


Dutasteride Aurobindo 0,5 mg, zachte capsules, RVG 119311	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2109 Pag. 1 van 16

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dutasteride Aurobindo 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 capsule.

Ondoorzichtige, matgele, langwerpige, zachte gelatinecapsules van formaat '6' met heldere kleurloze tot lichtgele viskeuze olie. Het formaat is ongeveer 18,4 x 6,40 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 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 (inclusief ouderen):

De aanbevolen dosering van dutasteride bedraagt eenmaal daags één capsule (0,5 mg) oraal.

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 het orofaryngeale slijmvlies. 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. Aanpassing van de dosering bij ouderen is niet nodig.

Nierinsufficiëntie

Het effect van een nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van dutasteride is niet onderzocht. Het wordt niet verwacht dat aanpassing van de dosering nodig is bij patiënten met

Dutasteride Aurobindo 0,5 mg, zachte capsules, RVG 119311	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2109 Pag. 2 van 16

nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Het effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van dutasteride is niet onderzocht; daarom moet voorzichtigheid worden betracht bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie (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).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Dutasteride is gecontra-indiceerd voor gebruik door:

- vrouwen, kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.6).
- patiënten met overgevoeligheid voor dutasteride, andere 5-alfa-reductaseremmers of één van de andere hulpstoffen die in rubriek 6.1 worden vermeld.
- patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voordat combinatietherapie 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 monotherapieën te overwegen (zie rubriek 4.2).


Prostaatanker en hooggradige tumoren

Het REDUCE onderzoek, een 4 jaar durend, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek, onderzocht het effect van dutasteride 0,5 mg per dag op patiënten met een hoog risico op prostaatanker (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 geïncludeerd) 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 dit middel gebruiken regelmatig worden beoordeeld op prostaatanker (zie rubriek 5.1).

Prostaatspecifiek antigeen (PSA)

De concentratie van het prostaatspecifiek antigeen (PSA) in het serum is een belangrijk onderdeel bij de detectie van prostaatanker. 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 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 laagste PSA-waarde bij patiënten die dutasteride gebruiken, kan duiden op de aanwezigheid van prostaatanker 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-reductaseremmer gebruiken (zie rubriek 5.1). Bij het interpreteren van een PSA-waarde van een patiënt die dutasteride gebruikt, moeten eerder verkregen

Dutasteride Aurobindo 0,5 mg, zachte capsules, RVG 119311	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2109 Pag. 3 van 16

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 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. Wanneer klinici het percentage vrij PSA nemen als een hulpmiddel bij de detectie van prostaatkanker bij mannen die met dutasteride behandeld worden, lijkt aanpassing van deze waarde niet noodzakelijk.

Rectaal toucher en ander klinisch onderzoek naar prostaatkanker moet bij patiënten worden uitgevoerd voordat de behandeling met dit middel 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 dit middel 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).

Borstneoplasmie

Mannelijke borstkanker werd in zeldzame gevallen gemeld bij mannen die in klinische onderzoeken en tijdens de postmarketing periode 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.

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 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 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 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. Wel waren in een farmacokinetische populatiestudie de

Dutasteride Aurobindo 0,5 mg, zachte capsules, RVG 119311	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2109 Pag. 4 van 16

serumconcentraties dutasteride gemiddeld 1,6 tot 1,8 maal hoger bij een klein aantal patiënten dat gelijktijdig werd behandeld respectievelijk met verapamil of diltiazem (matige CYP3A4- en P-glycoproteïne-remmers), dan bij andere patiënten.

Langdurige combinatie van dutasteride met geneesmiddelen die krachtige CYP3A4-remmers zijn (bijvoorbeeld ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol en oraal toegediend ketoconazol) kan de serumconcentratie van dutasteride verhogen. Sterkere remming van 5-alfa-reductase bij een hogere blootstelling aan 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 zes maanden kan duren voordat een nieuwe steady-state is bereikt bij gelijktijdige therapie.

Toediening van 12 g colestyramine een uur na de toediening van een enkelvoudige dosering van 5 mg 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 onderzoek (n=24) van twee weken bij gezonde mannen had dutasteride (dagelijks 0,5 mg) 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 Aurobindo is gecontra-indiceerd voor gebruik door vrouwen.

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 zijn 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 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 niet bekend of dutasteride in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Vruchtbaarheid

Er is melding gemaakt van het feit dat dutasteride de kenmerken van het

Dutasteride Aurobindo 0,5 mg, zachte capsules, RVG 119311	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2109 Pag. 5 van 16

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

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 AUROBINDO ALS MONOTHERAPIE

Ongeveer 19% van de 2167 patiënten, die dutasteride ontvingen tijdens de twee jaar durende fase III placebo-gecontroleerde klinische 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 erop volgende twee jaar in open-label aanvullende klinische onderzoeken.

