 15$ ml/sec). Na één en twee jaar behandeling was de stroom in de placebogroep verbeterd met respectievelijk 0,8 en 0,9 ml/sec en in de dutasteride-groep met respectievelijk 1,7 en 2,0 ml/sec. Het verschil tussen de groepen was statistisch significant vanaf maand 1 tot maand 24. De verhoging in de maximale urinestroom, die werd gezien in de eerste twee jaren van de dubbelblinde behandeling, werd gehandhaafd in de daaropvolgende 2 jaar durende open-label aanvullende onderzoeken.

Acute urineretentie (AUR) en chirurgische interventie

Na twee jaar behandeling was de incidentie van AUR 4,2% in de placebogroep tegenover 1,8% in de dutasteride-groep (57% risicoreductie). Dit verschil is statistisch significant en betekent dat 42 patiënten (95% BI: 30-73) gedurende 2 jaar behandeld moeten worden om één geval van AUR te voorkomen.

De incidentie van BPH-gerelateerde chirurgie na twee jaar was 4,1% in de placebogroep en 2,2% in de dutasteride-groep (48% risicoreductie). Dit verschil is statistisch significant en betekent dat 51 patiënten (95% BI: 33-109) gedurende 2 jaar behandeld moeten worden om één chirurgische interventie te voorkomen.

Haarverdeling

**DUTASTERIDE TEVA 0,5 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 17 augustus 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

Het effect van dutasteride op de haarverdeling is gedurende het fase III programma niet formeel onderzocht, 5-alfa-reductaseremmers kunnen echter haarverlies verminderen en kunnen bij patiënten met een mannelijk haarverliespatroon (mannelijke androgenetische alopecia) haargroei induceren.

Schildklierfunctie

De schildklierfunctie is geëvalueerd in een 1-jaar durende studie bij gezonde mannen. De spiegels van vrij thyroxine waren stabiel gedurende de behandeling met dutasteride, maar de TSH-spiegels waren enigszins verhoogd (met 0,4 MCIE/ml) in vergelijking tot placebo na een jaar behandelen. Daar de TSH-spiegels varieerden, de mediane TSH-waarden (1,4-1,9 MCIE/ml) binnen de normaalwaarden (0,5-5/6 MCIE/ml) bleven, vrije thyroxine spiegels stabiel binnen de normaalwaarden bleven, zowel voor de placebo- als voor de dutasteride-behandeling, werden de veranderingen in TSH echter niet klinisch relevant geacht. In geen enkel klinisch onderzoek is bewijs gevonden, dat dutasteride de schildklierfunctie nadelig beïnvloedt.

Borstneoplasie

In de 2-jaar-durende klinische onderzoeken, met 3.374 patiëntjaren van blootstelling aan dutasteride en in het 2-jaar-durende open-label aanvullend onderzoek (ten tijde van registratie nog niet afgerond), werden 2 gevallen van borstkanker bij mannen gerapporteerd bij met dutasteride-behandelde patiënten en 1 geval bij een patiënt die placebo kreeg. Tijdens de 4-jaar-durende CombAT en REDUCE klinische onderzoeken, met 17.489 patiëntjaren van blootstelling aan dutasteride en 5.027 patiëntjaren van blootstelling aan een combinatie van dutasteride en tamsulosine, werden bij geen van de behandelgroepen gevallen van borstkanker gemeld.

Twee case-controle, epidemiologische onderzoeken, de ene uitgevoerd in een gezondheidsdatabase in de Verenigde Staten (n=339 gevallen van borstkanker en n=6.780 controlegevallen) en de andere in een gezondheidsdatabase in Groot-Brittannië (n=398 gevallen van borstkanker en n=3.930 controlegevallen), lieten geen toename in het risico op het ontwikkelen van borstkanker bij mannen zien met het gebruik van 5-alfa-reductaseremmers (zie rubriek 4.4). Resultaten uit het eerste onderzoek toonden geen positief verband aan met borstkanker bij mannen (relatief risico voor ≥ 1 jaar gebruik voor de diagnose borstkanker vergeleken met < 1 jaar gebruik: 0,70: 95% BI 0,34, 1,45). In het tweede onderzoek was de geschatte odds ratio voor borstkanker geassocieerd met het gebruik van 5-alfa-reductaseremmers in vergelijking met geen gebruik 1,08: 95% BI 0,62, 1,87).

