

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dutasteride/Tamsulosine HCl 0,5 mg/0,4 mg Focus, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 0,5 mg dutasteride en 0,4 mg tamsulosinehydrochloride (overeenkomend met 0,367 mg tamsulosine).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke capsule bevat sporen van lecithine (kan soja-olie bevatten) en propyleen glycol.

Elke capsule van dit geneesmiddel bevat 299.46 mg propyleenglycol, wat overeen komt met 4.27 mg/kg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules

Dutasteride/Tamsulosine HCl 0,5 mg/0,4 mg Focus zijn langwerpige, harde capsules N° 0EL, met een bruine body en een beige cap, bedrukt met C001 in zwarte inkt.

Elke harde capsule bevat een zachte gelatine capsule met dutasteride en tamsulosine pellets met gereguleerde afgifte.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling is geïndiceerd bij patiënten wiens aandoening al onder controle is met gelijktijdig toegediend Tamsulosine en Dutasteride op gelijk niveau om de matige tot ernstige symptomen van benigne prostaathyperplasie (BPH) adequaat onder controle te houden.

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

Volwassenen (inclusief ouderen):

De aanbevolen dosering van Dutasteride/Tamsulosine HCl 0,5 mg/0,4 mg Focus bedraagt één capsule (0,5 mg/0,4 mg) eenmaal daags.

Dutasteride/Tamsulosine HCl 0,5 mg/0,4 mg Focus wordt gebruikt als een bestaande duale therapie (dutasteride en tamsulosinehydrochloride), teneinde de behandeling te vereenvoudigen.

Speciale populatie

Verminderde nierfunctie

Het effect van een verminderde nierfunctie op de farmacokinetiek van dutasteride is niet onderzocht. Het wordt niet verwacht dat aanpassing van de dosering nodig is bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Verminderde leverfunctie

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). Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie voor tamsulosine. Het gebruik van Dutasteride/Tamsulosine HCl 0,5 mg/0,4 mg Focus is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante indicatie voor het gebruik van Dutasteride/Tamsulosine HCl 0,5 mg/0,4 mg Focus bij kinderen. De veiligheid en werkzaamheid van dutasteride en tamsulosine bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Patiënten moeten goed geïnstrueerd worden om de capsules ongeveer 30 minuten na dezelfde dagelijkse maaltijd in te nemen. De capsules moeten heel worden doorgeslikt en mogen niet worden gekauwd of geopend, omdat dit de vertraagde afgifte van tamsulosine verstoort.

Contact met de inhoud van de dutasteride zachte capsule binnenin de harde capsule kan leiden tot irritatie van het orofaryngeale slijmvlies.

4.3 Contra-indicaties

Dutasteride/Tamsulosine HCl 0,5 mg/0,4 mg Focus is gecontra-indiceerd voor gebruik door:

- vrouwen, kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.6).
- patiënten met een overgevoeligheid voor dutasteride, andere 5-alfa-reductaseremmers, tamsulosine (inclusief door tamsulosine geïnduceerd angio-oedeem), soja, pinda's of een van de andere hulpstoffen die staan vermeld in rubriek 6.1.
- patiënten met orthostatische hypotensie in het verleden.
- patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Combinatietherapie dient te worden voorgeschreven na zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen vanwege het mogelijk verhoogde risico op bijwerkingen (waaronder hartfalen) en nadat alternatieve behandelopties, waaronder monotherapie, zijn overwogen.

Prostaatkanker 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 prostaatkanker (waaronder mannen van 50 tot 75 jaar oud met PSA-gehaltes van 2,5 tot 10 ng/ml en een negatieve prostaatbiopsie 6 maanden voordat ze in de studie werden geïnccludeerd) 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 geneesmiddel gebruiken regelmatig worden onderzocht op prostaatkanker (zie rubriek 5.1).

Effecten op prostaatspecifiek antigeen (PSA) en detectie van prostaatkanker

Voordat de behandeling met Dutasteride/Tamsulosine HCl 0,5 mg/0,4 mg Focus wordt gestart, moet de patiënt worden onderzocht om de aanwezigheid van andere aandoeningen uit te sluiten, die dezelfde symptomen kunnen veroorzaken als goedaardige prostaatvergroting. Digitaal rectaal onderzoek en, indien nodig, bepaling van prostaatspecifiek antigeen (PSA) moet vóór de behandeling en daarna met regelmatige tussenpozen worden uitgevoerd.

De concentratie van het prostaatspecifiek antigeen (PSA) in het serum is een belangrijk onderdeel bij de detectie van prostaatkanker. Dutasteride/Tamsulosine HCl 0,5 mg/0,4 mg Focus veroorzaakt na zes maanden behandeling een verlaging van de gemiddelde serum-PSA-spiegels van ongeveer 50%.

