

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dutasteride/Tamsulosine Sandoz 0,5 mg/0,4 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect

Elke capsule bevat lecithine (wat sojaolie kan bevatten) en zonnegeel FCF (E110).

Elke capsule bevat $\leq 0,1$ mg zonnegeel FCF.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Langwerpige, harde capsules van ongeveer 24 mm lang met een bruin lichaam en oranje dop.

Elke harde capsule bevat tamsulosinehydrochloride pellets met gereguleerde afgifte en één zachte gelatinecapsule met dutasteride.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Vermindering van het risico van acute urineretentie (AUR) en van een chirurgische ingreep bij patiënten met matige tot ernstige symptomen van BPH.

Voor informatie over de effecten van de behandeling en de patiëntpopulaties die tijdens klinische studies zijn bestudeerd, zie rubriek 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (inclusief ouderen)

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

Waar passend, mag Dutasteride/Tamsulosine Sandoz gebruikt worden om dutasteride en tamsulosinehydrochloride in een bestaande tweeledige behandeling te vervangen om de behandeling te vereenvoudigen.

Wanneer het klinisch verantwoord is, mag directe verandering van dutasteride- of tamsulosinehydrochloride-monotherapie naar Dutasteride/Tamsulosine Sandoz worden overwogen.

Nierinsufficiëntie

Het effect van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van dutasteride-tamsulosine is niet onderzocht. Aanpassing van de dosering is niet voorzien voor patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Het effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van dutasteride-tamsulosine werd niet onderzocht, dus voorzichtigheid is geboden bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2). Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is het gebruik van Dutasteride/Tamsulosine Sandoz gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

Dutasteride/Tamsulosine Sandoz is gecontra-indiceerd bij de pediatrische populatie (jonger dan 18 jaar) (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De patiënten moeten de capsules in hun geheel inslikken, elke dag ongeveer 30 minuten na dezelfde maaltijd. Op de tabletten mag niet worden gekauwd en ze mogen niet geopend worden. Contact met de inhoud van de dutasteride capsule in de harde capsuleomhulling kan resulteren in irritatie van de orofaryngeale slijmvliezen.

4.3 Contra-indicaties

Dutasteride/Tamsulosine Sandoz is gecontra-indiceerd voor:

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Combinatietherapie mag worden voorgeschreven na zorgvuldige risico-batenanalyse omwille van het mogelijk hogere risico op bijwerkingen (waaronder hartfalen) en na overwegen van andere behandelingsmogelijkheden, waaronder monotherapieën.

Prostaatkanker en hooggradige tumoren

In de REDUCE studie, een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie gedurende 4 jaar werd het effect van dutasteride 0,5 mg per dag onderzocht op patiënten met een hoog risico op prostaatkanker (waarin mannen van 50 tot 75 jaar werden opgenomen met PSA-gehalten van 2,5 tot 10 ng/ml en een negatieve prostaatbiopsie 6

maanden voor de opname in de studie) in vergelijking met placebo. De resultaten van deze studie brachten een hogere incidentie van Gleason 8-10 prostaatkanker aan het licht bij mannen behandeld met dutasteride (n= 29, 0,9%), vergeleken met placebo (n=19, 0,6%). Het verband tussen dutasteride en Gleason 8 -10 prostaatkanker is onduidelijk. Bijgevolg dient bij mannen die Dutasteride/Tamsulosine Sandoz innemen, regelmatig het risico op prostaatkanker onderzocht te worden (zie rubriek 5.1).

Prostaat-specifiek antigeen (PSA)

De concentratie van het prostaat-specifiek antigeen (PSA) in het serum is een belangrijke component bij de opsporing van prostaatkanker. Na 6 maanden behandeling veroorzaakt Dutasteride/Tamsulosine Sandoz een daling van de gemiddelde PSA-concentratie in het serum van 50%.

Bij patiënten die Dutasteride/Tamsulosine Sandoz krijgen, dient een nieuwe PSA-basiswaarde bepaald te worden na 6 maanden behandeling met Dutasteride/Tamsulosine Sandoz. Het is aanbevolen de PSA-waarden daarna regelmatig op te volgen. Elke bevestigde verhoging van de laagste PSA-spiegel tijdens behandeling met Dutasteride/Tamsulosine Sandoz kan een aanwijzing zijn voor de aanwezigheid van prostaatkanker of kan wijzen op een slechte therapietrouw van de behandeling met Dutasteride/Tamsulosine Sandoz en dient zorgvuldig te worden onderzocht, ook als deze waarden nog binnen het normale bereik vallen voor mannen die geen 5-alfa-reductaseremmer nemen (zie rubriek 5.1). Bij het interpreteren van een PSA-waarde van een patiënt die dutasteride neemt, dient deze vergeleken te worden met eerdere PSA-waarden.

Behandeling met Dutasteride/Tamsulosine Sandoz heeft geen invloed op het gebruik van PSA als diagnosemiddel voor prostaatkanker nadat een nieuwe basiswaarde bepaald werd.

De totale serum PSA-spiegels keren binnen 6 maanden na het staken van de behandeling terug naar het beginniveau. De verhouding van vrij op totaal PSA blijft constant, zelfs onder invloed van Dutasteride/Tamsulosine Sandoz. Als artsen ervoor kiezen om het percentage vrij PSA te gebruiken als hulpmiddel voor het opsporen van prostaatkanker bij mannen die behandeld worden met Dutasteride/Tamsulosine Sandoz, blijkt geen aanpassing nodig van deze waarde.

Zowel digitaal rectaal onderzoek als andere onderzoeken naar prostaatkanker of andere aandoeningen die dezelfde symptomen kunnen veroorzaken als BPH, dienen op patiënten te worden uitgevoerd voordat de behandeling met Dutasteride/Tamsulosine Sandoz wordt gestart en periodiek erna.

Cardiovasculaire bijwerkingen

In twee 4 jaar durende klinische studies was de incidentie van hartfalen (een samengestelde term van gerapporteerde voorvallen, voornamelijk hartfalen en congestief hartfalen) hoger bij patiënten die de combinatie van dutasteride en een alfa₁-adrenoreceptor antagonist, voornamelijk tamsulosine, namen, dan bij patiënten die deze combinatie niet namen. In deze studie was de incidentie van hartfalen echter lager bij alle actief behandelde groepen in vergelijking met de placebogroep en andere beschikbare gegevens voor dutasteride of alfa₁-adrenoreceptor antagonisten ondersteunen een conclusie van verhoogde cardiovasculaire risico's niet (zie rubriek 5.1).

Borstneoplasma

Tijdens klinische studies en in de postmarketingperiode werden zeldzame meldingen gemaakt van borstkanker bij mannen die dutasteride gebruikten. Epidemiologische studies toonden echter geen stijging van het risico op borstkanker bij mannen bij het gebruik van 5-alfa reductaseremmers (zie rubriek 5.1). Artsen dienen hun patiënten de instructie te geven om alle veranderingen in hun borstweefsel, zoals knobbeltjes of afscheiding uit de tepel, onmiddellijk te

melden.

Nierinsufficiëntie

De behandeling van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 10 ml/min) moet voorzichtig benaderd worden aangezien deze patiënten niet werden bestudeerd.

Hypotensie

Orthostatisch: Zoals met andere alfa₁-adrenoceptorantagonisten kan een daling van de bloeddruk voorkomen tijdens de behandeling met tamsulosine, wat zelden kan resulteren in flauwvallen. Patiënten die starten met de behandeling met Dutasteride/Tamsulosine Sandoz moeten erop gewezen worden dat ze moeten gaan zitten of neerliggen bij de eerste tekenen van orthostatische hypotensie (duizeligheid, zwakte) tot de symptomen verdwenen zijn.