Een causaal verband tussen het voorkomen van borstkanker bij mannen en het langdurig gebruik van dutasteride is niet vastgesteld.

Effect op de mannelijke fertiliteit

De effecten van dutasteride 0,5 mg/dag op de karakteristieke eigenschappen van sperma werden geëvalueerd bij gezonde vrijwilligers in de leeftijd van 18 tot 52 jaar (n=27 dutasteride, n=23 placebo) gedurende 52 weken behandeling en 24 weken follow-up na staken van de behandeling. Na 52 weken was het gemiddelde percentage verlaging ten opzichte van het beginniveau in totaal aantal zaadcellen, volume van het sperma en de beweeglijkheid van het sperma, respectievelijk 23%, 26% en 18% in de dutasteride-groep, na correctie van de veranderingen ten opzichte van het beginniveau in de

**DUTASTERIDE TEVA 0,5 MG
zachte capsules****MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS****Datum : 17 augustus 2021****1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken****Bladzijde : 12**

placebogroep. Spermaconcentratie en spermamorfologie waren niet aangetast. Na 24 weken follow-up bleef het gemiddelde percentage verandering in het aantal zaadcellen in de dutasteride-groep 23% lager dan het beginniveau. Terwijl de gemiddelde waarden van alle parameters op alle tijdstippen binnen de normale waarden bleven en de vooraf gedefinieerde criteria voor een klinisch significante verandering (30%) niet werden bereikt, hadden twee personen in de dutasteride-groep in week 52 een verlaging in het aantal zaadcellen van meer dan 90% ten opzichte van het beginniveau; met gedeeltelijk herstel bij de 24 weken follow-up. De mogelijkheid van afgenomen mannelijke fertiliteit kan niet worden uitgesloten.

Dutasteride als combinatietherapie met alfablokker tamsulosine

Dutasteride 0,5 mg/dag (n = 1.623), tamsulosine 0,4 mg/dag (n = 1.611) of de combinatie van dutasteride 0,5 mg met tamsulosine 0,4 mg (n = 1.610) zijn onderzocht bij mannelijke patiënten met matige tot ernstige symptomen van BPH, die een prostaatvolume ≥ 30 ml en een PSA-waarde tussen 1,5 - 10 ng/ml hadden in een multicenter, internationaal, gerandomiseerd dubbelblind parallelgroep klinisch onderzoek (het CombAT-onderzoek). Ongeveer 53% van de patiënten was eerder behandeld met een 5-alfa-reductaseremmer of een alfablokker. Het primaire effectiviteitseindpunt gedurende de eerste twee jaar van behandeling was verandering in de Internationale Prostaat Symptoom Score (IPSS), een acht vragen bevattende lijst gebaseerd op de AUA-SI met een aanvullende vraag over kwaliteit van leven. Tot de secundaire effectiviteitseindpunten na twee jaar behoorden de maximale urinestroom (Q_{max}) en het prostaatvolume.

De combinatie bereikte een significant verschil met betrekking tot de IPSS vanaf 3 maanden vergeleken met dutasteride en vanaf 9 maanden vergeleken met tamsulosine. Wat betreft Q_{max} bereikte de combinatie vanaf 6 maanden een significant verschil vergeleken met zowel dutasteride als tamsulosine.

Het primaire effectiviteitseindpunt na vier jaar behandeling was de tijd tot het voor de eerste keer optreden van een AUR of van BPH-gerelateerde chirurgie. Na vier jaar behandeling was het risico op een AUR of op BPH-gerelateerde chirurgie statistisch significant verminderd door de combinatietherapie (65,8% risicoreductie, $p < 0,001$ [95% BI 54,7% tot 74,1%]) vergeleken met tamsulosine-monotherapie. De incidentie van AUR of van BPH-gerelateerde chirurgie na 4 jaar was 4,2% voor de combinatietherapie en 11,9% voor tamsulosine ($p < 0,001$). Vergeleken met dutasteride-monotherapie, verminderde de combinatietherapie het risico op AUR- of op BPH-gerelateerde chirurgie met 19,6% ($p = 0,18$ [95% BI 10,9% tot 41,7%]). De incidentie van AUR of van BPH-gerelateerde chirurgie na 4 jaar was 4,2% voor de combinatietherapie en 5,2% voor dutasteride.