Bij patiënten die Dutasteride/Tamsulosine HCl 0,5 mg/0,4 mg Focus 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/Tamsulosine HCl 0,5 mg/0,4 mg Focus gebruiken, kan duiden op de aanwezigheid van prostaatkanker (bijzonder hooggradige kanker) of slechte therapietrouw tijdens de behandeling met Dutasteride/Tamsulosine HCl 0,5 mg/0,4 mg Focus 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, interfereert de behandeling met Dutasteride/Tamsulosine HCl 0,5 mg/0,4 mg Focus niet met het gebruik van PSA als hulpmiddel bij de diagnose van prostaatkanker (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/Tamsulosine HCl 0,5 mg/0,4 mg Focus. Wanneer klinici het percentage vrij PSA nemen als een hulpmiddel bij de detectie van prostaatkanker bij mannen die met Dutasteride/Tamsulosine HCl 0,5 mg/0,4 mg Focus behandeld worden, lijkt aanpassing van deze waarde niet noodzakelijk.

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) 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).

Borstneoplasië

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.

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.

Verminderde leverfunctie

Dutasteride/Tamsulosine HCl 0,5 mg/0,4 mg Focus is niet onderzocht bij patiënten met een leveraandoening. Voorzichtigheid moet worden betracht bij toediening van Dutasteride/Tamsulosine HCl 0,5 mg/0,4 mg Focus aan patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Verminderde nierfunctie

De behandeling van patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 10 ml/min) moet met voorzichtigheid gebeuren, aangezien deze patiënten niet zijn onderzocht.

Hypotensie

Evenals dat met andere alfa₁-adrenoceptorantagonisten het geval is, kan een verlaging van de bloeddruk optreden door de behandeling met tamsulosine. Als gevolg hiervan kan in zeldzame gevallen een syncope optreden. Bij de eerste tekenen van orthostatische hypotensie (duizeligheid, zwakheid) moet de patiënt gaan zitten of liggen totdat de symptomen zijn verdwenen.

Intra-operatief Floppy Iris Syndroom

Het Intra-operatieve Floppy Iris Syndroom (IFIS, een variant van het kleine-pupilsyndroom) is waargenomen gedurende cataractchirurgie bij sommige patiënten die eerder met tamsulosine werden behandeld. IFIS kan het risico op oogcomplicaties verhogen tijdens en na de operatie.

Het starten van de therapie met tamsulosine bij patiënten, bij wie een cataractoperatie is gepland, wordt daarom niet aanbevolen. Gedurende de preoperatieve beoordeling moeten chirurgen die een cataractoperatie verrichten en oogheekkundige teams er rekening mee houden of patiënten, bij wie een cataractoperatie gepland is, behandeld worden of behandeld zijn geweest met tamsulosine. Dit om er zeker van te zijn dat er passende maatregelen genomen kunnen worden om de IFIS gedurende de chirurgie te behandelen.

Op basis van de ervaring wordt het staken van tamsulosine 1-2 weken voorafgaand aan de cataractchirurgie als nuttig beschouwd, maar het voordeel en de duur van het stoppen met de therapie voor cataractchirurgie zijn tot op heden niet vastgesteld. IFIS is ook gemeld bij patiënten die tamsulosine gedurende een langere periode voorafgaand aan cataractoperatie hadden gestaakt.

Remmers van CYP3A4 en CYP2D6

Tamsulosinehydrochloride mag niet gelijktijdig worden gebruikt met sterke CYP3A4-remmers bij patiënten met een CYP2D6 langzame metaboliseerder fenotype. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling van tamsulosinehydrochloride met sterke en matige CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.5).

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dit wil in zeggende dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende informatie is beschikbaar over de afzonderlijke componenten.

Dutasteride

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

Gelijktijdig gebruik van CYP3A4- en/of P-glycoproteïneremmers:

Dutasteride wordt voornamelijk geëlimineerd door metabolisme. In-vitro-onderzoeken laten zien dat dit metabolisme wordt gekatalyseerd door CYP3A4 en CYP3A5. Er zijn geen formele interactieonderzoeken met sterke CYP3A4-remmers uitgevoerd. Wel waren in een farmacokinetisch populatieonderzoek de serumconcentraties dutasteride gemiddeld 1,6 tot 1,8 maal hoger bij een klein aantal patiënten dat gelijktijdig werd behandeld met respectievelijk verapamil of diltiazem (matige CYP3A4- en P-glycoproteïneremmers), dan bij andere patiënten.

Een 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 dosering van dutasteride is niet waarschijnlijk. Een vermindering van de doseerfrequentie van dutasteride 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 cholestyramine 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

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

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-interactieonderzoeken wijzen uit dat dutasteride de enzymen CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 of CYP3A4 niet remt.

Tamsulosine

Gelijktijdige toediening van tamsulosine met andere alfa₁-adrenoceptorantagonisten zou kunnen leiden tot hypotensieve effecten.