Om de kans op posturale hypotensie te verkleinen, dienen de patiënten hemodynamisch stabiel te zijn ingesteld op alfa₁-adrenoreceptorantagonisten voordat wordt gestart met de behandeling met PDE5-remmers.

Symptomatisch: Voorzichtigheid is geboden als alfa adrenerge blokkerende middelen, waaronder tamsulosine, samen worden toegediend met PDE5-remmers (bv. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Alfa₁-adrenoceptorantagonisten en PDE5-remmers zijn beide vasodilatoren die de bloeddruk kunnen verlagen. Gelijktijdig gebruik van deze twee geneesmiddelenklassen kan mogelijk symptomatische hypotensie veroorzaken (zie rubriek 4.5).

Intraoperatief Floppy Iris Syndroom

Intraoperatief Floppy Iris Syndroom (IFIS, een variant van klein pupilsyndroom) werd gezien tijdens een operatie voor cataract bij enkele patiënten die behandeld worden of voorheen behandeld werden met tamsulosine. IFIS kan het risico op oogcomplicaties tijdens en na de operatie verhogen. Het opstarten van een behandeling met Dutasteride/Tamsulosine Sandoz bij patiënten die een afspraak hebben voor een cataractoperatie is daarom niet aanbevolen.

Tijdens preoperatieve evaluatie moeten cataractchirurgen en oogheeskundige teams nagaan of patiënten die een operatie voor cataract zullen krijgen, behandeld worden of behandeld werden met Dutasteride/Tamsulosine Sandoz om ervoor te zorgen dat geschikte maatregelen aanwezig zijn om IFIS te behandelen tijdens de operatie.

De behandeling met tamsulosine 1 - 2 weken vóór de cataractoperatie stopzetten lijkt nuttig, maar het voordeel en de periode van het stopzetten van de behandeling vóór een cataractoperatie werden nog niet vastgesteld.

Lekkende capsules

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

CYP3A4- en CYP2D6-remmers

Gelijktijdige toediening van tamsulosinehydrochloride met krachtige CYP3A4-remmers (bv. ketoconazol) of, in mindere mate, met krachtige CYP2D6-remmers (vb. paroxetine) kan de blootstelling aan tamsulosine verhogen (zie rubriek 4.5). Daarom is tamsulosinehydrochloride niet geschikt voor patiënten die een krachtige CYP3A4-remmer nemen en moet het met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die een matige CYP3A4-remmer, een krachtige of matige CYP2D6-remmer, een combinatie van CYP3A4- en CYP2D6-remmers nemen of bij patiënten waarvan men weet dat ze CYP2D6 slecht metaboliseren.

Leverinsufficiëntie

Dutasteride/tamsulosine Sandoz werd niet onderzocht bij patiënten met een leveraandoening. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Dutasteride/Tamsulosine Sandoz aan patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Stemmingswisselingen en depressie

Stemmingswisselingen, waaronder een zwaarmoedige stemming, depressie en, minder vaak, zelfmoordgedachten zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met een andere orale 5-alfareductaseremmer. Patiënten moet worden aangeraden om medisch advies in te winnen als een van deze symptomen optreedt.

Dutasteride/Tamsulosine Sandoz bevat lecithine, zonnegeel FCF en natrium

Dit geneesmiddel bevat lecithine afkomstig uit sojaolie. Dit middel niet gebruiken indien u allergisch bent voor pinda's of soja (zie rubriek 4.3).

Dit geneesmiddel bevat de kleurstof zonnegeel FCF (E110) dat allergische reacties kan veroorzaken.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen onderzoeken naar geneesmiddelinteracties voor Dutasteride/Tamsulosine Sandoz. De volgende verklaringen weerspiegelen de beschikbare informatie voor de individuele bestanddelen.

Dutasteride

Voor informatie over de daling van de serum PSA-waarden tijdens de behandeling met dutasteride en richtlijnen omtrent prostaatankeropsporing, zie rubriek 4.4.

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van dutasteride

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

Langdurige combinatie van dutasteride met geneesmiddelen die krachtige inhibitoren van het enzym CYP3A4 zijn (bv oraal toegediend ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol, ketoconazol) kan de serumconcentratie van dutasteride verhogen. Een verdere inhibitie van 5-alfa-reductase bij een verhoogde dutasteride-blootstelling is niet waarschijnlijk. Indien er bijwerkingen optreden, kan men echter een vermindering van de doseringsfrequentie van dutasteride overwegen. Er dient te worden opgemerkt dat bij enzymremming de reeds lange halfwaardetijd nog verder verlengd kan worden en het meer dan 6 maanden van opeenvolgende therapie kan duren vooraleer een nieuwe steady-state bereikt wordt.

Toediening van 12 g cholestyramine één uur na de toediening van een enkelvoudige dosis van 5 mg dutasteride, beïnvloedde de farmacokinetiek van dutasteride niet.

Effecten van dutasteride op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

In een twee weken durende, kleinschalige studie (n=24) bij gezonde mannen had dutasteride (0,5 mg per dag) geen effect op de farmacokinetiek van tamsulosine of terazosine. Er waren in deze studie evenmin aanwijzingen voor 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* interactiestudies wijzen uit dat dutasteride de enzymen CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 of CYP3A4 niet remt.

Tamsulosine

Gelijktijdige toediening van tamsulosinehydrochloride met geneesmiddelen die de bloeddruk kunnen verlagen, inclusief verdovende middelen, PDE5-remmers en andere alfa₁-adrenoceptorantagonisten zou kunnen leiden tot versterkte hypotensieve effecten. Dutasteride/tamsulosine mag niet gebruikt worden in combinatie met andere alfa₁-adrenoceptorantagonisten.

Gelijktijdige toediening van tamsulosinehydrochloride en ketoconazol (een krachtige CYP3A4-remmer) resulteerde in een stijging van de C_{max} en AUC van tamsulosinehydrochloride met een factor 2,2 en 2,8 respectievelijk. Gelijktijdige toediening van tamsulosinehydrochloride en paroxetine (een krachtige CYP2D6-remmer) resulteerde in een stijging van de C_{max} en AUC van tamsulosinehydrochloride met een factor 1,3 en 1,6 respectievelijk. Een gelijkaardige stijging van de blootstelling wordt verwacht bij patiënten die CYP2D6 slecht metaboliseren in vergelijking met patiënten die het sterk metaboliseren als gelijktijdig een krachtige CYP3A4-remmer wordt toegediend. De effecten van gelijktijdige toediening van CYP3A4- en CYP2D6-remmers met tamsulosinehydrochloride werden klinisch niet geëvalueerd, hoewel er mogelijk een significante stijging is van tamsulosine-blootstelling (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening van tamsulosinehydrochloride (0,4 mg) en cimetidine (400 mg elke zes uur gedurende zes dagen) resulteerde in een daling van de klaring (26%) en een stijging van AUC (44%) van tamsulosinehydrochloride. Voorzichtigheid is geboden als dutasteride-tamsulosine gebruikt wordt in combinatie met cimetidine.

Er werd geen definitieve geneesmiddel-geneesmiddelinteractiestudie uitgevoerd tussen tamsulosinehydrochloride en warfarine. Resultaten van beperkte *in vitro* en *in vivo* studies zijn niet eenduidig. Diclofenac en warfarine kunnen echter het eliminatiepercentage van tamsulosine verhogen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van warfarine en tamsulosinehydrochloride.

Er werden geen interacties gezien als tamsulosinehydrochloride gelijktijdig werd gegeven met atenolol, enalapril, nifedipine of theofylline. Gelijktijdig toegediende furosemide brengt een daling van de plasmaspiegels van tamsulosine teweeg, maar aangezien de spiegels binnen de normale waarden blijven, is er geen dosisaanpassing nodig.