Tot de secundaire effectiviteitseindpunten na 4 jaar behandeling behoorden de tijd tot klinische progressie (gedefinieerd als een samenstelling van: IPSS-verslechtering van ≥ 4 punten, BPH-gerelateerde gebeurtenissen op het gebied van AUR, incontinentie, urineweginfectie [UWI] en renale insufficiëntie), de verandering in de Internationale Prostaat Symptoomscore (IPSS), de maximale urinestroom (Q_{max}) en het prostaatvolume. In de volgende tabel worden de resultaten na 4 jaar behandeling getoond.

Gerenvooiderde versie**DUTASTERIDE TEVA 0,5 MG
zachte capsules****MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS****Datum : 17 augustus 2021****1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken****Bladzijde : 13**

Parameter	Tijdstip	Combinatie	Dutasteride	Tamsulosine
AUR of BPH gerelateerde chirurgie (%)	Incidentie na 48 maanden	4,2	5,2	11,9 ^a
Klinische progressie* (%)	Maand 48	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a
IPSS (eenheden)	[Uitgangsniveau] Maand 48 (verandering ten opzichte van het uitgangsniveau)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^b	[16,4] -3,8 ^a
Q _{max} (ml/sec)	[Uitgangsniveau] Maand 48 (verandering ten opzichte van het uitgangsniveau)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a
Prostaatvolume (ml)	[Uitgangsniveau] Maand 48 (% verandering ten opzichte van het uitgangsniveau)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
Transitiezonevolume in de prostaat (ml) [#]	[Uitgangsniveau] Maand 48 (% verandering ten opzichte van het uitgangsniveau)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
BPH Impact Index (BII) (eenheden)	[Uitgangsniveau] Maand 48 (verandering ten opzichte van het uitgangsniveau)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a
IPSS vraag 8 (BPH-gerelateerde kwaliteit van leven) (eenheden)	[Uitgangsniveau] Maand 48 (verandering ten opzichte van het uitgangsniveau)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

De uitgangswaarden zijn gemiddelde waarden en veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde zijn aangepaste gemiddelde veranderingen.

* Klinische progressie was gedefinieerd als een samenstelling van: IPSS-verslechtering van ≥ 4 punten, BPH-gerelateerde gebeurtenissen op het gebied van AUR, incontinentie, urineweginfectie en renale insufficiëntie.

[#] In geselecteerde centra gemeten (13% van de gerandomiseerde patiënten).

^a De combinatie bereikte significantie ($p < 0,001$) versus tamsulosine na 48 maanden.

**DUTASTERIDE TEVA 0,5 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 17 augustus 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

^b De combinatie bereikte significantie ($p < 0,001$) versus dutasteride na 48 maanden.

Cardiovasculaire bijwerkingen

In een vier jaar durend BPH-onderzoek naar dutasteride in combinatie met tamsulosine bij 4.844 mannen (het CombAT-onderzoek) was de incidentie van de samengestelde aanduiding hartfalen in de combinatiegroep (14/1610, 0,9%) hoger dan in elk van de groepen met monotherapie: dutasteride (4/1623, 0,2%) en tamsulosine (10/1.611, 0,6%).

In een afzonderlijk vier jaar durend onderzoek bij 8.231 mannen van 50 tot 75 jaar, met een van tevoren afgenomen negatief biopt voor prostaatkanker en een PSA-uitgangswaarde tussen 2,5 ng/ml en 10,0 ng/ml bij mannen van 50 tot 60 jaar oud, of tussen 3 ng/ml en 10,0 ng/ml bij mannen ouder dan 60 jaar (het REDUCE-onderzoek), werd een hogere incidentie gezien van de samengestelde aanduiding hartfalen bij personen die 0,5 mg dutasteride eenmaal per dag gebruikten (30/4.105, 0,7%) in vergelijking met personen die placebo gebruikten (16/4.126, 0,4%). Een post-hoc analyse van dit onderzoek liet een hogere incidentie van de samengestelde aanduiding hartfalen zien bij personen die dutasteride samen met een alfablokker gebruikten (12/1.152, 1,0%), in vergelijking tot personen die dutasteride gebruikten zonder alfablokker (18/2.953, 0,6%), placebo en een alfablokker (1/1.399, < 0,1%), of placebo zonder alfablokker (15/2.727, 0,6%), (zie rubriek 4.4).

