

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dutasteride Strides 0,5 mg zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zachte capsule bevat 0,5 mg dutasteride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsules

Dutasteride Strides zijn gele tot lichtgele, langwerpige, zachte gelatinecapsules met een heldere olieachtige vloeistof die gemarkeerd zijn met 0.5.

Afmetingen: 18,6 mm x 6,7 mm

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 patiëntenpopulaties die in klinisch onderzoek zijn bestudeerd, zie rubriek 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Volwassenen (met inbegrip van ouderen):

De aanbevolen dosering van dutasteride Strides is een capsule (0,5 mg) eenmaal per dag, oraal. Hoewel in een vroeg stadium verbetering kan worden gezien kan het tot 6 maanden duren voordat een respons op de behandeling kan worden bereikt. Dosisaanpassing voor oudere patiënten is niet nodig.

Pediatrische patiënten:

Dutasteride capsules zijn gecontraïndiceerd voor kinderen en jongeren.

Bijzondere populaties

Patiënten met nierfunctiestoornis

Het effect van een verminderde nierfunctie op de farmacokinetiek van Dutasteride is niet onderzocht. Het wordt niet verwacht dat een aanpassing van de dosis nodig is voor patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2).

Patiënten met leverfunctiestoornis

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). Het gebruik van dutasteride is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt en niet gekauwd of geopend worden omdat contact van de inhoud van de capsule kan leiden tot irritatie van de slijmvliezen in de mondkeelholte. De capsules mogen met en zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Dutasteride is gecontra-indiceerd bij:

- Vrouwen en kinderen en jongeren (zie rubriek 4.6).
- Patiënten met overgevoeligheid voor dutasteride, andere 5-alfa-reductaseremmers, soja, pinda of één van de andere hulpstoffen die rubriek 6.1 worden vermeld.
- Patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voordat combinatie therapie wordt voorgeschreven wordt aangeraden om een zorgvuldige afweging te maken van de voor- en nadelen, vanwege een mogelijk verhoogd risico op bijwerkingen (waaronder hartfalen) en om de mogelijke alternatieve behandelingsopties inclusief monotherapie te overwegen (zie rubriek 4.2).

Hartfalen

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) hoger bij patiënten die de combinatie Dutasteride en een alfablokker, primair tamsulosine gebruikten dan bij patiënten die deze combinatie niet gebruikten. In deze twee onderzoeken was de incidentie van hartfalen gering ($\leq 1\%$) en wisselend tussen beide. (zie rubriek 5.1).

Effecten op prostaatspecifiek antigeen (PSA) en prostaatkankerdetectie:

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

De concentratie prostaatspecifiek antigeen (PSA) in het serum is een belangrijk onderdeel bij de detectie van prostaatkanker. Dutasteride veroorzaakt na 6 maanden behandeling een verlaging van de gemiddelde serum-PSA spiegels van ongeveer 50%.

Bij patiënten die dutasteride gebruiken moet na 6 maanden behandeling een nieuw uitgangsniveau voor de PSA-spiegel worden vastgesteld. Het wordt aanbevolen om de PSA-spiegels hierna regelmatig te controleren. Elke bevestigde verhoging ten opzichte van de laatste PSA-waarde bij patiënten die dutasteride gebruiken, kan duiden op een de aanwezigheid van prostaatkanker (in het bijzonder hooggradige kanker) of slechte therapietrouw tijdens de behandeling met 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 het interpreteren van een PSA-waarde van een patiënt die Dutasteride gebruikt, moeten eerder verkregen PSA-waarden ter vergelijking worden gebruikt.

Nadat een nieuw uitgangsniveau is vastgesteld (zie rubriek 5.1) interfereert de behandeling met Dutasteride niet met het gebruik van PSA als hulpmiddel bij de diagnose van prostaatkanker.