Gelijktijdige toediening van tamsulosinehydrochloride met een sterke CYP3A4-remmer resulteerde in een toename van tamsulosinehydrochloride. Gelijktijdige toediening met ketoconazol (een bekende sterke CYP3A4-remmer) resulteerde in een toename van de AUC en C_{max} van tamsulosinehydrochloride met respectievelijk een factor 2,2 en 2,8.

Tamsulosinehydrochloride mag niet gelijktijdig worden gebruikt met sterke CYP3A4-remmers bij patiënten met een CYP2D6 langzame metaboliseerder fenotype.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling van tamsulosinehydrochloride met sterke en matige CYP3A4-remmers. Gelijktijdige toediening van tamsulosinehydrochloride en paroxetine, een sterke CYP2D6-remmer, resulteerde in een toename van de C_{max} en AUC van tamsulosinehydrochloride met respectievelijk een factor 1,3 en 1,6, maar deze verhogingen worden niet als klinisch relevant beschouwd.

Er zijn geen interacties gezien wanneer tamsulosinehydrochloride gelijktijdig werd gegeven met respectievelijk atenolol, enalapril of theofylline. Gelijktijdig toediening van cimetidine veroorzaakt een stijging van de plasmaconcentraties van tamsulosine terwijl deze dalen met furosemide, maar aangezien deze spiegels binnen de normaalwaarden blijven is een aanpassing van de dosering niet

nodig.

In vitro wordt de vrije fractie van tamsulosine in humaan plasma niet veranderd door respectievelijk diazepam, propranolol, trichloormethiazide, chloormadinon, amitriptyline, diclofenac, glibenclamide, simvastatine en warfarine. Tamsulosine op zijn beurt verandert de vrije fractie van respectievelijk diazepam, propranolol, trichloormethiazide of chloormadinon niet.

Diclofenac en warfarine kunnen echter de eliminatie van tamsulosine versnellen.

In een kleine studie (N = 24) bij gezonde Chinese mannen had tamsulosine (0,2 mg per dag) geen effect op de farmacokinetiek van dutasteride. Er waren geen duidelijke veranderingen in de AUC en C_{max} van dutasteride in de aanwezigheid of afwezigheid van tamsulosine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Dutasteride/Tamsulosine HCl 0,5 mg/0,4 mg Focus is gecontra-indiceerd voor gebruik door vrouwen. Er is geen onderzoek geweest waarbij het effect van Dutasteride/Tamsulosine HCl 0,5 mg/0,4 mg Focus op de zwangerschap, borstvoeding en fertiliteit is onderzocht. De volgende gegevens zijn bekend uit onderzoek van de afzonderlijke componenten (zie rubriek 5.3).

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 dutasteride 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 worden uitgescheiden.

Vruchtbaarheid

Er wordt melding gemaakt van het feit dat dutasteride de karakteristieke eigenschappen van het sperma beïnvloedt (verlaging van het aantal zaadcellen, volume van het sperma en beweeglijkheid van de zaadcellen) bij gezonde mannelijke vrijwilligers (zie rubriek 5.1). De mogelijkheid van afname van de fertiliteit bij de man kan niet worden uitgesloten.

De effecten van tamsulosinehydrochloride op het aantal zaadcellen en op de functie van de zaadcellen zijn niet onderzocht.

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten van dutasteride op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen er echter rekening mee te houden dat tamsulosine duizeligheid kan veroorzaken.

4.8 Bijwerkingen

Dutasteride in combinatie met alfablokker tamsulosine

Gegevens van de vier jaar durende CombAT-studie, waarin dutasteride 0,5 mg (n=1623) en tamsulosine 0,4 mg (n=1611) eenmaal daags alleen en in combinatie (n=1610) werden vergeleken, hebben aangetoond dat de incidentie van de bijwerkingen, die door de onderzoekers beoordeeld werden als geneesmiddelgerelateerd, gedurende het eerste, tweede, derde en vierde jaar van de behandeling respectievelijk 22%, 6%, 4% en 2% voor de dutasteride + tamsulosine combinatiebehandeling, 15%, 6%, 3% en 2% voor de dutasteride monotherapie en 13%, 5%, 2% en 2% voor de tamsulosine monotherapie bedroeg. De hogere incidentie van de bijwerkingen in de combinatiebehandelingsgroep in het eerste jaar van de behandeling werd veroorzaakt door een hogere incidentie van voortplantingsstelselaandoeningen, met name ejaculatiestoornissen, die in deze groep werden waargenomen.

In het CombAT-onderzoek werden tijdens het eerste behandelingsjaar door de onderzoekers als geneesmiddelgerelateerd beoordeelde bijwerkingen met een incidentie groter dan of gelijk aan 1% gemeld. De incidentie van deze bijwerkingen gedurende 4 jaar van de behandeling staan vermeld in onderstaande tabel.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Incidentie gedurende de behandelperiode			
		Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3	Jaar 4
	combinatie ^a (n)	(n=1.610)	(n=1.428)	(n=1.283)	(n=1.200)
	dutasteride	(n=1.623)	(n=1.464)	(n=1.325)	(n=1.200)
	tamsulosine	(n=1.611)	(n=1.468)	(n=1.281)	(n=1.112)
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%
	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: hartfalen congestief, hartfalen, linkerventrikelfalen, acuut hartfalen, cardiogene shock, acuut linkerventrikelfalen, rechterventrikelfalen, acuut rechterventrikelfalen, ventrikelfalen, cardiopulmonair falen, congestieve cardiomyopathie.