In een meta-analyse van 12 gerandomiseerde, placebo- of comparator-gecontroleerde klinische onderzoeken ($n=18.802$) waarin de risico's werden beoordeeld op het ontwikkelen van cardiovasculaire bijwerkingen door het gebruik van dutasteride (in vergelijking met de controlegroepen) werd geen consistente, statistisch significante toename gezien van het risico op hartfalen (RR 1,05; 95% BI 0,71, 1,57), acuut myocardinfarct (RR 1,00; 95% BI 0,77, 1,30) of beroerte (RR 1,20; 95% BI 0,88; 1,64).

Prostaatkanker en hooggradige tumoren

Bij een vier jaar durende vergelijking van placebo en dutasteride bij 8231 mannen van 50 tot 75 jaar, met een van tevoren afgenomen negatief biopt voor prostaatkanker en een PSA-uitgangswaarde tussen 2,5 ng/ml en 10,0 ng/ml bij mannen van 50 tot 60 jaar, of tussen 3 ng/ml en 10,0 ng/ml bij mannen ouder dan 60 jaar (het REDUCE-onderzoek), was van 6.706 personen een naaldbiopt van de prostaat (primair door het protocol opgelegd) beschikbaar voor analyse om Gleason Scores te bepalen. De diagnose prostaatkanker werd bij 1.517 patiënten vastgesteld in dit onderzoek. De meerderheid van de gevallen van prostaatkanker die middels biopoten detecteerbaar was in beide behandelgroepen, werd gediagnosticeerd als laaggradig (Gleason 5-6, 70%).

Er was een hogere incidentie van Gleason 8-10 prostaatkanker in de dutasteride-groep ($n=29$, 0,9%) in vergelijking tot de placebogroep ($n=19$, 0,6%) ($p=0,15$). In de jaren 1-2 was het aantal personen met Gleason 8-10 kanker vergelijkbaar in de dutasteride-groep ($n=17$, 0,5%) en de placebogroep ($n=18$, 0,5%). In de jaren 3-4 werd meer Gleason 8-10 kanker gediagnosticeerd in de dutasteride-groep ($n=12$, 0,5%) in vergelijking met de placebogroep ($n=1$, <0,1%) ($p=0,0035$). Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van dutasteride na 4 jaar bij mannen met een risico op prostaatkanker. Het percentage personen gediagnosticeerd met Gleason 8-10 kanker kwam overeen bij beide onderzoeksperiodes (jaren 1-2 en jaren 3-4) in de dutasteride-groep (0,5% in elke tijdsperiode), terwijl in de placebogroep

Gerenvooider versie

DUTASTERIDE TEVA 0,5 MG zachte capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 17 augustus 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

het percentage personen gediagnosticeerd met Gleason 8-10 kanker lager was gedurende de jaren 3-4 dan in de jaren 1-2 (respectievelijk <0,1% versus 0,5%) (zie rubriek 4.4). Er was geen verschil in de incidentie van Gleason 7-10 kanker ($p=0,81$).

Het aanvullende twee jaar durende follow-up onderzoek van de REDUCE-studie toonde geen nieuwe gevallen aan van Gleason 8-10 prostaatkankers.

In een vier jaar durend BPH-onderzoek (CombAT) waarbij geen protocolverplichting bestond voor het nemen van een biopsie en alle diagnoses van prostaatkanker gebaseerd waren op biopsies die met reden waren genomen, waren de aantallen Gleason 8-10 kanker 0,5% ($n=8$) voor dutasteride, 0,7% ($n=11$) voor tamsulosine en 0,3% ($n=5$) voor de combinatietherapie.

Vier verschillende epidemiologische, op populatie-gebaseerde onderzoeken (waarvan er twee waren gebaseerd op een totale populatie van 174.895 personen, één op een populatie van 13.892 personen en één op een populatie van 38.058 personen) toonden aan dat het gebruik van 5-alfa-reductaseremmers niet in verband wordt gebracht met het voorkomen van hooggradige prostaatkanker, noch met prostaatkankermortaliteit, of totale mortaliteit.

Het verband tussen dutasteride en hooggradige prostaatkanker is niet duidelijk.