De totaal PSA-spiegels in het serum keren binnen 6 maanden na het staken van de behandeling terug naar het uitgangsniveau. De verhouding van vrije tot totale PSA blijft constant, zelfs onder invloed van Dutasteride. Wanneer clinici het percentage vrij PSA nemen als een hulpmiddel bij de detectie van prostaatkanker bij mannen die met Dutasteride behandeld worden, lijkt aanpassing van die waarde niet noodzakelijk.

Prostaatkanker en hooggradige tumoren:

Resultaten van een klinisch onderzoek (het REDUCE-onderzoek) bij mannen met een verhoogd risico op prostaatkanker, lieten een hogere incidentie van Gleason 8-10 prostaatkankers bij met Dutasteride behandelde mannen in vergelijking met placebo. Het verband tussen dutasteride en hooggradige prostaatkanker is niet duidelijk. Mannen die Dutasteride gebruiken moeten regelmatig worden beoordeeld op prostaatkankerrisico, inclusief PSA-bepaling (zie rubriek 5.1)

Lekkende capsules

Dutasteride wordt door de huid opgenomen 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 licht tot matig verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Borstneoplasië

Borstkanker werd gemeld bij mannen die dutasteride gebruikten tijdens klinisch onderzoek (zie rubriek 5.1) en gedurende de post-marketingperiode. Artsen moeten hun patiënten de instructie geven om direct elke verandering in hun borstweefsel zoals knobbels of tepeluitvloed te melden. Het is momenteel niet duidelijk of er een causaal verband bestaat tussen het voorkomen van borstkanker bij mannen en het langdurig gebruik van dutasteride.

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

Langdurige combinatie van dutasteride met geneesmiddelen die krachtige CYP3A4-remmers zijn (bijv. ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol, ketoconazol oraal toegediend) kan de serumconcentraties van dutasteride verhogen. Sterkere remming van 5-alfa-reductase bij een hogere dosering van dutasteride is niet waarschijnlijk. Een vermindering van de frequentie van doseren kan echter worden overwogen wanneer bijwerkingen optreden. Het dient opgemerkt te worden dat, wanneer sprake is van enzymremming, de lange halfwaardetijd nog verder verlengd kan worden en dat het dan meer dan 6 maanden kan duren voordat een nieuwe steady-state is bereikt bij gelijktijdige therapie.

Toediening van 12g cholestyramine een uur na een 5mg enkele dosis dutasteride 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.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Dutasteride is gecontra-indiceerd voor gebruik door vrouwen.

Vruchtbaarheid

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

Zwangerschap

Net als 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). Kleine hoeveelheden dutasteride werden tevens in het sperma gevonden van personen die 0,5 mg/dag dutasteride gebruiken. 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 aanbevolen dat de patiënt blootstelling van zijn partner aan zijn sperma voorkomt door gebruik van een condoom, wanneer zij zwanger is of zwanger kan zijn.

Voor informatie over preklinische gegevens, zie rubriek 5.3.

Borstvoeding

Het is onbekend of dutasteride wordt uitgescheiden in de moedermelk.

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

Op basis van de farmacodynamische eigenschappen van dutasteride wordt niet verwacht dat behandeling met dutasteride invloed heeft op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

DUTASTERIDE ALS MONOTHERAPIE

Ongeveer 19% van de 2167 patiënten die dutasteride ontvingen tijdens de twee jaar durende fase III placebo-gecontroleerde onderzoeken, kregen een bijwerking in het eerste behandelingsjaar. De meerderheid van de bijwerkingen was licht tot matig en trad op in het voortplantingsstelsel. Het bijwerkingenprofiel bleef onveranderd tijdens de volgende twee jaar in een open-label aanvullend klinisch onderzoek.

De volgende tabel toont de bijwerkingen uit gecontroleerde klinische onderzoeken en postmarketing ervaring. De vermelde bijwerkingen uit klinisch onderzoek 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 jaar van hun

behandeling. De incidentie van de post-marketing bijwerkingen verwijst naar de geschatte meldingsfrequentie en niet zozeer naar de werkelijke incidentie, daarom is de werkelijke incidentie niet bekend.