^c Deze seksuele bijwerkingen zijn in verband gebracht 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. Bovendien zijn de bijwerkingen van afzonderlijke componenten gebaseerd op informatie die beschikbaar is in het publieke domein. De frequenties van bijwerkingen kunnen toenemen wanneer de combinatietherapie wordt gebruikt.

Bovendien zijn de bijwerkingen van een component afzonderlijk gebaseerd op informatie die beschikbaar is in het publieke domein. De frequentie van bijwerkingen kan toenemen wanneer de combinatietherapie wordt gebruikt.

De frequentie van bijwerkingen die zijn gevonden in klinische onderzoeken: Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen weergegeven in afnemende ernst.

Systeem/orgaan-klasse	Bijwerkingen	Dutasteride ^a	Tamsulosine ^b
Zenuwstelsel-aandoeningen	syncope	-	zelden
	duizeligheid	-	vaak
	hoofdpijn	-	soms
Hartaandoeningen	hartfalen (samengestelde term ¹)	soms ^c	-
	hartkloppingen	-	soms
Bloedvat-aandoeningen	orthostatische hypotensie	-	soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	rhinitis	-	soms
Maagdarmstelsel-aandoeningen	constipatie	-	soms
	diarree	-	soms
	misselijkheid	-	soms
	braken	-	soms
Huid- en onderhuid-aandoeningen	angio-oedeem	-	zelden
	Stevens-Johnson-syndroom	-	zeer zelden
	urticaria	-	soms
	rash	-	soms
	pruritus	-	soms
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	priapisme	-	zeer zelden
	impotentie ³	vaak	-
	veranderd (afgenomen) libido ³	vaak	-
	ejaculatiestoornis ^{3^a}	vaak	vaak
	borstaandoening ²	vaak	-
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	asthenie	-	soms

^a Dutasteride: uit BPH monotherapie klinische onderzoeken.

^b Tamsulosine: uit het EU Core Safety Profile voor tamsulosine.

^c REDUCE-onderzoek (zie rubriek 5.1).

¹ Hartfalen samengestelde term bestaande uit: hartfalen congestief, hartfalen, linkerventrikelfalen, acuut hartfalen, cardiogene shock, acuut linkerventrikelfalen, rechterventrikelfalen, acuut rechterventrikelfalen, ventrikelfalen, cardiopulmonair falen, congestieve cardiomyopathie.

² Inclusief borstgevoeligheid en vergroting van de borst.

³ Deze seksuele bijwerkingen zijn in verband gebracht met de dutasteride behandeling (inclusief de monotherapie en de combinatie met tamsulosine). Deze bijwerkingen kunnen voortduren nadat de behandeling gestaakt is. De rol die dutasteride speelt in het voortduren van deze bijwerkingen is niet bekend.

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 rubriek 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 postmarketinggebruik: borstkanker bij mannen (zie rubriek 4.4).

Postmarketinggegevens

De bijwerkingen uit de wereldwijde postmarketingervaring worden geïdentificeerd aan de hand van spontane postmarketingmeldingen; de werkelijke incidentie is derhalve niet bekend.

Dutasteride

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: allergische reacties, waaronder rash, pruritus, urticaria, plaatselijk oedeem en angio-oedeem.

Psychische stoornissen

Niet bekend: depressie.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: alopecia (voornamelijk verlies van lichaamsbehaarings), hypertrichose.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Niet bekend: testiculaire pijn en testiculaire zwelling.

Tamsulosine

Atriumfibrillatie, aritmie, tachycardie, dyspneu zijn gemeld in associatie met het gebruik van tamsulosine. De frequentie van de bijwerkingen en de rol die tamsulosine in het ontstaan hiervan speelt, kunnen niet betrouwbaar worden vastgesteld.

Gedurende postmarketingsurveillance zijn meldingen van het Intra-operatieve Floppy Iris Syndroom (IFIS) tijdens cataractchirurgie in verband gebracht met een behandeling met tamsulosine (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

De volgende gegevens weerspiegelen de informatie, die over de afzonderlijke componenten bekend is.

Dutasteride

In klinisch onderzoek bij vrijwilligers zijn gedurende zeven dagen enkelvoudige dagelijkse doseringen dutasteride van maximaal 40 mg/dag (80 keer de therapeutische dosering) toegediend, zonder significante veiligheidsproblemen. In klinisch onderzoek zijn gedurende zes maanden doseringen van 5 mg per dag toegediend aan proefpersonen, 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 moet bij vermoede overdosering zo nodig symptomatische en ondersteunende behandeling gegeven worden.