In vitro verandert noch diazepam, noch propranolol, trichloormethiazide, chloormadinon, amitriptyline, diclofenac, glibenclamide en simvastatine de vrije fractie van tamsulosine in menselijk plasma. Tamsulosine verandert ook de vrije fracties van diazepam, propranolol, trichloormethiazide en chloormadinon niet.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Dutasteride/Tamsulosine Sandoz is gecontra-indiceerd voor gebruik bij vrouwen. Er werden geen studies uitgevoerd om het effect van Dutasteride/Tamsulosine Sandoz te onderzoeken op de zwangerschap, de borstvoeding en de vruchtbaarheid. De volgende verklaringen weerspiegelen de beschikbare informatie uit studies met de individuele bestanddelen (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Zoals andere 5-alfa-reductaseremmers, inhibeert dutasteride de omzetting van testosteron naar dihydrotestosteron en kan bij een zwangere vrouw die een mannelijke foetus draagt, de ontwikkeling van de uitwendige geslachtsorganen van de foetus remmen (zie rubriek 4.4). Kleine hoeveelheden dutasteride werden teruggevonden in het sperma van patiënten die dutasteride kregen. Het is niet bekend of een mannelijke foetus nadeel zal ondervinden als zijn moeder blootgesteld wordt aan sperma van een patiënt die behandeld wordt met dutasteride (het risico is het grootst gedurende de eerste 16 weken van de zwangerschap).

Wanneer de partner van de patiënt zwanger is of mogelijk zwanger is, is het raadzaam (zoals met alle 5-alfa-reductaseremmers) dat de patiënt blootstelling van zijn partner aan sperma verhinderd door gebruik van een condoom.

Toediening van tamsulosinehydrochloride aan zwangere vrouwelijke ratten en konijnen leverde geen bewijs van foetale schade op.

Zie rubriek 5.3 voor informatie over preklinische gegevens.

Borstvoeding

Het is niet gekend of dutasteride of tamsulosine in de moedermelk worden uitgescheiden.

Vruchtbaarheid

Er werd gemeld dat dutasteride de zaadkenmerken beïnvloedt (verminderd aantal zaadcellen, zaadvolume en zaadcelbeweeglijkheid) bij gezonde mannen (zie rubriek 5.1). De mogelijkheid van verminderde mannelijke fertiliteit kan niet uitgesloten worden.

De effecten van tamsulosinehydrochloride op het aantal zaadcellen of op de spermafunctie werden niet geëvalueerd.

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

Er werden geen onderzoeken verricht naar de effecten van dutasteride/tamsulosine op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten echter geïnformeerd worden over het mogelijk optreden van symptomen met betrekking tot orthostatische hypotensie, zoals duizeligheid, wanneer ze Dutasteride/Tamsulosine Sandoz innemen.

4.8 Bijwerkingen

De gegevens die hier worden voorgesteld, hebben betrekking op de gelijktijdige toediening van dutasteride en tamsulosine uit de 4-jaar durende analyse van de CombAT (Combinatie van Avodart en Tamsulosine) studie, een vergelijking van dutasteride 0,5 mg en tamsulosine

0,4 mg eenmaal daags gedurende vier jaar als combinatietherapie of als monotherapie. Er werd bio-equivalentie van Dutasteride/Tamsulosine Sandoz met gelijktijdig toegediende dutasteride en tamsulosine aangetoond (zie rubriek 5.2). Er wordt ook informatie over de bijwerkingenprofielen van de individuele bestanddelen (dutasteride en tamsulosine) geleverd. Gelieve op te merken dat niet alle bijwerkingen die gemeld werden voor de individuele bestanddelen, gemeld werden voor Dutasteride/Tamsulosine Sandoz en dat deze werden bijgevoegd als informatie voor de voorschrijver.

Gegevens van de 4 jaar durende CombAT-studie toonden dat de incidentie van alle bijwerkingen die de onderzoeker aan het geneesmiddel toeschreef, tijdens het eerste, tweede, derde en vierde behandelingsjaar, respectievelijk 22%, 6%, 4% en 2% bedroeg voor dutasteride+tamsulosine-combinatietherapie, 15%, 6%, 3% en 2% voor dutasteride-monotherapie en 13%, 5%, 2% en 2% voor tamsulosine-monotherapie. De hogere incidentie van bijwerkingen in de groep met combinatietherapie tijdens het eerste behandelingsjaar was het gevolg van een hogere incidentie van voortplantingsstelselaandoeningen, meer bepaald ejaculatiestoornissen, waargenomen in deze groep.

De bijwerkingen die de onderzoeker toeschreef aan het geneesmiddel, werden gemeld met een incidentie groter dan of gelijk aan 1% tijdens het eerste behandelingsjaar in de CombAT Studie, BPH monotherapie klinische studies en REDUCE studie en worden in onderstaande tabel getoond.

Bovendien zijn de onderstaande bijwerkingen voor tamsulosine gebaseerd op openbaar beschikbare informatie. De frequentie van bijwerkingen kan verhogen als de combinatietherapie gebruikt wordt.

De frequentie van bijwerkingen, geïdentificeerd uit klinische studies:

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-orgaanklassegroep zijn bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaan klasse	Bijwerkingen	Dutasteride+ tamsulosine^a	Dutasteride	Tamsulosine^c
Zenuwstelselaandoeningen	Syncope	-	-	Zelden
	Duizeligheid	Vaak	-	Vaak
	Hoofdpijn	-	-	Soms
Hartaandoeningen	Hartfalen (samengestelde term ¹)	Soms	Soms ^d	-
	Palpitaties	-	-	Soms
Bloedvataandoeningen	Orthostatische hypotensie	-	-	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumdoeningen	Rhinitis	-	-	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	Constipatie	-	-	Soms

	Diarree	-	-	Soms
	Misselijkheid	-	-	Soms
	Braken	-	-	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Angio-oedeem	-	-	Zelden
	Stevens-Johnson syndroom	-	-	Zeer zelden
	Urticaria	-	-	Soms
	Huiduitslag	-	-	Soms
	Pruritus	-	-	Soms
Voortplantingsstoornissen en borstaandoeningen	Priapisme	-	-	Zeer zelden
	Impotentie ³	Vaak	Vaak ^b	-
	Veranderd (verminderd) libido ³	Vaak	Vaak ^b	-
	Ejaculatiestoornissen ^{3 ^}	Vaak	Vaak ^b	Vaak
	Borstaandoeningen ²	Vaak	Vaak ^b	-
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	-	-	Soms

^a. Dutasteride+tamsulosine: uit de CombAT studie - de frequentie van deze bijwerkingen daalt na verloop van tijd van de behandeling, van jaar 1 tot jaar 4.

^b. Dutasteride: uit BPH monotherapie klinische studies.

^c. Tamsulosine: uit EU 'Core Safety Profile' voor tamsulosine.

^d. REDUCE studie (zie rubriek 5.1).

Hartfalen composietterm is samengesteld uit congestief hartfalen, hartfalen, linkerventrikelfalen, acuut hartfalen, cardiogene shock, acuut linkerventrikelfalen, rechterventrikelfalen, acuut rechterventrikelfalen, ventrikelfalen, cardiopulmonaal falen, congestieve cardiomyopathie.

². Omvat gevoelige borsten en vergroting van de borsten.

³. Deze seksuele bijwerkingen zijn verbonden aan de behandeling met dutasteride (met inbegrip van de monotherapie en de combinatie met tamsulosine). Deze bijwerkingen kunnen aanhouden na stopzetting van de behandeling. De rol van dutasteride in dit aanhoudend effect is niet bekend.