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen	Bijwerking	Incidentie volgens gegevens klinische onderzoeken	
		Incidentie gedurende jaar 1 van de behandeling (n=2167)	Incidentie gedurende jaar 2 van de behandeling (n=1744)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Impotentie*	6,0%	1,7%
	Veranderd (verminderd) libido*	3,7%	0,6%
	Ejaculatiestoornissen*	1,8%	0,5%
	Borstafwijkingen+	1,3%	1,3%
Immuunsysteemaandoeningen	Allergische reacties, waaronder uitslag, pruritus, urticaria, plaatselijk oedeem en angio-oedeem	Geschatte incidentie op basis van post-marketing data Onbekend	
Psychische stoornissen	Depressieve stemming	Onbekend	
Huid en onderhuidaandoeningen	Alopecia (primair lichaamshaar), hypertrichose	Soms	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Testikel pijn en zwelling	Onbekend	

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

+Inclusief borstgevoeligheid en vergroting van de borst.

DUTASTERIDE ALS COMBINATIETHERAPIE MET ALFABLOKKER TAMSULOSINE

De vierjaarsgegevens van de CombAT studie, waarin monotherapie met dutasteride 0,5 mg(n=1.623) en met tamsulosine 0,4 mg (n=1.611) eenmaal daags werd vergeleken met de combinatie van beide (n=1.610), hebben aangetoond dat de incidentie van alle 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. Grotere incidentie van de bijwerkingen bij de combinatietherapiegroep in jaar een van de behandeling was het gevolg van een grotere incidentie van voortplantingsstelselaandoeningen, met name ejaculatiestoornissen, gemeld 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 vierjaarsbehandeling zijn vermeld in de tabel hieronder:

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Incidentie gedurende behandelingsperiode			
		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	Duizeligheid				
	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	Hartfalen (samengestelde term ^b)				
	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, psychische stoornissen, onderzoeken	Impotentie ^c				
	Combinatie ^a	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Dutasteride	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Tamsulosine	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	Veranderd (verminderd) libido*				
	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%
	Ejaculatiestoornissen ^c				
	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%
Borstafwijkingen ^d					
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%	

^aCombinatie = dutasteride 0,5 mg eenmaal daag plus tamsulosine 0,4 mg eenmaal daags.

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

^cDeze seksuele bijwerkingen zijn in verband gebracht met de behandeling met dutasteride (inclusief monotherapie en de combinatie met tamsulosine). Deze bijwerkingen kunnen voortduren na het beëindigen van de behandeling. De rol van dutasteride in het voortduren van de bijwerkingen is niet bekend.

^dInclusief borstgevoeligheid en vergroting van de borst.

OVERIGE DATA

Het REDUCE-onderzoek liet een hogere incidentie van Gleason 8-10 prostaatkankers zien bij mannen die dutasteride gebruikten in vergelijking met placebo (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Of het effect van dutasteride op de vermindering van het prostaatvolume, danwel onderzoeksgerelateerde factoren, invloed hebben gehad op de resultaten van dit onderzoek, is niet vastgesteld.

Het volgende werd gemeld tijdens klinisch onderzoek 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 klinisch onderzoek met dutasteride bij vrijwilligers zijn gedurende zeven dagen enkelvoudige dagelijkse doseringen dutasteride van maximaal 40 mg/dag (80 keer de therapeutische dosering) toegediend, zonder belangrijke veiligheidsproblemen. In klinisch onderzoek zijn doseringen van 5mg per dag toegediend aan proefpersonen gedurende zes maanden, zonder dat meer bijwerkingen optraden dan die gezien werden bij een therapeutische dosering van 0,5 mg. Er bestaat geen specifiek antidotum voor Dutasteride en daarom dient bij vermoede overdosering zonodig symptomatische en ondersteunende behandeling gegeven te worden.