Effecten op de seksuele functie

De effecten van dutasteride-tamsulosine vaste dosiscombinatie op de seksuele functie zijn beoordeeld in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij seksueel actieve mannen met BPH ($n=243$ dutasteride-tamsulosine combinatie, $n=246$ placebo). Een statistisch significant ($p<0,001$) grotere afname (verslechtering) in de Men's Sexual Health Questionnaire (MSHQ) score werd na 12 maanden waargenomen in de combinatiegroep. Deze afname was voornamelijk gerelateerd aan een verslechtering van het ejaculatie domein en de algehele tevredenheidsdomeinen, meer dan aan de erectiedomeinen. Deze effecten hadden bij de deelnemers aan dit onderzoek geen invloed op de perceptie van de combinatiebehandeling; deze werd gedurende de studieduur beoordeeld met een statistisch significant hogere tevredenheid in vergelijking met placebo ($p<0,05$). In dit onderzoek traden de seksuele bijwerkingen op tijdens de behandelperiode van 12 maanden en ongeveer de helft hiervan verdween binnen 6 maanden na het stoppen van de behandeling.

Van dutasteride-tamsulosine combinatiebehandeling en dutasteride monotherapie is bekend dat ze seksuele functiebijwerkingen veroorzaken (zie rubriek 4.8).

Zoals waargenomen in andere klinische onderzoeken waaronder CombAT en REDUCE neemt de incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan de seksuele functie af in de tijd bij voortgezette behandeling.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Gerenvooiderde versie

DUTASTERIDE TEVA 0,5 MG zachte capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 17 augustus 2021

Bladzijde : 16

Na orale toediening van een enkelvoudige dosering van 0,5 mg dutasteride, is de tijd tot piekconcentraties dutasteride in het serum 1 tot 3 uur. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 60%. De biologische beschikbaarheid van dutasteride wordt niet door voedsel beïnvloed.

Distributie

Dutasteride heeft een groot verdelingsvolume (300 tot 500 l) en heeft een hoge plasma-eiwitbinding (>99,5%). Na dagelijkse dosering bereiken de concentraties dutasteride in het serum na 1 maand 65% van de steady-state concentratie en na 3 maanden circa 90%.

Steady-state serumconcentraties (C_{ss}) van circa 40 ng/ml worden bereikt na 6 maanden bij een dosering van 0,5 mg eenmaal daags. De dutasteride-verdeling van serum naar sperma was gemiddeld 11,5%.

Biotransformatie

In vivo wordt dutasteride uitgebreid gemetaboliseerd. *In vitro* wordt dutasteride gemetaboliseerd door cytochroom-P450 3A4 en 3A5 tot drie gemonohydroxyleerde metabolieten en één gedihydroxyleerde metaboliet.

Na orale dosering van dutasteride 0,5 mg/dag tot steady-state, wordt 1,0% tot 15,4% (gemiddeld 5,4%) van de toegediende dosering als onveranderd dutasteride uitgescheiden in de feces. De rest wordt in de feces uitgescheiden als 4 hoofdmethylmetabolieten, die 39%, 21%, 7% en 7% van het geneesmiddelgerelateerde materiaal bevatten en 6 secundaire metabolieten (elk minder dan 5%). In humane urine worden alleen sporen van onveranderd dutasteride gedetecteerd (minder dan 0,1% van de dosering).

Eliminatie

De eliminatie van dutasteride is dosisafhankelijk en het proces lijkt beschreven te worden door twee parallele eliminatiewegen, waarvan het ene verzadigbaar is bij klinisch relevante concentraties en het andere niet verzadigbaar is.

Bij lage serumconcentraties (minder dan 3 ng/ml), wordt dutasteride snel geklaard door zowel de concentratieafhankelijke als de concentratieonafhankelijke eliminatieroute. Enkelvoudige doseringen van 5 mg of minder lieten bewijs zien van een snelle klaring en een korte halfwaardetijd van 3 tot 9 dagen.

Bij therapeutische concentraties, na herhaalde dosering van 0,5 mg/dag, is de langzamere, lineaire eliminatieroute dominant en is de halfwaardetijd ongeveer 3-5 weken.