[^]. Omvat verminderd zaadvolume.

ANDERE GEGEVENS

De REDUCE-studie bracht een hogere incidentie van Gleason 8-10 prostaatkankers aan het licht bij mannen behandeld met dutasteride, vergeleken met placebo (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Er kon niet worden vastgesteld of het effect van dutasteride op prostaatverkleining of studiegebonden factoren een impact hadden op de resultaten van deze studie.

Tijdens klinische studies en in de postmarketingperiode is het volgende gemeld: borstkanker bij mannen (zie rubriek 4.4).

Postmarketing gegevens

De bijwerkingen afkomstig van wereldwijde postmarketingervaring kwamen naar voor in spontane meldingen; daarom is de werkelijke incidentie niet gekend.

Dutasteride

Immuunsysteemaandoeningen

Frequentie onbekend: Allergische reacties, met inbegrip van huiduitslag, pruritus, urticaria, gelokaliseerd oedeem en angio-oedeem.

Psychische stoornissen

Frequentie onbekend: Depressie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Alopecie (verlies van lichaamsbehaaring), hypertrichose.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Frequentie onbekend: Pijn aan de testikels en zwelling van de testikels

Tamsulosine

Tijdens postmarketingopvolging werden meldingen van Intraoperatief Floppy Iris Syndroom (IFIS), een variant van klein pupilsyndroom, tijdens een operatie voor cataract geassocieerd met alfa₁-adrenoceptor antagonisten, inclusief tamsulosine (zie rubriek 4.4).

Bovendien werden atriale fibrillatie, aritmie, tachycardie, dyspneu, epistaxis, wazig zicht, verminderd zicht, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, ejaculatiestoornis, retrograde ejaculatie, ejaculatiefalen en droge mond gemeld in associatie met het gebruik van tamsulosine. De frequentie van de bijwerkingen en de rol van tamsulosine bij het veroorzaken ervan kan niet betrouwbaar worden vastgesteld.

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, E-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot overdosering van Dutasteride/Tamsulosine Sandoz. De volgende verklaringen weerspiegelen de beschikbare informatie voor de individuele bestanddelen.

Dutasteride

Tijdens studies met vrijwilligers werd gedurende 7 dagen dagelijks een enkelvoudige dosis van 40 mg/dag (80 maal de therapeutische dosis) dutasteride toegediend zonder significante veiligheidsproblemen. Tijdens klinische studies zijn doseringen van 5 mg per dag toegediend aan patiënten gedurende 6 maanden zonder bijkomende bijwerkingen in vergelijking met deze na een therapeutische dosering van 0,5 mg. Er bestaat geen specifiek antidotum voor dutasteride en daarom dienen bij een vermoedelijke overdosering gepaste symptomatische en ondersteunende behandelingen gegeven te worden.

Tamsulosine

Acute overdosis met 5 mg tamsulosinehydrochloride werd gemeld. Acute hypotensie (systolische bloeddruk 70 mm Hg), braken en diarree werden gezien. Deze werden behandeld met vloeistofsubstitutie en de patiënt kon dezelfde dag het ziekenhuis verlaten. In geval van acute hypotensie die optreedt na overdosering moet cardiovasculaire ondersteuning gegeven worden. De bloeddruk kan hersteld worden en de hartslag kan weer normaal worden door de patiënt neer te leggen. Als dit niet helpt, kunnen volumevergrotenende en, indien nodig, bloeddrukverhogende middelen worden gebruikt. De nierfunctie moet gemonitord worden en algemene ondersteunende maatregelen moeten toegepast worden. Dialyse levert waarschijnlijk geen voordeel op aangezien tamsulosine sterk gebonden is aan plasma-eiwitten.

Bij grote hoeveelheden kunnen actieve kool en een osmotisch laxeermiddel, zoals natriumsulfaat, toegediend worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: alfa-adrenoreceptor antagonisten, ATC-code: G04CA52

Dutasteride-tamsulosine is een combinatie van twee geneesmiddelen: dutasteride, een tweeledige 5 α -reductaseremmer (5 ARI) en tamsulosinehydrochloride, een antagonist van α_{1a} en α_{1d} adrenoreceptoren. Deze geneesmiddelen hebben complementaire werkingsmechanismen die de symptomen en de urinestroom snel verbeteren en het risico van acute urineretentie (AUR) en de noodzaak van een operatie in verband met BPH verkleinen.

Dutasteride inhibeert zowel type 1 als type 2, 5-alfa-reductase iso-enzymen die verantwoordelijk zijn voor de omzetting van testosteron in dihydrotestosteron (DHT). DHT is het androgeen dat voornamelijk verantwoordelijk is voor de groei van de prostaat en de ontwikkeling van BPH. Tamsulosine remt α_{1a} en α_{1d} adrenerge receptoren in de stromale gladde spier van de prostaat en in de blaashals. Ongeveer 75% van de α_1 -receptoren in de prostaat zijn van het α_{1a} subtype.

Dutasteride combinatietherapie met tamsulosine

De volgende verklaringen weerspiegelen de beschikbare informatie voor combinatietherapie van dutasteride en tamsulosine.

Dutasteride 0,5 mg/dag (n = 1.623), tamsulosine 0,4 mg/dag (n = 1.611) of de combinatie van Dutasteride 0,5 mg plus tamsulosine 0,4 mg (n = 1.610) werden onderzocht in een 4 jaar durende, multicentrische, multinationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, parallelle groepen studie bij

mannen met matige tot ernstige BPH-symptomen en met een prostaatvolume ≥ 30 ml en een PSA-waarde binnen het bereik van 1,5 - 10 ng/ml. Ongeveer 53% van de deelnemers werd in het verleden met een 5-alfa-reductaseremmer of een alfa1-adrenoreceptor antagonist behandeld. Het primair doeltreffendheidseindpunt tijdens de eerste 2 jaar van de behandeling was de wijziging van de Internationale ProstaatSymptomenScore (IPSS), een 8-punteninstrument dat steunt op AUA-SI, met een bijkomende vraag over de levenskwaliteit.

Secundaire doeltreffendheidseindpunten op 2 jaar omvatten maximale urinestroom (Q_{max}) en prostaatvolume. De combinatie bereikte significantie voor IPSS vanaf maand 3 vergeleken met Dutasteride en vanaf maand 9 vergeleken met tamsulosine. Voor Q_{max} bereikte de combinatie significantie vanaf maand 6 vergeleken met zowel dutasteride als tamsulosine.

De combinatie van dutasteride en tamsulosine geeft een grotere verbetering van de symptomen dan elk van de bestanddelen alleen. Na 2 jaar behandeling toonde de combinatietherapie een statistisch significante aangepaste gemiddelde verbetering van de symptoomscores van de baseline met -6,2 eenheden.

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

De daling van het totale prostaatvolume en van het volume van de overgangszone na 2 jaar behandeling was statistisch significant voor de combinatietherapie in vergelijking met de tamsulosine-monotherapie alleen.

Het primair doeltreffendheidseindpunt na 4 jaar behandeling was tijd tot eerste voorval van AUR- of BPH-gerelateerde chirurgie. Na 4 jaar behandeling verminderde de combinatietherapie op statistisch significante wijze het risico op AUR- of BPH-gerelateerde chirurgie (65,8% vermindering van het risico $p < 0,001$ [95% BI 54,7% tot 74,1%]) vergeleken met tamsulosine-monotherapie. De incidentie van AUR- of BPH-gerelateerde chirurgie tegen jaar 4 was 4,2% voor combinatiebehandeling en 11,9% voor tamsulosine ($p < 0,001$). Vergeleken met dutasteride monotherapie verminderde combinatiebehandeling het risico op AUR- of BPH-gerelateerde chirurgie met 19,6% ($p = 0,18$ [95% BI -10,9% tot 41,7%]). De incidentie van AUR- of BPH-gerelateerde chirurgie tegen jaar 4 was 5,2% voor dutasteride.