5. Farmacokinetische eigenschappen

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: testosteron-5-alfa-reductase remmers. ATC code: G04C B02.

Dutasteride verlaagt het niveau van het circulerende dihydrotestosteron (DHT) door het remmen van zowel type I als type II 5-alfa-reductase iso-enzymen, die verantwoordelijk zijn voor de omzetting van testosteron in 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 een tot twee weken (respectievelijk 85% en 90% verlaging).

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

Effecten op het prostaatvolume:

Significante afnamen van het prostaatvolume zijn reeds één maand na het starten van de behandeling waargenomen en die afnamen 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 reeds na één maand op, zich voortzettend tot en met maand 24. De gemiddelde verlaging van het volume van de transitiezone in de prostaat was 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 27,5ml) in maand 12. De afname van het prostaatvolume, die werd gezien in de eerste twee jaren van de dubbelblinde behandeling, bleef gehandhaafd in de daaropvolgende twee additionele jaren in de open-label aanvullende klinische onderzoeken. Afname van het volume van de prostaat leidt tot een verbetering van symptomen en een verminderd risico op chirurgie in verband met acute urineretentie (AUR) en benigne prostaathypertrofie (BPH).

KLINISCHE STUDIE

Tijdens drie multicenter, internationale, placebogecontroleerde, dubbelblinde, twee jaar durende klinische onderzoeken naar de primaire effectiviteit werd 0,5 mg/dag Dutasteride vergeleken met placebo bij 4.325 mannelijke patiënten met matige tot ernstige klachten van BPH, die een prostaatvolume ≥ 30 ml en een PSA-waarde tussen 1,5 - 10 ng/ml hadden. De klinische onderzoeken zijn daarna verlengd tot vier jaar met behulp van een open-label aanvullend onderzoek, waarbij alle patiënten die in de studie bleven werden behandeld met dezelfde dutasteride dosering (0,5 mg). De klinische onderzoeken zijn daarna verlengd tot vier jaar met behulp van een open-label aanvullend onderzoek, waarbij alle patiënten die in de studie bleven werden behandeld met dezelfde dutasteride dosering (0,5 mg). Van de oorspronkelijke placebo-gerandomiseerde patiënten was nog 37% en van de oorspronkelijk dutasteride-gerandomiseerde nog 40% in de studie na vier jaar. De meerderheid (71%) van de 2.340 patiënten in deze open-label aanvullende klinische onderzoeken was na afloop van de twee additionele jaren nog onder behandeling.

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 van de studies hadden de patiënten een 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 vertoonde 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, bleef

gehandhaafd in de daaropvolgende twee additionele jaren in de open-label aanvullende klinische onderzoeken.

Q_{max} (maximale urinestroom):

De gemiddelde uitgangswaarde van de Q_{max} bij aanvang van de klinische onderzoeken was ongeveer 10 ml/sec (normale Q_{max} ≥15 ml/sec). Na één en twee jaar behandeling was de flow 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, bleef gehandhaafd in de daaropvolgende twee additionele jaren in de open-label aanvullende klinische onderzoeken.

Acute urineretentie en operatieve interventie

Na twee jaar behandeling was de incidentie van AUR 4,2% in de placebogroep tegenover 1,8% in de Dutasteride-groep (een risicoreductie van 57%). Dit verschil is statistisch significant en betekent dat 42 patiënten (95% BI: 30-73) gedurende 2 jaar behandeld moeten worden om bij één patiënt het optreden 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 (een risicoreductie van 48%). 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

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

Schildklierfunctie:

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

Borstneoplasië:

In de twee jaar durende klinische onderzoeken, met 3.374 patiëntjaren van blootstelling aan dutasteride, en in het twee jaar open-label aanvullend klinisch onderzoek (dat op het moment van registratie nog niet was afgerond), werden twee gevallen van borstkanker gerapporteerd bij met dutasteride behandelde patiënten en een 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 enkele behandelgroep gevallen van borstkanker gemeld.