Ouderen

De farmacokinetiek van dutasteride werd geëvalueerd bij 36 gezonde mannen van 24 – 87 jaar na toediening van een eenmalige dosering van 5 mg dutasteride. Er werd geen belangrijke leeftijdsinvloed gezien op de blootstelling aan dutasteride, maar de halfwaardetijd was korter bij mannen onder de 50. De halfwaardetijd was niet statistisch verschillend wanneer men 50-69 jarigen vergeleek met de groep

DUTASTERIDE TEVA 0,5 MG zachte capsules			
MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS		Datum	: 17 augustus 2021
1.3.1	: Samenvatting van de productkenmerken	Bladzijde	: 17

van 70 jaar en ouder.

Nierinsufficiëntie

Het effect van een verminderde nierfunctie op de farmacokinetiek van dutasteride is niet onderzocht. Minder dan 0,1% van een steady-state dosering van 0,5 mg dutasteride wordt echter teruggevonden in humane urine, dus wordt geen klinisch significante stijging van de dutasteride-plasmaconcentraties verwacht bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Het effect op de farmacokinetiek van dutasteride bij verminderde leverfunctie is niet onderzocht (zie rubriek 4.3). Omdat dutasteride hoofdzakelijk geëlimineerd wordt door metabolisme, kunnen de plasma-dutasteridespiegels bij deze patiënten verhoogd zijn en kan de halfwaardetijd van dutasteride verlengd zijn (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Actuele onderzoeken naar de algehele toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniciteit lieten geen enkel noemenswaardig risico voor de mens zien.

Reproductietoxiciteitsstudies bij mannelijke ratten toonden een afgenomen gewicht van de prostaat en de zaadblaasjes, een afgenomen secretie uit de bijbehorende genitale klieren en een vermindering van de fertiliteitsindicatoren (veroorzaakt door het farmacologische effect van dutasteride). De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Net als bij andere 5-alfa-reductaseremmers, werd feminisatie van mannelijke foetussen van ratten en konijnen gezien wanneer dutasteride tijdens de dracht werd toegediend. Dutasteride is gevonden in het bloed van vrouwelijke ratten na het paren met mannetjes, die waren behandeld met dutasteride. Indien dutasteride aan primaten tijdens de dracht werd toegediend, werd geen feminisatie van mannelijke foetussen gezien bij bloedspiegels die ruim hoger waren dan die welke via menselijk sperma zouden kunnen optreden. Het is onwaarschijnlijk dat een mannelijke foetus nadelig wordt beïnvloed na overdracht van dutasteride via het sperma.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud:

Butylhydroxytolueen (E321)

Glycerol-monocaprylocapraat.

Capsulewand:

Gelatine (160 Bloom)

Gerenvooiderde versie

**DUTASTERIDE TEVA 0,5 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 17 augustus 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 18

Glycerol (E422)
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172).

Andere ingrediënten:
Triglyceriden, middellange-keten
Gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Ondoorzichtige PVC/PVDC - Aluminium blisterverpakkingen met 10, 28, 30, 50, 60, 90 en 100 zachte capsules.

10 (blisterverpakkingen à 2 x 5 capsules, 1 x 10 capsules) / doos
28 (blisterverpakkingen à 2 x 14 capsules, 4 x 7 capsules, 7 x 4 capsules) / doos
30 (blisterverpakkingen à 3 x 10 capsules, 6 x 5 capsules) / doos
50 (blisterverpakkingen à 5 x 10 capsules, 10 x 5 capsules) / doos
60 (blisterverpakkingen à 6 x 10 capsules, 12 x 5 capsules) / doos
90 (blisterverpakkingen à 9 x 10 capsules, 18 x 5 capsules) / doos
100 (blisterverpakkingen à 10 x 10 capsules, 5 x 20 capsules) / doos

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dutasteride wordt door de huid geabsorbeerd, derhalve moet contact met lekkende capsules worden vermeden. Indien er contact is geweest met lekkende capsules, moet het contactgebied meteen worden gewassen met water en zeep (zie rubriek 4.4).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Gerenvooidde versie

**DUTASTERIDE TEVA 0,5 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 17 augustus 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 19

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 113598

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van laatste verlening van de vergunning: 08 oktober 2013
Datum van laatste verlenging: 7 november 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3 t/m 4.5, 4.8, 5.1 en 5.2: 7 oktober 2021

0821.6v.LD