Secundaire doeltreffendheidseindpunten na 4 jaar behandeling omvatten tijd tot klinische progressie (gedefinieerd als samengesteld eindpunt van: IPSS-verslechtering met ≥ 4 punten, BPH-gerelateerde AUR, incontinentie, urineweginfectie (UWI) en nierinsufficiëntie) wijziging van Internationale Prostaatsymptoomscore (IPSS), maximale urinestroom (Q_{max}) en prostaatvolume. IPSS is een 8-punteninstrument dat steunt op AUA-SI, met een bijkomende vraag over de levenskwaliteit. De resultaten na 4 jaar behandeling staan hieronder:

Parameter	Tijdstip	Combinatie	Dutasteride	Tamsulosine
AUR- of BPH-gerelateerde chirurgie (%)	Incidentie in maand 48	4,2	5,2	11,9a
Klinische progressie* (%)	Maand 48	12,6	17,8b	21,5a

IPSS (eenheden)	[Baseline] Maand 48 (Wijziging ten opzichte van baseline)	[16,6] - 6,3	[16,4] - 5,3b	[16,4] - 3,8a
Q _{max} (ml/sec)	[Baseline] Maand 48 (Wijziging ten opzichte van baseline)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Prostaatvolume (ml)	[Baseline] Maand 48 (Wijziging ten opzichte van baseline)	[54,7] - 27,3	[54,6] - 28,0	[55,8] +4,6a
Overgangszone prostaatvolume (ml)#	[Baseline] Maand 48 (Wijziging ten opzichte van baseline)	[27,7] - 17,9	[30,3] - 26,5	[30,5] 18,2a
BPH Impact Index (BII) (eenheden)	[Baseline] Maand 48 (Wijziging ten opzichte van baseline)	[5,3] - 2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
IPSS Vraag 8 (BPH-gerelateerde Gezondheid Status) (eenheden)	[Baseline] Maand 48 (Wijziging ten opzichte van baseline)	[3,6] - 1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Baselinewaarden zijn gemiddelden en wijzigingen sinds de baseline zijn aangepaste gemiddelde wijzigingen.

* Klinische progressie werd gedefinieerd als samengesteld eindpunt van: IPSS-verslechtering met ≥ 4 punten, BPH-gerelateerde AUR, incontinentie, UWI en nierinsufficiëntie.

Gemeten in geselecteerde centra (13% van de gerandomiseerde patiënten)

a. Combinatie bereikte significantie ($p < 0,001$) t.o.v. tamsulosine in maand 48

b. Combinatie bereikte significantie ($p < 0,001$) t.o.v. dutasteride in maand 48

Dutasteride

Tijdens drie 2 jaar durende, multicenter, multinationale, placebogecontroleerde, dubbelblinde studies naar de primaire doeltreffendheid werd 0,5 mg/dag dutasteride of placebo beoordeeld bij 4.325 mannelijke patiënten met matige tot ernstige symptomen van BPH, met een prostaatvolume ≥ 30 ml en een PSA-waarde in het bereik van 1,5-10 ng/ml. Vervolgens werden deze studies voortgezet met een openlabel-uitbreiding tot 4 jaar, waarbij alle patiënten die in de studie bleven dutasteride kregen aan dezelfde dosis van 0,5 mg. 37% van de oorspronkelijk placebo gerandomiseerde patiënten en 40% van de dutasteride gerandomiseerde patiënten bleven tot 4 jaar in de studie. De meerderheid (71%) van de 2.340 deelnemers aan de openlabel uitbreidingsstudie vervulde de bijkomende 2 jaar aan openlabel behandeling.

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

De AUA-SI is een uit zeven items bestaande vragenlijst over BPH-gerelateerde symptomen, met een maximumscore van 35. De gemiddelde score bij baseline bedroeg ongeveer 17. Na zes maanden, één en twee jaar durende behandelingen had de placebogroep een gemiddelde verbetering van respectievelijk 2,5; 2,5 en 2,3 punten, terwijl de dutasteride-groep een verbetering vertoonde van respectievelijk 3,2; 3,8 en 4,5 punten. De verschillen tussen de groepen waren statistisch significant. De verbetering in de AUA-SI die gezien werd tijdens de eerste 2 jaar van dubbelblinde behandeling werd aangehouden tijdens een bijkomende 2 jaar van openlabel

uitbreidingsstudies.

Q_{\max} (maximale urinestroom):

De gemiddelde uitgangswaarde van de Q_{\max} voor de studies was ongeveer 10 ml/sec (normale $Q_{\max} \geq 15$ ml/sec). Na één en twee jaar behandeling was de stroom bij 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 van maand 1 tot maand 24. De toename van de maximale urinestroom die werd waargenomen tijdens de eerste 2 jaar dubbelblinde behandeling werd behouden tijdens de bijkomende 2 jaar openlabel-uitbreidingsstudies.

Acute urineretentie en chirurgische interventie:

Na twee jaar behandeling was de incidentie van AUR 4,2% in de placebogroep vergeleken met 1,8% in de dutasteride-groep (een vermindering van het risico van 57%). Dit verschil is statistisch significant en betekent dat 42 patiënten (95% CI 30-73) gedurende 2 jaar behandeld dienen te worden om een geval van AUR te voorkomen.

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

Haardistributie:

Het effect van dutasteride op de haardistributie werd niet formeel bestudeerd tijdens het fase-III-programma, hoewel 5-alfa-reductaseremmers haarverlies kunnen verminderen en haargroei kunnen induceren bij personen met mannelijk haarverliespatroon (mannelijke androgene alopecia).

Schildklierfunctie:

De schildklierfunctie werd tijdens een eenjarige studie bestudeerd bij gezonde mannen. De vrije thyroxinewaarden waren stabiel bij een dutasteridebehandeling, maar de TSH-waarden waren licht gestegen (0,4 MCIU/ml) in vergelijking met placebo aan het einde van de eenjarige behandeling. Hoewel de TSH-concentraties variabel waren, werden de TSH-veranderingen niet als klinisch significant beschouwd want de mediane TSH-intervallen (1,4 – 1,9 MCIU/ml) bleven binnen de normale limieten (0,5 – 5/6 MCIU/ml), de vrije thyroxineconcentraties waren stabiel binnen het normale interval en vergelijkbaar met de behandeling met zowel een placebo als dutasteride. In geen enkel van de klinische studies is er bewijs gevonden dat dutasteride de schildklierfunctie nadelig beïnvloedt.

Borstneoplasma:

Tijdens 2 jaar klinische studies, gelijk aan 3.374 patiëntjaren van blootstelling aan dutasteride, en op het moment van registratie in de 2-jaar durende openlabel-uitbreiding, werden er 2 gevallen van borstkanker gemeld bij met dutasteride behandelde patiënten en 1 geval bij een patiënt die placebo had gekregen. In de 4-jaar durende CombAT en REDUCE klinische studies, met 17.489 patiëntjaren van blootstelling aan dutasteride en 5.027 patiëntjaren van blootstelling aan de combinatie van dutasteride en tamsulosine, werden er in geen enkele behandelingsgroep gevallen van borstkanker gemeld.

Twee casecontrole, epidemiologische studies, de ene uitgevoerd in de V.S. (n=339 gevallen van borstkanker en n= 6.780 controlepatiënten) en de andere in het VK (n=398 gevallen van borstkanker en n=3.930 controlepatiënten), toonden echter geen stijging van het risico op borstkanker bij mannen met het gebruik van 5 ARI's (zie rubriek 4.4).