Tamsulosine

Symptomen

Overdosering met tamsulosinehydrochloride kan mogelijk resulteren in ernstige hypotensieve effecten. Ernstige hypotensieve effecten zijn waargenomen op verschillende niveaus van overdosering

Behandeling

Bij acute hypotensie optredend na overdosering dient cardiovasculaire ondersteuning te worden gegeven. Wanneer de patiënt gaat liggen, kan de bloeddruk zich herstellen en de hartslag weer normaal worden. Indien dit niet helpt, kunnen volumevergroeters toegediend worden en, indien nodig, vasopressoren worden gebruikt. De nierfunctie moet gecontroleerd worden en er dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden genomen. Het is onwaarschijnlijk dat dialyse helpt, omdat tamsulosine zeer sterk aan plasma-eiwitten wordt gebonden.

Maatregelen ter vermindering van absorptie, zoals het opwekken van braken, kunnen worden genomen. Wanneer er sprake is van grote hoeveelheden kan een maagspoeling worden toegepast en kunnen geactiveerde kool of een osmotisch laxans zoals natriumsulfaat worden toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: alfa-adrenoreceptorantagonisten, ATC-code: G04CA52

Dutasteride-tamsulosine is een combinatie van twee geneesmiddelen: dutasteride, een duale 5- α -reductaseremmer (5-ARI) en tamsulosinehydrochloride, een antagonist van α_{1a} en α_{1d} – adrenoreceptoren. Deze geneesmiddelen hebben een complementair werkingsmechanisme waardoor de symptomen en de urinestroom snel verbeteren en waardoor het risico op acute urineretentie (AUR) en de noodzaak tot BPH-gerelateerde chirurgie gereduceerd worden.

Dutasteride remt zowel type 1 als type 2, 5- α -reductase iso-enzymen, die verantwoordelijk zijn voor de omzetting van testosteron naar dihydrotestosteron (DHT). DHT is de androgeen die primair verantwoordelijk is voor de groei van de prostaat en BPH-ontwikkeling.

Tamsulosine remt α_{1a} en α_{1d} adrenoreceptoren in de stromale gladde spieren van de prostaat en de blaashals. Circa 75% van de α_{1a} -receptoren in de prostaat behoren tot het α_{1a} subtype.

Tamsulosine bindt selectief en competitief aan de postsynaptische α_1 -adrenoreceptoren, in het bijzonder aan subtypes α_{1A} en α_{1D} . Dit leidt tot een relaxatie van gladspierweefsel van de prostaat en de urethra.

Dutasteride samen toegediend met tamsulosine

Klinische studies die de gecombineerde therapie met de 5 α -reductaseremmer dutasteride en de α 1-adrenerge antagonist tamsulosine evalueerden, toonden significante verbeteringen ten opzichte van de uitgangswaarde in vergelijking met beide geneesmiddelen afzonderlijk.

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 \geq 30 ml en een PSA-waarde tussen 1,5 - 10 ng/ml hadden in een 4 jaar multicenter, internationaal, gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek met parallelle groepen. Ongeveer 53% van de patiënten was eerder behandeld met een 5-alfa-reductaseremmer of een α 1-adrenoceptorantagonist behandeling. Het primaire effectiviteitseindpunt gedurende de eerste twee jaar 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 werkzaamheidseindpunten na twee jaar behoorden de maximale urinestroomsnelheid (Q_{max}) en 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.

De combinatie van dutasteride en tamsulosine leidde tot een verbetering van de symptomen in vergelijking met de beide afzonderlijke componenten. Na twee jaar behandeling liet de combinatietherapie een statistisch significante geïntegreerde gemiddelde verbetering van -6,2 eenheden vanaf de uitgangswaarde zien in de symptoomscores.

De aangepaste gemiddelde verbetering in stroomsnelheid ten opzichte van de uitgangswaarde bedroeg 2,4 ml/sec voor de combinatiebehandeling, 1,9 ml/sec voor dutasteride en 0,9 ml/sec voor tamsulosine. De aangepaste gemiddelde verbetering in BPH Impact Index (BII) ten opzichte van de uitgangswaarde bedroeg -2,1 units voor combinatiebehandeling, -1,7 voor dutasteride en -1,5 voor tamsulosine. Deze verbeteringen in stroomsnelheid en BII waren statistisch significant voor de combinatietherapie in vergelijking met beide monotherapieën.

De reductie van het totale prostaatvolume en van het volume van de transitiezone na twee jaar behandeling was statistisch significant voor de combinatietherapie in vergelijking met de tamsulosine monotherapie.

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 5,2% voor dutasteride.