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. Bijwerkingen uit de post-marketing ervaringen zijn bepaald aan de hand van spontane post-marketing meldingen, daarom is de werkelijke incidentie niet bekend:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Zeer 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=2167)	Incidentie gedurende jaar 2 van de behandeling (n=1744)
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%
Immuunsysteem-aandoeningen	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	Alopecia (voornamelijk	Soms	

Dutasteride Aurobindo 0,5 mg, zachte capsules, RVG 119311	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2109 Pag. 6 van 16

onderhuidaandoeningen	verlies van lichaamsbehaarung), hypertrichose	
Voorplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Testiculaire pijn en zwelling	Niet bekend

* 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 spermavolume verlaagd


+ Inclusief borstgevoeligheid en vergroting van de borst

DUTASTERIDE AUROBINDO ALS COMBINATIETHERAPIE MET ALFABLOKKER TAMSULOSINE

De gegevens van de vier jaar durende CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin) studie, waarin monotherapie met dutasteride 0,5 mg (n=1623) en met tamsulosine 0,4 mg (n=1611) eenmaal daags werd vergeleken met de combinatie van beide (n=1610), 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. De grotere incidentie van de bijwerkingen bij de combinatietherapiegroep in jaar één van de behandeling was het gevolg van een grotere incidentie van voortplantingsstelselaandoeningen, met name ejaculatiestoornissen, waargenomen in deze groep.

De volgende 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:

Orgaansysteem	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	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,	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 ^c				
	Combinatie ^a	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Dutasteride	3,8%	1,0%	0,2%	0%

Dutasteride Aurobindo 0,5 mg, zachte capsules, RVG 119311	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2109 Pag. 7 van 16

	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%
	Borstaandoeningen ^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%

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

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

^c 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.

^d Inclusief borstgevoeligheid en vergroting van de borst

[^] Inclusief spermavolume verlaagd

ANDERE GEGEVENS

Het REDUCE-onderzoek liet een hogere incidentie van Gleason 8-10 prostaatkanker 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, of 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 Aurobindo 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 5 mg 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 zo nodig symptomatische en ondersteunende behandeling gegeven te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: testosteron-5-alfa-reductaseremmers, ATC-code: G04C B02.

Dutasteride Aurobindo 0,5 mg, zachte capsules, RVG 119311	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2109 Pag. 8 van 16

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%.

Effect 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 27,5 ml) 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 de prostaatkroon leidt tot vermindering van de klachten en tot vermindering van het risico op AUR en op aan BPH-gerelateerde chirurgie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Tijdens drie multicenter, internationale, placebogecontroleerde, dubbelblinde, twee jaar durende klinische onderzoeken naar de primaire werkzaamheid werd 0,5 mg/dag dutasteride vergeleken met placebo bij 4325 mannelijke patiënten met matige tot ernstige klachten van BPH, die een prostaatvolume ≥ 30 ml en een PSA-waarde tussen 1,5 - 10 nanogram/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). 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 2340 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 werkzaamheid 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 beide groepen waren

Dutasteride Aurobindo 0,5 mg, zachte capsules, RVG 119311	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2109 Pag. 9 van 16

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 (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 (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 androgenetische 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 thyroxine spiegels stabiel en binnen de normaalwaarden bleven, zowel voor de placebo- als voor de dutasteridebehandeling, 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 3374 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 bij mannen 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 17489 patiëntjaren van blootstelling aan dutasteride en 5027 patiëntjaren van blootstelling aan een combinatie van dutasteride en tamsulosine, werden bij geen enkele behandelgroep 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

Dutasteride Aurobindo 0,5 mg, zachte capsules, RVG 119311	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2109 Pag. 10 van 16

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.

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 dutasteride-groep, respectievelijk 23%, 26% en 18%, na correctie van de veranderingen ten opzichte van de beginwaarde in de placebogroep. De concentratie en de morfologie van de zaadcellen waren 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 opzichte van de beginwaarde; dit was gedeeltelijk hersteld bij de 24 weken follow-up. De mogelijkheid op een afgenomen mannelijke fertiliteit kan niet worden uitgesloten.


DUTASTERIDE ALS COMBINATIETHERAPIE MET DE ALFABLOKKER TAMSULOSINE

Dutasteride 0,5 mg/dag (n = 1623), tamsulosine 0,4 mg/dag (n = 1611) 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 van ≥ 30 ml en een PSA-waarde tussen 1,5 - 10 nanogram/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 was met betrekking tot de IPSS significant verschillend van dutasteride (vanaf 3 maanden) en van tamsulosine (vanaf 9 maanden). 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 AUR of van BPH-gerelateerde chirurgie. Na vier jaar behandeling was het risico op 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.