Resultaten uit de eerste studie toonden geen positieve associatie voor borstkanker bij mannen (relatief risico voor ≥ 1 jaar gebruik vooraleer diagnose van borstkanker in vergelijking met < 1 jaar gebruik: 0,70; 95% CI 0,34; 1,45). In de tweede studie was de geschatte odds ratio voor borstkanker, geassocieerd met het gebruik van 5 ARI's in vergelijking met het niet gebruiken ervan 1,08; 95% CI 0,62; 1,87).

Er werd niet aangetoond dat er een oorzakelijk verband bestaat tussen het optreden van borstkanker bij mannen en het langdurige gebruik van dutasteride.

Effecten op mannelijke fertiliteit:

De effecten van dutasteride 0,5 mg/dag op de zaadkenmerken werden bestudeerd bij gezonde vrijwilligers van 18 tot 52 jaar oud (n=27 dutasteride, n=23 placebo) over een periode van 52 weken behandeling en 24 weken follow-up na behandeling. Op 52 weken bedroeg de gemiddelde procentuele vermindering ten opzichte van de aanvangswaarden voor het totaal aantal zaadcellen, het zaadvolume en de zaadcelbeweeglijkheid respectievelijk 23%, 26% en 18% in de dutasteride-groep, na aanpassing voor wijzigingen ten opzichte van de aanvangswaarden in de placebogroep. De zaadcelconcentratie en zaadcelmorfologie werden niet beïnvloed. Na 24 weken follow-up bleef de gemiddelde procentuele wijziging van het totaal aantal zaadcellen in de dutasteride-groep 23% lager dan de aanvangswaarde. Terwijl de gemiddelde waarden voor alle parameters op alle tijdstippen binnen de normale grenzen bleven en de vooraf vastgelegde criteria voor klinisch significante wijziging (30%) niet bereikten, vertoonden twee deelnemers in de dutasteride-groep op 52 weken een met meer dan 90% verminderd aantal zaadcellen ten opzichte van de aanvangswaarde, met gedeeltelijk herstel in de 24-weeken durende follow-up. De mogelijkheid van verminderde mannelijke fertiliteit kan niet uitgesloten worden.

Cardiovasculaire bijwerkingen:

In een 4 jaar durende BPH-studie naar dutasteride in combinatie met tamsulosine bij 4.844 mannen (CombAT-studie) was de incidentie van de composietterm van hartfalen hoger in de combinatiegroep (14/1610, 0,9%) dan in beide monotherapiegroepen: dutasteride (4/1623; 0,2%) en tamsulosine, (10/1611; 0,6%).

In een afzonderlijke 4 jaar durende studie bij 8.231 mannen tussen 50 en 75 jaar oud, met een voorafgaande negatieve biopsie voor prostaatkanker en een PSA-basiswaarde tussen 2,5 ng/ml en 10,0 ng/ml voor mannen tussen 50 en 60 jaar oud, of tussen 3 ng/ml en 10,0 ng/ml voor mannen ouder dan 60 jaar (de REDUCE-studie), was er een hogere incidentie van de composietterm hartfalen bij personen die dutasteride 0,5 mg eenmaal daags namen (30/4105; 0,7%) vergeleken met personen die placebo namen (16/4126; 0,4%). Een post-hoc analyse van deze studie toonde een hogere incidentie van de composietterm hartfalen bij personen die tegelijk dutasteride en een alfa₁-adrenoceptorantagonist innamen (12/1152; 1,0%) vergeleken met personen die dutasteride en geen alfa₁-adrenoceptorantagonist innamen (18/2953; 0,6%), die placebo en een alfa₁-adrenoceptorantagonist innamen (1/1399; $<0,1\%$), of die placebo en geen alfa₁-adrenoceptorantagonist innamen (15/2727; 0,6%).

In een meta-analyse van 12 gerandomiseerde, placebo- of comparator-gecontroleerde klinische studies (n=18,802) waarin de risico's op het ontwikkelen van cardiovasculaire bijwerkingen door het gebruik van dutasteride (door vergelijking met controlepatiënten) geëvalueerd werden, werd geen statistisch significante stijging gevonden van het risico op hartfalen (RR 1,05; CI 95% 0,71; 1,57), acuut myocardinfarct (RR 1,00; CI 95% 0,77; 1,30) of beroerte (RR 1,20; CI 95% 0,88; 1,64).

Prostaatkanker en hooggradige tumoren

In een 4 jaar durende vergelijking van placebo en Dutasteride bij 8.231 mannen tussen 50 en 75 jaar oud, met een voorafgaande negatieve biopsie voor prostaatkanker en een PSA-basiswaarde

tussen 2,5 ng/ml en 10,0 ng/ml voor mannen tussen 50 en 60 jaar oud, of tussen 3 ng/ml en 10,0 ng/ml voor mannen ouder dan 60 jaar (de REDUCE-studie) waren er van 6.706 personen prostaatnaaldbiopsiegegevens (vooral protocolgestuurd) beschikbaar voor analyse om de Gleasonscores te bepalen. Er werden in de studie 1.517 personen gediagnosticeerd met prostaatkanker. De meeste op biopsie detecteerbare prostaatkankers in beide behandelingsgroepen werden gediagnosticeerd als laaggradig (Gleason 5-6; 70%).

Er was een hogere incidentie van Gleason 8-10 prostaatkankers in de dutasteride-groep (n=29 - 0,9%) vergeleken met de placebogroep (n=19; 0,6%) (p=0,15). In jaren 1-2 was het aantal personen met Gleason 8-10 kankers vergelijkbaar in de dutasteride-groep (n=17; 0,5%) en de placebogroep (n=18; 0,5%). In jaren 3-4 werden meer Gleason 8-10 kankers gediagnosticeerd in de dutasteride-groep (n=12; 0,5%) dan in de placebogroep (n=1; <0,1%) (p=0,0035). Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van dutasteride na 4 jaar bij de mannen met een risico van prostaatkanker. Het percentage patiënten gediagnosticeerd met Gleason 8-10 kankers was consistent doorheen alle studieperiodes (jaren 1-2 en jaren 3-4) in de dutasteride-groep (0,5% in elke tijdsperiode), terwijl in de placebogroep het percentage patiënten gediagnosticeerd met Gleason 8-10 kankers lager was tijdens jaren 3-4 dan tijdens jaren 1-2 (respectievelijk <0,1% versus 0,5%) (zie rubriek 4.4). Er was geen verschil in incidentie van Gleason 7-10 kankers (p=0,81).

De bijkomende 2 jaar durende follow-upstudie van de REDUCE-studie identificeerde geen nieuwe gevallen van Gleason 8–10 prostaatkankers.

In een 4 jaar durende BPH-studie (CombAT) zonder protocolgestuurde biopsieën waarin alle diagnoses van prostaatkanker steunden op gemotiveerde biopsieën, waren de percentages Gleason 8-10 kanker (n=8; 0,5%) voor dutasteride, (n=11; 0,7%) voor tamsulosine en (n=5; 0,3%) voor combinatietherapie.

Vier verschillende epidemiologische, populatie-gebaseerde studies (waarvan twee gebaseerd waren op een totale populatie van 174.895, een op een populatie van 13.892 en een op een populatie van 38.058) toonden dat het gebruik van 5-alfa reductaseremmers niet geassocieerd is met het optreden van hooggradige prostaatkanker, noch met prostaatkanker of globale mortaliteit.

Het verband tussen dutasteride en hooggradige prostaatkanker is onduidelijk.

