1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dutasteride/Tamsulosine Teva 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 (overeenkomend met 0,367 mg tamsulosine).

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke capsule bevat 299,46 mg propyleenglycolmonocaprylaat, Type II en sporen van propyleenglycol in de zwarte drukinkt.
Elke capsule bevat ook minder dan 1 mmol (23 mg) natrium en sporen van lecithine (kan soja olie bevatten).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard

Langwerpige, harde capsules, gedeeltelijk bruin en gedeeltelijk beige, bedrukt met *C001* in zwarte inkt met een lengte van ongeveer 24 mm.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (inclusief ouderen)
De aanbevolen dosering van Dutasteride/Tamsulosine Teva bedraagt één capsule (0,5 mg/0,4 mg) eenmaal daags.

Waar dit van toepassing is, kan Dutasteride/Tamsulosine Teva gebruikt worden als vervanging van gelijktijdig toegediend dutasteride en tamsulosinehydrochloride in een bestaande duale therapie, teneinde de behandeling te vereenvoudigen.

Wanneer dit klinisch aangewezen is, kan een directe verandering van dutasteride of tamsulosinehydrochloride monotherapie naar Dutasteride/Tamsulosine Teva overwogen worden.

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

Pediatrische patiënten
Dutasteride-tamsulosine is gecontra-indiceerd voor gebruik door pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar oud) (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening
Voor oraal gebruik.

De patiënten moeten de instructie krijgen om de capsules in hun geheel in te slikken, elke dag ongeveer 30 minuten na dezelfde dagelijkse maaltijd. De capsules mogen niet worden stukgebeten of geopend. Contact met de inhoud van de dutasteridecapsule binnenin de harde capsule kan leiden tot irritatie van het orofaryngeale slijmvlies.

4.3 Contra-indicaties

Dutasteride/Tamsulosine Teva 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 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 geïncludeerd) vergeleken met placebo. Resultaten van dit onderzoek lieten een hogere incidentie zien van Gleason 8 – 10 prostaatkankers bij de met dutasteride behandelde mannen (n=29, 0,9%) vergeleken met placebo (n=19, 0,6%). Het verband tussen dutasteride en Gleason 8 – 10 prostaatkankers is niet duidelijk. Daarom moeten mannen die Dutasteride/Tamsulosine Teva gebruiken regelmatig worden onderzocht op prostaatkanker (zie rubriek 5.1).

Prostaatspecifiek antigeen (PSA)

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

Bij patiënten die Dutasteride/Tamsulosine Teva 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 Teva gebruiken, kan duiden op de aanwezigheid van prostaatkanker of slechte therapietrouw tijdens de behandeling met Dutasteride/Tamsulosine Teva 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 Teva niet met het gebruik van PSA als hulpmiddel bij de diagnose van prostaatkanker.

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

Digitaal rectaal toucher, zowel als andere bepalingen op prostaatkanker of op een andere lichamelijke gesteldheid die dezelfde symptomen geeft als BPH, moeten bij patiënten worden uitgevoerd voordat de behandeling met Dutasteride/Tamsulosine Teva wordt gestart en periodiek daarna.

Cardiovasculaire bijwerkingen
In twee 4 jaar durende klinische onderzoeken 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 alfa$_1$-adrenoceptorantagonist, 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 alfa1- adrenoceptorantagonisten ondersteunen geen conclusie over toegenomen cardiovasculair risico's (zie rubriek 5.1).

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

Verminderde nierfunctie
De behandeling van patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 10 ml/min) moet met voorzichtigheid gebeuren, aangezien Dutasteride/Tamsulosine Teva bij deze patiënten niet onderzocht is.

Hypotensie
Orthostatisch: evenals dat met andere alfa$_1$-adrenoceptorantagonisten het geval is, kan een verlaging van de bloeddruk optreden door de behandeling met tamsulosine. Als gevolg hiervan kan zelden een syncope optreden. Patiënten die beginnen met de Dutasteride/Tamsulosine Teva behandeling moeten gewaarschuwd worden dat zij bij de eerste tekenen van orthostatische hypotensie (duizeligheid, zwakheid) gaan zitten of liggen totdat de symptomen zijn verdwenen.