Tot de secundaire werkzaamheidseindpunten na 4 jaar behandeling behoorden de tijd tot klinische progressie (gedefinieerd als een samengesteld eindpunt van IPSS-verslechtering van \geq 4 punten met BPH-gerelateerde voorvallen zoals AUR, incontinentie, urineweginfectie (UWI) en renale insufficiëntie), de verandering in de Internationale Prostaat Symptoomscore (IPSS), de maximale urinestroom (Q_{max}) en het prostaatvolume. De IPSS is een acht vragen bevattende lijst gebaseerd op de AUA-SI met een aanvullende vraag over kwaliteit van leven. 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)	[Baseline] Maand 48 (verandering vanaf de baseline)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^b	[16,4] -3,8 ^a
Q _{max} (ml/sec)	[Baseline] Maand 48 (verandering vanaf de baseline)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a
Prostaatvolume (ml)	[Baseline] Maand 48 (% verandering vanaf de baseline)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
Transitiezone-volume in de prostaat (ml) [#]	[Baseline] Maand 48 (% verandering vanaf de baseline)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
BPH Impact Index (BII) (eenheden)	[Baseline] Maand 48 (verandering vanaf de baseline)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a
IPSS vraag 8 (BPH-gerelateerde kwaliteit van leven) (eenheden)	[Baseline] Maand 48 (verandering vanaf de baseline)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

De baselinewaarden zijn gemiddelde waarden en veranderingen vanaf de baseline zijn gejusteerde gemiddelde waarden.

* Klinische progressie was gedefinieerd als een samenstelling van een IPSS-verslechtering van ≥ 4 punten en van BPH-gerelateerde voorvallen 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.

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

Effecten op de seksuele functie

De effecten van dutasteride - tamsulosine 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.

Dutasteride

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 0,5 mg dutasteride per dag, was de gemiddelde afname van serum-DHT na 1 jaar 94% en na 2 jaar 93% en bedroeg de mediane toename van serumtestosteron zowel na 1 als na 2 jaar 19%.

Effect op het prostaatvolume

Significante afnamen van het prostaatvolume zijn reeds één maand na de start 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 naar 42,1 ml) in maand 12, vergeleken met een gemiddelde afname van 0,5% (van 54,0 ml naar 53,7 ml) in de placebogroep. Significante ($p < 0,001$) verlagingen van het volume van de transitiezone in de prostaat traden ook reeds na één maand op, en deze zetten zich voort 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 naar 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 jaar van de dubbelblinde behandeling, bleef gehandhaafd in de daaropvolgende 2 jaar van open-label aanvullende klinische onderzoeken. Afname van de prostaatgrootte leidt tot vermindering van de symptomen en tot vermindering van het risico op een AUR en op BPH-gerelateerde chirurgie.

Klinische effectiviteit en veiligheid van dutasteride

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 onderzoeken zijn daarna verlengd tot vier jaar door middel van een open-label aanvullend onderzoek, waarbij alle patiënten die in de studie bleven werden behandeld met een dezelfde dutasteridedosering (0,5 mg). Van de oorspronkelijke placebogerandomiseerde patiënten was nog 37% en van de oorspronkelijk dutasteridegerandomiseerde nog 40% in de studie na vier jaar. De meerderheid (71%) van de 2.340 patiënten in deze open-label aanvullende klinische onderzoeken waren 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 het onderzoek 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 dutasteridegroep een verbetering vertoonde van respectievelijk 3,2; 3,8 en 4,5 punten. De verschillen tussen beide 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 stroom in de placebogroep verbeterd met respectievelijk 0,8 en 0,9 ml/sec en in de dutasteridegroep met respectievelijk 1,7 en 2,0 ml/sec. Het verschil tussen de groepen was statistisch significant vanaf maand 1 tot maand 24. De toename van 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 dutasteridegroep (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 dutasteridegroep (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 officieel 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 thyroxinespiegels stabiel en binnen de normaalwaarden bleven, zowel bij de placebo- als bij 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.

Borstneoplasie

In de twee jaar durende klinische onderzoeken, met 3.374 patiëntjaren van blootstelling aan dutasteride, en in het twee jaar open-label verlengde klinisch onderzoek op het moment van registratie, werden twee gevallen van borstkanker bij mannen gerapporteerd bij met dutasteride behandelde patiënten en één 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.

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 fertiliteit bij de man

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 concentratie en de morfologie van de zaadcellen waren niet beïnvloed. Na 24 weken follow-up, bleef het gemiddelde percentage van verandering in het aantal zaadcellen in de dutasteridegroep 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 dutasteridegroep 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.

Cardiovasculaire bijwerkingen

In een vier jaar durend BPH-onderzoek met dutasteride in combinatie met tamsulosine 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, resp. dutasteride (4/1.623, 0,2%) en tamsulosine (10/1.611, 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%).

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

In een vergelijking van 4 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 prostaatkanker bij de dutasteridegroep (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 dutasteridegroep (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 dutasteridegroep (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 dutasteridegroep (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 (<0,1% versus 0,5%, respectievelijk) (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, 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, prostaatkankermortaliteit of totale mortaliteit.