Het is momenteel niet duidelijk of er een causaal verband bestaat tussen het voorkomen van borstkanker bij mannen en het langdurig gebruik van dutasteride.

Effecten op de mannelijke fertiliteit

De effecten van dutasteride 0,5 mg/dag op de karakteristieke eigenschappen van het sperma werden bij gezonde vrijwilligers in de leeftijd van 18 tot 52 jaar onderzocht (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 de beginwaarde van het aantal zaadcellen, het volume van het sperma en de beweeglijkheid van de zaadcellen in de dutasteridegroep, respectievelijk 23%, 26% en 18%, na correctie van de veranderingen ten opzichte van de beginwaarde in de placebogroep. De spermac concentratie en spermamorfolgie werden niet beïnvloed. Na 24 weken follow-up, bleef het gemiddelde percentage verandering in het aantal zaadcellen in de dutasteride groep 23% lager dan de beginwaarde. 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 gehaald, hadden twee vrijwilligers in de dutasteride groep in week 52 een verlaging in het aantal zaadcellen van meer dan 90% ten opzicht van de beginwaarde; dit herstelde gedeeltelijk bij de 24 weken follow-up. De mogelijkheid op een afgenomen mannelijke fertiliteit kan niet worden uitgesloten.

DUTASTERIDE ALS COMBINATIETHERAPIE MET ALFABLOKKER TAMSULOSINE

Dutasteride 0,5 mg/dag (n = 1.623), tamsulosin 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 (Qmax) en het prostaatvolume. De combinatie was met betrekking tot de IPSS significant verschillend van dutasteride (vanaf 3 maanden) en van tamsulosine (vanaf 9 maanden). Wat betreft Qmax 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). Vergelijken 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 samengesteld eindpunt van IPSS-verslechtering van ≥ 4 punten met BPH-gerelateerde gebeurtenissen zoals 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:

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

De baselinewaarden zijn gemiddelde waarden en veranderingen vanaf de baseline zijn aangepaste gemiddelde waarden. * klinische [progressie werd gedefinieerd als een samenstelling van: IPSS-verslechtering van ≥ 4 punten en van BPH-gerelateerde gebeurtenissen op het gebied van AUR, incontinentie, urineweginfectie en renale insufficiëntie

#in geselecteerde centra gemeten (13% van gerandomiseerde patiënten)

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

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

HARTFALEN:

In een vier jaar durend BPH-onderzoek met dutasteride in combinatie met tamosolusine bij 4.844 mannen (het CombAT-onderzoek) was de incidentie van de samengestelde aanduiding hartfalen in de combinatiegroep (14/1.610, 0,9%) hoger dan in elk van de groepen met monotherapie Dutasteride, (4/1623, 0,2%) en tamsulosine, (10/1611, 0,6%).

In een afzonderlijk vier jaar durend onderzoek bij 8.231 mannen in de leeftijd 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 met personen die respectievelijk Dutasteride zonder alfablokker (18/2.953, 0,6%), placebo en een alfablokker (1/1.399, < 0,1%), of placebo zonder alfablokker gebruikten (15/2.727, 0,6%) (zie rubriek 4.4).

PROSTAATKANKER EN HOOGGRADIGE TUMOREN:

In een vergelijking van vier jaar placebo of Dutasteride bij 8.231 mannen in de leeftijd 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), 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 biopten detecteerbaar was in beide behandelgroepen, werd gediagnosticeerd als laaggradig (Gleason 5-6, 70%).