Om de kans op het ontwikkelen van houdingsafhankelijke hypotensie te minimaliseren moet de patiënt hemodynamisch stabiel zijn via een behandeling met alfa$_1$-adrenoceptorantagonisten voordat met het gebruik van PDE5-remmers wordt gestart.

Symptomatisch: bij gelijktijdige toediening van alfa adrenerge blokkers, waaronder tamsulosine, met PDE5-remmers (bijv. sildenafil, tadalafil, vardenafil) wordt voorzichtigheid geadviseerd. Alfa$_1$-adrenoceptorantagonisten en PDE5-remmers zijn beide vasodilatoren die de bloeddruk kunnen verlagen. Gelijktijdig gebruik van deze twee geneesmiddelenklassen kan symptomatische hypotensie veroorzaken (zie rubriek 4.5).

Intra-operatief floppy irissyndroom
Het intra-operatieve floppy irissyndroom (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 Dutasteride/Tamsulosine Teva bij patiënten, bij wie een cataractoperatie is gepland, wordt daarom niet aanbevolen.

Gedurende de preoperatieve beoordeling moeten chirurgen die een cataract-operatie verrichten en oogheelkundige teams er rekening mee houden of patiënten, bij wie een cataractoperatie gepland is, behandeld worden of behandeld geweest zijn met Dutasteride/Tamsulosine Teva. 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.

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.

Remmers van CYP3A4 en CYP2D6
Gelijktijdig gebruik van tamsulosinehydrochloride met sterke CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol) of, in mindere mate, met sterke CYP2D6-remmers (bijv. paroxetine) kan de tamsulosine blootstelling verhogen (zie rubriek 4.5).

Daarom wordt tamsulosinehydrochloride niet aanbevolen bij patiënten die een sterke CYP3A4-remmer gebruiken en moet men voorzichtig zijn met het gebruik bij patiënten die een matige CYP3A4-remmer, een sterke of matige CYP2D6-remmer, een combinatie van zowel een CYP3A4- als een CYP2D6-remmer gebruiken, of bij patiënten van wie bekend is dat ze slechte CYP2D6-metaboliseerders zijn.

Verminderde leverfunctie
Dutasteride/Tamsulosine Teva is niet onderzocht bij patiënten met een leveraandoening. Voorzichtigheid moet worden betracht bij toediening van dutasteride aan patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

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-alfareductase-remmer. Patiënten moet worden aangeraden om medisch advies in te winnen als een van deze symptomen optreedt.

Dutasteride/Tamsulosine Teva bevat propyleenglycol
Dit geneesmiddel bevat 299,46 mg propyleenglycolmonocaprylaat, type II (overeenkomend met meer dan 1 mg/kg/dag, maar minder dan 50 mg/kg/dag propyleenglycol) en sporen van propyleenglycol in de zwarte drukinkt.

Dutasteride/Tamsulosine Teva bevat lecithine uit soja
Dit geneesmiddel bevat sporen van lecithine uit soja, waardoor het soja olie kan bevatten. Dit middel niet gebruiken indien u allergisch bent voor pinda's of soja.

Dutasteride/Tamsulosine Teva bevat natrium
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 is geen onderzoek naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd bij dutasteride/tamsulosine. De volgende gegevens weerspiegelen de informatie die over de afzonderlijke componenten bekend is.

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

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 kan echter worden overwogen wanneer bijwerkingen optreden.

Het dient opgemerkt te worden dat, wanneer sprake is van enzymremming, de lange halfwaardetijd nog verder verlengd kan worden en dat het dan meer dan 6 maanden kan duren voordat een nieuwe steady-state is bereikt bij gelijktijdige therapie.