Dutasteride Aurobindo 0,5 mg, zachte capsules, RVG 119311	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2109 Pag. 11 van 16

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	11,9 ^a
Klinische progressie* (%)	Maand 48	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a
IPSS (eenheden)	[Uitgangswaarde] Maand 48 (verandering vanaf de uitgangswaarde)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^b	[16,4] -3,8 ^a
Q_{max} (ml/sec)	[Uitgangswaarde] Maand 48 (verandering vanaf de uitgangswaarde)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a
Prostaatvolume (ml)	[Uitgangswaarde] Maand 48 (% verandering vanaf de uitgangswaarde)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
Transitiezonevolume in de prostaat (ml) [#]	[Uitgangswaarde] Maand 48 (% verandering vanaf de uitgangswaarde)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
BPH Impact Index (BII) (eenheden)	[Uitgangswaarde] Maand 48 (verandering vanaf de uitgangswaarde)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a
IPSS vraag 8 (BPH-gerelateerde kwaliteit van leven) (eenheden)	[Uitgangswaarde] Maand 48 (verandering vanaf de uitgangswaarde)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

De uitgangswaarden zijn gemiddelde waarden en veranderingen vanaf de uitgangswaarde zijn aangepaste gemiddelde waarden.

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

[#] In geselecteerde centra gemeten (13% van de 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

Cardiovasculaire bijwerkingen

In een vier jaar durend BPH-onderzoek met dutasteride in combinatie met tamsulosine bij 4844 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 (10/1611, 0,6%).

In een afzonderlijk vier jaar durend onderzoek bij 8231 mannen in de leeftijd van 50 tot 75 jaar, met een van te voren afgenomen negatief biopt voor prostaatkanker en een PSA-uitgangswaarde tussen 2,5 nanogram/ml en 10,0 nanogram/ml bij mannen van 50 tot 60 jaar oud, of tussen 3 nanogram/ml en

Dutasteride Aurobindo 0,5 mg, zachte capsules, RVG 119311	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2109 Pag. 12 van 16

10,0 nanogram/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 (30/4105, 0,7%) in vergelijking met personen die placebo gebruikten (16/4126, 0,4%). Een post-hoc analyse van dit onderzoek liet een hogere incidentie van de samengestelde aanduiding hartfalen zien bij personen die dutasteride gelijktijdig met een alfablokker gebruikten (12/1152, 1,0%), in vergelijking met personen die dutasteride zonder alfablokker (18/2953, 0,6%), placebo en een alfablokker (1/1399, < 0,1%), of placebo zonder alfablokker gebruikten (15/2727, 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 Avodart (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 myocardiinfarct (RR 1,00; 95% BI 0,77, 1,30) of beroerte (RR 1,20; 95% BI 0,88; 1,64).

Prostaatkanker en hooggradige tumoren


In een vergelijking van vier jaar placebo of dutasteride bij 8231 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 nanogram/ml en 10,0 nanogram/ml bij mannen van 50 tot 60 jaar oud, of tussen 3 nanogram/ml en 10,0 nanogram/ml bij mannen ouder dan 60 jaar (het REDUCE-onderzoek), was van 6706 personen gegevens van een naaldbiopt van de prostaat (primair door het protocol opgelegd) beschikbaar voor analyse om Gleason Scores te bepalen. De diagnose prostaatkanker werd bij 1517 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 prostaatkanker 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 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). 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 werd met Gleason 8-10 kanker 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).

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 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.

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

Dutasteride Aurobindo 0,5 mg, zachte capsules, RVG 119311	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2109 Pag. 13 van 16

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, placebo-gecontroleerd 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

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 nanogram/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%.

Biotransformatie 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 hoofdmoleculen, 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).

Dutasteride Aurobindo 0,5 mg, zachte capsules, RVG 119311	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2109 Pag. 14 van 16

Eliminatie

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 is.

Bij lage serumconcentraties (minder dan 3 nanogram/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 eliminatie 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 jaar. De halfwaardetijd was niet statistisch verschillend wanneer men 50-69 jarigen vergeleek met de groep van 70 jaar en ouder.

Nierinsufficiëntie

Het effect van een nierinsufficiëntie op de farmacokinetische eigenschappen 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 nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie


Het effect op de farmacokinetiek van dutasteride is niet onderzocht bij leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3). Omdat dutasteride hoofdzakelijk door metabolisme geëlimineerd wordt, kunnen de plasmaniveaus van dutasteride 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 specifiek 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.

Dutasteride Aurobindo 0,5 mg, zachte capsules, RVG 119311	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2109 Pag. 15 van 16

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud:

Glycerol Monocaprylocapraat (Type I)

Butylhydroxytolueen (E321)

Capsulewand:

Gelatine (Gelatine 160 Bloom)

Glycerol

Titaandioxide (E171)

Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dutasteride Aurobindo capsules zijn verkrijgbaar in een opaak wit PVC/PVDC/aluminiumfolie blister en witte ondoorzichtige HDPE-flesverpakking met polypropyleen sluiting.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakkingen: 10, 30, 50, 60 en 90 zachte capsules

HDPE-verpakkingen: 500 zachte capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.


6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Omdat dutasteride door de huid wordt opgenomen, moet contact met lekkende capsules worden vermeden. Indien u in contact bent gekomen met lekkende capsules, dan moet het contactgebied meteen 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

Aurobindo Pharma B.V.

Dutasteride Aurobindo 0,5 mg, zachte capsules, RVG 119311	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2109 Pag. 16 van 16

Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 119311 - Dutasteride Aurobindo 0,5 mg, zachte capsules

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 mei 2017
Datum van laatste verlenging: 30 maart 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 22 september 2021.