Er was een hogere incidentie van Gleason 8-10 prostaatkankers bij de Dutasteride-groep (n=29, 0,9%) in vergelijking met de placebogroep (n=19, 0,6%) (p=0,15). In de jaren 1-2 was het aantal personen met Gleason 8-10 kankers vergelijkbaar in de Dutasteride-groep (n=17, 0,5%) en de placebogroep (n=18, 0,5%). In de jaren 3-4 werden meer Gleason 8-10 kankers gediagnosticeerd in de Dutasteride-groep (n=12, 0,5%) in vergelijking met de placebogroep (n=1, <0,1%) (p=0,0035). Bij mannen met een risico op prostaatkanker zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Dutasteride na 4 jaar. Het percentage personen dat met Gleason 8-10 kanker werd gediagnosticeerd 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 het percentage personen dat gediagnosticeerd werden met Gleason 8-10 kankers lager was in 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).

In een vier jaar durend BPH-onderzoek (CombAT) waarbij geen protocolverplichting bestond voor het nemen van een biopt en alle diagnoses van prostaatkanker gebaseerd waren op biopten 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.

Het verband tussen dutasteride en hooggradige prostaatkanker is niet duidelijk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van een enkelvoudige dosering van 0,5 mg dutasteride, is de tijd tot piek concentraties 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 dutasterideverdeling van serum naar sperma was gemiddeld 11,5%.

Eliminatie

Dutasteride wordt uitgebreid gemetaboliseerd in vivo. 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 hoofdmetabolieten, die respectievelijk 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).

De eliminatie van dutasteride is dosisafhankelijk en het proces lijkt beschreven te worden door twee parallelle eliminatiewegen, waarvan het ene verzadigbaar is bij klinisch relevante concentraties en het andere niet verzadigbaar. 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, heeft de langzamere, lineaire klaring de overhand en is de halfwaardetijd ongeveer 3-5 weken.

Ouderen

De farmacokinetiek van dutasteride werd geëvalueerd bij 36 gezonde mannen in de leeftijd 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 van 70 jaar en ouder.

Nierfunctiestoornissen

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).

Leverfunctiestoornissen

Het effect op de farmacokinetiek van dutasteride is niet onderzocht bij verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3). Omdat dutasteride hoofdzakelijk door metabolisme geëlimineerd wordt, kunnen de plasma dutasteride-niveaus 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

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

Reproductietoxiciteitsstudies bij mannelijke ratten hebben een afgenomen gewicht van de prostaat en de zaadblaasjes laten zien, alsmede 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 na toediening van dutasteride gedurende de dracht. Dutasteride is gevonden in het bloed van vrouwelijke ratten na het paren met mannetjes, die waren behandeld met dutasteride. Wanneer dutasteride aan primaten werd toegediend tijdens de dracht, werd geen feminisatie van mannelijke foetussen gezien bij bloedspiegels die ruim hoger waren dan via menselijk sperma zou kunnen gebeuren. 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

Inhoud capsule:

Glycerol monocaprylocapraat
Butylhydroxytolueen (E321)

Capsule huls:

Gelatine
Glycerol
Glycine
Citraenzuur, watervrij
Titanium dioxide E171
IJzeroxide geel (E172)

Drukinkt:

Propyleen glycol (E1520)

IJzeroxide rood (E172)

Polyvinyl acetaat ftalaat

Macrogol 400

Ammoniumhydroxide (E527)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ondoorzichtig PVC/PVDC-Aluminium blisterverpakking met 10, 30, 50, 60 en 90 zachte gelatine capsules.

HDPE flesverpakking met polypropyleen sluiting met 30 en 90 zachte gelatinecapsules.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dutasteride wordt door de huid opgenomen, daarom moet contact met lekkende capsules worden vermeden. Bij contact met lekkende capsules moet het contactgebied onmiddellijk met water en zeep worden gewassen (zie rubriek 4.4).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Strides Pharma (Cyprus) Ltd.,
Themistokli Dervi 3, Julia House,
1066 Nicosia
Cyprus

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

RVG 116317

**9. DATUM VANEERSTE VERLENING VANDE VERGUNNING/HERNIEUWING
VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 november 2015

Datum van verlenging van de vergunning: 18 augustus 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 24 augustus 2020