Het verband tussen dutasteride en hooggradige prostaatkanker is niet duidelijk.

Klinische effectiviteit en veiligheid van Tamsulosine

Tamsulosine verhoogt de maximale urinestroomsnelheid. Het verlicht de obstructie door de spanning van het gladde spierweefsel in de prostaat en in de urethra te verminderen, waardoor het complex aan ledigingsklachten verbetert. Het verbetert ook het complex van vullingsklachten, waarbij instabiliteit van de blaas een belangrijke rol speelt. Dit effect op de vullings- en ledigingsklachten wordt behouden gedurende langdurige therapie. De noodzaak tot chirurgie of tot katheterisatie wordt significant uitgesteld.

α_1 -Adrenoreceptorantagonisten kunnen via het verlagen van de perifere weerstand de bloeddruk verlagen. Tijdens klinisch onderzoek met tamsulosine werd geen klinisch significante daling van de bloeddruk waargenomen.

Pediatrische patiënten

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde dosis-respons studie werd uitgevoerd bij kinderen met neuropathische blaas. Een totaal van 161 kinderen (leeftijd 2 tot 16 jaar) werd gerandomiseerd en behandeld met 1 van de 3 tamsulosine doseringen (laag [0,001 tot 0,002 mg/kg], gemiddeld [0,002 tot 0,004 mg/kg] en hoog [0,004 tot 0,008 mg/kg]) of placebo. Als primair eindpunt werd een respons gedefinieerd van patiënten bij wie de detrusor leak point pressure (LPP) afnam tot <40 cm H₂O, gebaseerd op twee metingen op dezelfde dag. Secundaire eindpunten waren: werkelijke en procentuele veranderingen t.o.v. baseline in de detrusor leak point pressure; verbetering of stabilisatie van de hydronefrose en hydro-ureter; door katheterisatie verkregen verandering in de urinehoeveelheid, en aantal keren nat op het moment van katheterisatie zoals bijgehouden in logboek en/of dossier. Voor zowel het primaire als het secundaire eindpunt werden geen statistisch significante verschillen aangetroffen tussen de placebogroep en elk van de 3 doseringsgroepen van tamsulosine. Geen dosis-respons relatie werd waargenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Vergelijkbare bio-equivalentie tussen Dutasteride/Tamsulosine HCl 0,5 mg/0,4 mg Focus en gelijktijdige dosering van afzonderlijke dutasteride en tamsulosine capsules werd aangetoond door drie verschillende onderzoeken uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers.

Een bio-equivalentieonderzoek met een eenmalig gegeven dosis is uitgevoerd in zowel de nuchtere als de gevoede toestand. Er werd 50% afname van de C_{max} geconstateerd bij de tamsulosine component van dutasteride-tamsulosine in de gevoede toestand vergeleken met de nuchtere toestand. Voedsel had kleine (<10%) invloed op de AUC van tamsulosine.

Onderzoek naar de vergelijkende biologische beschikbaarheid met meerdere doses toonde aan dat Dutasteride/Tamsulosine HCl 0,5 mg/0,4 mg Focus een equivalente snelheid en mate van absorptie vertoonde ten opzichte van de referentieproducten bij gezonde proefpersonen in steady state, onder gevoede omstandigheden.

Absorptie

Dutasteride

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.

Tamsulosine

Tamsulosine wordt uit de darm geabsorbeerd en is bijna volledig biobeschikbaar. De absorptie van tamsulosinehydrochloride wordt verminderd als medicatie na de maaltijd wordt genomen. Gelijkmatische absorptie kan bevorderd worden door Dutasteride/Tamsulosine HCl 0,5 mg/0,4 mg Focus altijd na dezelfde maaltijd in te nemen. Tamsulosine vertoont een dosisafhankelijke plasmablootstelling.

Na een enkelvoudige dosis tamsulosine in de gevoede toestand worden na ongeveer 6 uur piekplasmaconcentraties van tamsulosine bereikt. In de steady-state toestand, die na toediening van tamsulosine op 5 opeenvolgende dagen wordt bereikt, is de gemiddelde C_{max} bij patiënten ongeveer twee derde hoger dan na een eenmalige toediening. Dit resultaat werd verkregen bij bejaarde patiënten, maar eenzelfde resultaat wordt verwacht bij jongere patiënten.

Er bestaat een aanzienlijke variatie in tamsulosine-plasmaconcentraties tussen patiënten, zowel na een enkele dosis als na meerdere doses.

Distributie

Dutasteride

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-stateconcentratie 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%.

Tamsulosine

Tamsulosine is bij de man voor ongeveer 99% aan plasma-eiwitten gebonden. Het verdelingsvolume is klein (ongeveer 0,2 l/kg).

Biotransformatie

Dutasteride

Dutasteride wordt in vivo 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 hoofdmoleculen, die respectievelijk 39%, 21%, 7% en 7% van het geneesmiddelgerelateerde materiaal bevatten en 6 'minor' metabolieten (elk minder dan 5%). In humane urine worden alleen sporen van onveranderd dutasteride gedetecteerd (minder dan 0,1% van de dosering).