Effecten op de seksuele functie:

De effecten van dutasteride/tamsulosine op de seksuele functie werden geëvalueerd in een dubbelblinde, placebocontroleerde studie bij seksueel actieve mannen met BPH (n=243 dutasteride-tamsulosine, n=246 placebo). Er werd een statistisch significante (p<0,001) grotere daling (verergering) in de Men's Sexual Health Questionnaire (MSHQ) score gezien op 12 maanden in de combinatiegroep. De daling stond hoofdzakelijk in verband met een verergering van de ejaculatie en de globale tevredenheidsdomeinen dan met de erectiedomeinen. Deze effecten hadden geen invloed op de perceptie van de deelnemers van de studie van dutasteride/tamsulosine, dat een statistisch significante hogere tevredenheid kreeg doorheen de 12 maanden in vergelijking met placebo (p<0,05). In deze studie traden de seksuele bijwerkingen op tijdens de 12 maanden behandeling en ongeveer de helft ervan verdween binnen 6 maanden na de behandeling.

Het is bekend dat dutasteride/tamsulosine-combinatietherapie en dutasteride-monotherapie bijwerkingen op de seksuele functie veroorzaken (zie rubriek 4.8).

Zoals gezien in andere klinische studies, waaronder CombAT en REDUCE, vermindert de incidentie van bijwerkingen op de seksuele functie na verloop van tijd als de behandeling wordt voortgezet.

Tamsulosine

Tamsulosine verhoogt de maximale urinestroom. Het verlicht obstructie door de gladde spieren in de prostaat en de urinebuis te ontspannen, waardoor plas-symptomen verbeteren. Het verbetert ook de symptomen om urine op te houden waarbij de instabiliteit van de blaas een belangrijke rol speelt. Deze effecten op de symptomen om urine op te houden en te plassen worden tijdens langdurige behandeling aangehouden. De noodzaak voor chirurgie of katheterisatie wordt significant uitgesteld.

α 1-adrenoreceptorantagonisten kunnen de bloeddruk verlagen door de perifere weerstand te verminderen. Er werd geen klinisch significante bloeddrukdaling waargenomen tijdens studies met tamsulosine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er werd bio-equivalentie aangetoond tussen dutasteride-tamsulosine en gelijktijdige dosering met afzonderlijke dutasteride- en tamsulosinecapsules.

De bio-equivalentiestudie met enkelvoudige dosis werd uitgevoerd bij patiënten die nuchter waren en bij patiënten die gegeten hadden. Er werd een daling van 30% in C_{max} gezien voor het bestanddeel tamsulosine van dutasteride-tamsulosine in de gevoede toestand vergeleken met de nuchtere toestand. Voedsel had geen effect op AUC van tamsulosine.

Absorptie

Dutasteride

Na orale toediening van een eenmalige dosis van 0,5 mg dutasteride worden serumpiekconcentraties van dutasteride bereikt na 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 biologisch beschikbaar. Zowel de absorptiesnelheid en -hoeveelheid van tamsulosine zijn verminderd als het wordt ingenomen binnen 30 minuten van een maaltijd. Gelijkmatigheid van de absorptie kan bevorderd worden als de patiënt Dutasteride/Tamsulosine Sandoz altijd na dezelfde maaltijd inneemt. Tamsulosine toont dosisproportionele plasmablootstelling.

Na een enkelvoudige dosis tamsulosine in gevoede toestand treedt de plasmaconcentratiepiek van tamsulosine na ongeveer 6 uur op en in de steady state, die op dag 5 van meervoudige dosering wordt bereikt, is de gemiddelde steady state C_{max} bij patiënten ongeveer twee derde hoger dan deze die bereikt werd na een enkelvoudige dosis. Hoewel dit werd waargenomen bij oudere patiënten, zou dezelfde bevinding verwacht worden bij jongere patiënten.

Distributie

Dutasteride

Dutasteride heeft een groot verdelingsvolume (300 tot 500 l) en is sterk aan plasma-eiwitten gebonden (>99,5%). Na dagelijkse dosering bereiken de concentraties dutasteride in het serum 65% van de steady-state concentratie na 1 maand en ongeveer 90% na 3 maanden. Steady-state serumconcentraties (C_{ss}) van ongeveer 40 ng/ml worden bereikt na 6 maanden bij een dosering van 0,5 mg eenmaal daags. De overgang van dutasteride van serum in sperma was gemiddeld 11,5%.

Tamsulosine

Bij mannen wordt tamsulosine voor 99% gebonden aan plasma-eiwitten. Het distributievolume is klein (ongeveer 0,2 l/kg).

Biotransformatie

Dutasteride

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 bereiken van de steady-state, wordt 1,0% tot 15,4% (gemiddeld 5,4%) van de toegediende dosis als onveranderd dutasteride uitgescheiden in de feces. De rest wordt in de feces uitgescheiden als 4 hoofdmetabolieten, die elk 39%, 21%, 7% en 7% van het geneesmiddelgerelateerde materiaal bevatten en 6 minder belangrijke metabolieten (minder dan 5% elk). In de menselijke urine worden alleen sporen van onveranderd dutasteride gedetecteerd (minder dan 0,1% van de dosis).

Tamsulosine

Er is geen enantiomere bioconversie van tamsulosinehydrochloride [R(-) isomeer] naar het S(+) isomeer bij mensen. Tamsulosinehydrochloride wordt uitgebreid gemetaboliseerd door cytochroom P450 enzymen in de lever en minder dan 10% van de dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. Het farmacokinetisch profiel van de metabolieten bij mensen werd echter nog niet vastgesteld. *In vitro* resultaten duiden aan dat CYP3A4 en CYP2D6 betrokken zijn bij het metabolisme van tamsulosine, evenals een kleinere deelname van andere CYP iso-enzymen. Inhibitie van leverenzymen die geneesmiddelen metaboliseren kan leiden tot een grotere blootstelling aan tamsulosine (zie rubriek 4.4 en 4.5). De metabolieten van tamsulosinehydrochloride ondergaan uitgebreide conjugatie tot glucuronide of sulfaat voordat ze via de nieren worden uitgescheiden.

Eliminatie

Dutasteride

De eliminatie van dutasteride is dosisafhankelijk en het proces lijkt beschreven te kunnen worden als twee parallelle eliminatiewegen, de ene weg is verzadigbaar bij klinisch relevante concentraties en de andere niet. Bij lage serumconcentraties (minder dan 3 ng/ml), wordt dutasteride snel geklaard door zowel de concentratieafhankelijke als de concentratieonafhankelijke eliminatiewegen. Enkelvoudige doseringen van 5 mg of minder vertoonden een snelle klaring en een korte halfwaardetijd van 3 tot 9 dagen.

Bij therapeutische concentraties na herhaalde dosering van 0,5 mg/dag domineert de tragere lineaire eliminatieweg en is de halfwaardetijd ongeveer 3-5 weken.

Tamsulosine

Tamsulosine en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk uitgescheiden in de urine met ongeveer 9% van een dosis die aanwezig is in de vorm van onveranderd actief bestanddeel.

Na intraveneuze of orale toediening van een formulering met onmiddellijke vrijstelling, bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd van tamsulosine in plasma 5 tot 7 uur. Omwille van de farmacokinetiek die door de absorptiesnelheid gecontroleerd wordt met tamsulosinecapsules met gereguleerde vrijstelling is de eliminatiehalfwaardetijd van tamsulosine in de gevoede toestand ongeveer 10 uur en in de steady state ongeveer 13 uur.

Ouderen

Dutasteride

Na toediening van een eenmalige dosering van 5 mg dutasteride, werd de farmacokinetiek van dutasteride geëvalueerd bij 36 gezonde mannelijke patiënten tussen 24 en 87 jaar. Er werd geen significante leeftijdsinvloed gezien bij blootstelling aan dutasteride, maar de halfwaardetijd was korter bij mannen onder de 50. De halfwaardetijd bij de 50- tot 69-jarigen was statistisch niet verschillend in vergelijking met de groep van 70 jaar en ouder.