Toediening van 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 tamsulosinehydrochloride met geneesmiddelen die de bloeddruk kunnen verlagen, inclusief anesthetica, 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 sterke CYP3A4-remmer) resulteerde in een toename van de Cmax en AUC van tamsulosinehydrochloride met respectievelijk een factor 2,2 en 2,8. Gelijktijdige toediening van tamsulosinehydrochloride en paroxetine (een sterke CYP2D6-remmer) resulteerde in een toename van de Cmax en AUC van tamsulosinehydrochloride met respectievelijk een factor 1,3 en 1,6. Een vergelijkbare toename in blootstelling wordt verwacht voor slechte CYP2D6-metaboliseerders in vergelijking met uitgebreide metaboliseerders als ze gelijktijdig worden toegediend met een sterke CYP3A4-remmer. De effecten van gelijktijdige toediening van zowel CYP3A4- als CYP2D6-remmers met tamsulosinehydrochloride zijn niet klinisch geëvalueerd, de tamsulosine blootstelling kan echter mogelijk significant toenemen (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening van tamsulosinehydrochloride (0,4 mg) en cimetidine (400 mg iedere 6 uur gedurende 6 dagen) resulteerde in een afname van de klaring (26%) en een toename van de AUC (44%) van tamsulosinehydrochloride. Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer dutasteride- tamsulosine in combinatie met cimetidine wordt gebruikt.

Er is geen definitief interactieonderzoek tussen tamsulosinehydrochloride en warfarine uitgevoerd. Resultaten uit beperkte *in vitro* en *in vivo* onderzoeken leveren geen conclusies op. Diclofenac en warfarine kunnen echter de eliminatiesnelheid van tamsulosine verhogen. Voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van warfarine en tamsulosinehydrochloride.

Er zijn geen interacties gezien wanneer tamsulosinehydrochloride gelijktijdig werd gegeven met respectievelijk atenolol, enalapril, nifedipine of theofylline. Gelijktijdige toediening met furosemide zorgt voor een daling van de plasmaspiegels van tamsulosine, 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 propranolol, trichloormethiazide, chloormadinon, amitriptyline, diclofenac, glibenclamide of simvastatine. Tamsulosine op zijn beurt verandert de vrije fractie van respectievelijk diazepam, propranolol, trichloormethiazide of chloormadinon niet.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Dutasteride/Tamsulosine Teva is gecontra-indiceerd voor gebruik door vrouwen. Er is geen onderzoek geweest waarbij het effect van dutasteride/tamsulosine op de zwangerschap, borstvoeding en fertiliteit is onderzocht. De volgende gegevens weerspiegelen de informatie, die uit onderzoek van de afzonderlijke componenten bekend is (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.

Toediening van tamsulosinehydrochloride aan zwangere vrouwelijke ratten en konijnen gaf geen aanwijzingen dat er sprake was van foetale schade.

Voor informatie over preklinische gegevens, zie rubriek 5.3.

Borstvoeding
Het is niet bekend of dutasteride of tamsulosine 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/tamsulosine op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten echter geïnformeerd worden over het mogelijke optreden van met orthostatische hypotensie samenhangende symptomen zoals duizeligheid, na het innemen van Dutasteride/Tamsulosine Teva.

4.8 Bijwerkingen

De in deze rubriek gepresenteerde gegevens hebben betrekking op gelijktijdig toegediende dutasteride en tamsulosine en zijn afkomstig uit de vierjaars analyse van het CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin) onderzoek. Dit onderzoek was een vier jaar durend vergelijkend onderzoek tussen een eenmaal daagse dosering van 0,5 mg dutasteride en 0,4 mg tamsulosine als monotherapie of als combinatietherapie. Er is aangetoond dat dutasteride/tamsulosine bio-equivalent is aan gelijktijdig toegediende dutasteride en tamsulosine (zie rubriek 5.2). Informatie over de bijwerkingenprofielen van de afzonderlijke componenten (dutasteride en tamsulosine) wordt ook verstrekt. Opgemerkt moet worden dat niet alle bij de individuele componenten genoemde bijwerkingen bij dutasteride/tamsulosine gemeld zijn en deze zijn opgenomen als informatie voor de voorschrijver.

De vierjaarsgegevens uit het CombAT-onderzoek 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, klinische onderzoeken met BPH monotherapie en het REDUCE onderzoek werden tijdens het eerste behandelingsjaar de door de onderzoekers als geneesmiddelgerelateerd beoordeelde bijwerkingen met een incidentie groter dan of gelijk aan 1% gemeld. Deze staan vermeld in de onderstaande tabel.
Bovendien zijn de bijwerkingen voor tamsulosine die hieronder staan vermeld, gebaseerd op informatie die

algemeen beschikbaar is. De frequenties van de bijwerkingen kunnen hoger worden bij gebruik van de combinatiebehandeling.