Tamsulosine

Tamsulosine heeft een laag first pass effect, aangezien het langzaam wordt gemetaboliseerd. Tamsulosine bevindt zich voornamelijk in onveranderde vorm van het actief bestanddeel in het plasma. Metabolisme vindt plaats in de lever. Bij ratten werd er nauwelijks of geen inductie van microsomale leverenzymen waargenomen door tamsulosine. In- vitroresultaten wijzen zowel op een rol van CYP3A4 en CYP2D6 in het metabolisme van tamsulosine als op enige kleinere betrokkenheid van andere CYP-iso-enzymen. Remming van de CYP3A4 en CYP2D6 enzymen die in de lever geneesmiddelen metaboliseren kan leiden tot een toegenomen blootstelling aan tamsulosine (zie rubriek 4.4 en 4.5). Geen van de metabolieten is actiever dan het oorspronkelijke geneesmiddel.

Eliminatie

Dutasteride

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 'minor' 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 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, heeft de langzamere, lineaire klaring de overhand en is de halfwaardetijd ongeveer 3-5 weken.

Tamsulosine

Tamsulosine en zijn metabolieten worden voornamelijk in de urine uitgescheiden, waarbij ongeveer 9% van de dosis in onveranderde vorm aanwezig is.

Na een enkele dosis tamsulosine 0,4 mg in de gevoede toestand en in de 'steady state' zijn bij patiënten eliminatiehalfwaardetijden van respectievelijk ongeveer 10 en 13 uur gemeten.

Ouderen

Dutasteride

De farmacokinetiek van dutasteride is 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 significante 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 de groep 50-

69 jarigen vergeleken werd met de groep van 70 jaar en ouder.

Verminderde nierfunctie

Dutasteride

Het effect van een verminderde nierfunctie 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 een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Verminderde leverfunctie

Dutasteride

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De volgende gegevens zijn bekend over de individuele componenten.

Dutasteride

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.

Een toename in Leydig-celadenomen bij ratten die werden behandeld met dutasteride is in de literatuur vermeld.

Tamsulosine

Toxiciteitsstudies met enkelvoudige en herhaalde toediening zijn uitgevoerd in muizen, ratten en honden. Daarnaast is er ook een studie naar de reproductie toxiciteit uitgevoerd in ratten en carcinogeniteitsstudies in muizen en ratten. Genotoxiciteit werd bestudeerd in vivo en in vitro.

Het algemene toxiciteitsprofiel van tamsulosine, zoals dit gezien werd na toediening van hoge doseringen, komt overeen met de bekende farmacologische werking van α 1-adrenoceptor antagonisten.

Na toediening van zeer hoge doses aan honden werden veranderingen op het ECG waargenomen. Van dit effect wordt echter aangenomen dat het niet klinisch relevant is. Tamsulosine vertoonde geen relevante genotoxische eigenschappen.

Bij vrouwelijke ratten en muizen is een toegenomen incidentie gezien van proliferatieve veranderingen van de borstklieren. Dit effect, dat alleen voorkomt bij hoge doseringen en waarschijnlijk indirect door hyperprolactinaemie gemedieerd wordt, wordt als niet relevant beschouwd.

Environmental Risk Assessment (ERA)

De werkzame stof, dutasteride, vertoont een milieurisico voor het aquatisch milieu, met name voor vis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Omhulling van de harde capsule:

Zwart ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), gelatine

Dutasteride zachte capsules:

Capsule bevat:

Glycerol-monocaprylaat, butylhydroxytolueen (E321)

Capsule omhulling:

Gelatine, glycerol, titaandioxide (E171)

Tamsulosine pellets:

Methylacrylzuur – ethylacrylaat copolymeer (dit bevat natriumlaurylsulfaat en polysorbaat 80), microkristallijne cellulose, dibutylsebaaat, polysorbaat 80, watervrij colloïdaal silica, calciumstearaat (E470)

Zwarte drukinkt:

Schellak (E904), zwart ijzeroxide (E172), propyleenglycol (E1520), sterke ammoniakoplossing, kaliumhydroxide (E525)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Het product moet binnen 90 dagen na de eerste opening worden gebruikt

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE fles met silicagel droogmiddel in de dop van polypropyleen.

7 harde capsules in een 35 ml fles

30 harde capsules in een 100 ml fles

90 harde capsules in een 250 ml fles

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Aangezien dutasteride door de huid wordt opgenomen, moet contact met lekkende capsules worden vermeden. Indien er contact is geweest met lekkende capsules, 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.

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het aquatisch milieu (zie rubriek 5.3).

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

Focus Care Pharmaceuticals B.V.
Westzijde 416
1506 GM Zaandam

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

RVG 120494

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 september 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2 en 4.4; 22 november 2019

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen in Nederland <http://www.cbg-meb.nl/>