Tamsulosine

Cross-studie vergelijking van algemene tamsulosinehydrochlorid-blootstelling (AUC) en halfwaardetijd duidt aan dat de farmacokinetische beschikbaarheid van tamsulosinehydrochloride een beetje langer duurt bij oudere mannen in vergelijking met jonge, gezonde mannelijke vrijwilligers. Intrinsieke klaring is onafhankelijk van de binding van tamsulosinehydrochloride aan AAG, maar vermindert met de leeftijd, wat resulteert in een algemeen hogere blootstelling van 40% (AUC) bij patiënten tussen 55 tot 75 jaar oud in vergelijking met patiënten tussen 20 tot 32 jaar oud.

Nierinsufficiëntie

Dutasteride

Het effect van een nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van dutasteride werd niet onderzocht. Minder dan 0,1% van een 0,5 mg dosis dutasteride die zijn steady-state bereikt heeft, wordt echter teruggevonden in menselijke urine. Er wordt dus geen klinisch significante stijging van de dutasteride-plasmaconcentraties verwacht voor patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Tamsulosine

De farmacokinetiek van tamsulosinehydrochloride werd vergeleken bij 6 patiënten met lichte tot matige ($30 \leq CL_{cr} < 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) of matige tot ernstige ($10 \leq CL_{cr} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nierinsufficiëntie en 6 normale patiënten ($CL_{cr} > 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Terwijl een verandering in de algemene plasmaconcentratie van tamsulosinehydrochloride werd waargenomen als resultaat van een veranderde binding aan AAG, bleven de ongebonden (actieve) concentratie van tamsulosinehydrochloride en de intrinsieke klaring relatief constant. Daarom is een dosisaanpassing van de capsules tamsulosinehydrochloride niet nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie. Patiënten met een nieraandoening in het eindstadium ($CL_{cr} < 10 \text{ ml/min/1,73m}^2$) werden echter niet bestudeerd.

Leverinsufficiëntie

Dutasteride

Het effect van dutasteride op de farmacokinetische eigenschappen bij leverinsufficiëntie is niet bestudeerd (zie rubriek 4.3). Omdat dutasteride hoofdzakelijk door metabolisatie geëlimineerd wordt, verwacht men dat de dutasteride-plasmaconcentraties bij deze patiënten verhoogd zullen zijn en de halfwaardetijd van dutasteride verlengd (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.4).

Tamsulosine

De farmacokinetiek van tamsulosinehydrochloride werd vergeleken bij 8 patiënten met matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh's classificatie: Graad A en B) en 8 normale patiënten. Terwijl een verandering in de algemene plasmaconcentratie van tamsulosinehydrochloride werd waargenomen als resultaat van een veranderde binding aan AAG, verandert de ongebonden (actieve) concentratie van tamsulosinehydrochloride niet significant met slechts een matige (32%) wijziging in intrinsieke klaring van ongebonden tamsulosinehydrochloride. Daarom is een dosisaanpassing van tamsulosinehydrochloride niet nodig bij patiënten met matige leverfunctiestoornis. Tamsulosine hydrochloride is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen niet-klinische studies verricht met Dutasteride/Tamsulosine Sandoz. Dutasteride en tamsulosinehydrochloride werden individueel uitgebreid geëvalueerd in toxiciteitstests op dieren en de bevindingen waren consistent met de gekende farmacologische werkingen van 5 alfa-reductaseremmers en alfa₁-adrenoceptor-antagonisten. De volgende verklaringen weerspiegelen de beschikbare informatie voor de individuele bestanddelen.

Dutasteride

Huidige studies naar de algemene toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit lieten geen enkel bijzonder risico voor de mens zien.

Reproductietoxiciteitsstudies bij mannelijke ratten hebben een afgenomen gewicht van de prostaat en de zaadblaasjes, een afgenomen secretie van de andere genitale klieren en een afname van de fertiliteitwijzers laten zien (veroorzaakt door het farmacologische effect van dutasteride). Het klinische belang van deze bevindingen is niet bekend.

Zoals bij andere 5-alfa-reductaseremmers werd een feminisatie van mannelijke foetussen van ratten en konijnen gezien na toediening van dutasteride gedurende de dracht. Dutasteride is waargenomen in het bloed van vrouwelijke ratten na het paren met mannetjes die met dutasteride waren behandeld. 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 zaad zou kunnen gebeuren. Het is onwaarschijnlijk dat een mannelijke foetus negatieve gevolgen zal ondervinden van de overdracht van dutasteride in sperma.

Tamsulosine

Studies naar de algemene toxiciteit en genotoxiciteit lieten geen enkel bijzonder risico voor de mens zien, behalve deze met betrekking tot de farmacologische eigenschappen van tamsulosine.

In carcinogeniteitsstudies bij ratten en muizen produceerde tamsulosinehydrochloride een verhoogde incidentie van proliferatieve wijzigingen van de borstklieren bij vrouwtjes. Deze bevindingen, die waarschijnlijk gemedieerd zijn door hyperprolactinemie en enkel optraden bij hoge doses, worden als niet klinisch relevant beschouwd.

Hoge doses tamsulosinehydrochloride resulteerden in een reversibele daling van de vruchtbaarheid bij mannelijke ratten, wat mogelijk te wijten is aan de wijzigingen van de zaadinhoud of een verslechtering van de ejaculatie. De effecten van tamsulosine op het aantal zaadcellen of op de spermafunctie werden niet geëvalueerd.

Toediening van tamsulosinehydrochloride aan zwangere vrouwelijke ratten en konijnen in een hogere dosis dan de therapeutische dosis leverde geen bewijs van foetale schade op.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Harde capsuleomhulling:

Hypromellose

Carrageenan (E 407)

Kaliumchloride

Titaandioxide (E 171)

Ijzeroxide rood (E 172)

Zonnegeel FCF (E 110)

Inhoud in dutasteride zachte capsule:

Inhoud capsule:

Glycerolmonocaprylocapraat

Butylhydroxytolueen (E 321)

Zachte capsuleomhulling:

Gelatine

Glycerol

Titaandioxide (E 171)

Geel ijzeroxide (E 172)

Triglyceriden, middellange keten

Lecithine (kan sojaolie bevatten) (E 322)

Tamsulosine pellets:

Microkristallijne cellulose

Methacrylzuur - ethylacrylaat copolymeer (1:1) dispersie 30%

Methacrylzuur - ethylacrylaat copolymeer (1:1)

Magnesiumstearaat

Natriumhydroxide

Triacetine

Talk

Titaandioxide (E 171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Voor HDPE-flessen, na eerste opening niet langer gebruiken dan 6 weken voor de verpakkingsgrootte van 30 capsules en niet langer dan 18 weken voor de verpakkingsgrootte van 90 capsules.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Hoge Densiteit Polyethyleen (HDPE) flessen, afgedekt met aluminiumfolie met kindveilige sluitingen in polypropyleen.

Aluminium/aluminium blisterverpakkingen.

Ze zijn verkrijgbaar in verpakkingen van 7, 30 en 90 capsules verpakt in ofwel HDPE-flessen ofwel in aluminium/aluminium blisterverpakkingen.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dutasteride wordt door de huid opgenomen. Daarom dient contact met lekkende capsules te worden vermeden. Bij contact met lekkende capsules dient het contactgebied onmiddellijk met water en zeep te worden gereinigd (zie rubriek 4.4).

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

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

HDPE-fles: BE560604
Aluminium/aluminium blister: BE560595

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 30/04/2020
Datum van laatste verlenging: 09/02/2024

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 09/2025
Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2025