De frequentie van bijwerkingen die zijn gevonden in klinische onderzoeken:
Vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000), <1/100); zelden (≥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/ tamsulosine[a]**	**Dutasteride**	**Tamsulosine[c]**
Zenuwstelsel-aandoeningen	syncope	-	-	zelden
	duizeligheid	vaak	-	vaak
	hoofdpijn	-	-	soms
Hartaandoeningen	hartfalen (samengestelde term[1])	soms	soms[d]	-
	hartkloppingen	-	-	soms
Bloedvat-aandoeningen	orthostatische hypotensie	-	-	soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	rinitis	-	-	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
	huiduitslag	-	-	soms
	pruritus	-	-	soms
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	priapisme	-	-	zeer zelden
	impotentie[3]	vaak	vaak[b]	
	veranderd (afgenomen) libido[3]	vaak	vaak[b]	
	ejaculatiestoornis[3^]	vaak	vaak[b]	
	borstaandoening[2]	vaak	vaak[b]	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	asthenie	-	-	soms

[a] Dutasteride/tamsulosine: uit het CombAT onderzoek - de frequenties van deze bijwerkingen nemen af gedurende de behandeling van jaar 1 tot jaar 4.
[b] Dutasteride: uit BPH monotherapie klinische onderzoeken.
[c] Tamsulosine: uit het EU Core Safety Profile voor tamsulosine.

[d] REDUCE onderzoek (zie rubriek 5.1).
[1]Hartfalen samengestelde term bestaande uit: hartfalen congestief, hartfalen, linkerventrikelfalen, hartfalen acuut, cardiogene shock, linkerventrikelfalen acuut, rechterventrikelfalen, rechterventrikelfalen acuut, ventrikelfalen, hart- en longfalen, 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.
^ Inclusief spermavolume verlaagd

Andere gegevens

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

Het volgende werd gemeld tijdens klinisch onderzoek en postmarketing gebruik: borstkanker bij mannen (zie rubriek 4.4).

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 huiduitslag, pruritus, urticaria, plaatselijk oedeem en angio- oedeem.

Psychische stoornissen
Niet bekend: depressie.

Huid- en onderhuidaandoeningen
Soms: alopecia (voornamelijk verlies van lichaamsbeharing), hypertrichose.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Niet bekend: testiculaire pijn en testiculaire zwelling.

Tamsulosine

Gedurende postmarketingsurveillance zijn meldingen van het intra-operatieve floppy irissyndroom (IFIS, een variant van het kleine-pupilsyndroom) tijdens cataractchirurgie in verband gebracht met een behandeling met alfa1-adrenoceptorantagonisten, inclusief tamsulosine (zie rubriek 4.4).

Bovendien zijn atriumfibrillatie, aritmie, tachycardie, dyspnoea, bloedneus, wazig gezichtsvermogen, afgenomen gezichtsvermogen, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, ejaculatiestoornis, retrograde ejaculatie, falende zaadlozing en een droge mond gemeld in verband 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.

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. 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

Acute overdosering met 5 mg tamsulosinehydrochloride is gemeld. Acute hypotensie (systolische bloeddruk van 70 mm Hg), braken en diarree werden waargenomen. De patiënt werd behandeld met vochtsubstitutie en kon dezelfde dag ontslagen worden. In het geval er na overdosering een acute hypotensie optreedt, dient cardiovasculaire ondersteuning gegeven te worden. De bloeddruk kan zich herstellen en de hartslag kan weer normaal worden door de patiënt neer te leggen. Als dit niet helpt kunnen volumevergroters toegepast 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 verhindering 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 α1a- en α1d-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-alfa-reductase iso-enzymen, die verantwoordelijk zijn voor de omzetting van testosteron naar dihydrotestosteron (DHT). DHT is het androgeen dat primair verantwoordelijk is voor de prostaatgroei en de ontwikkeling van BPH. Tamsulosine remt α1a- en α1d-adrenoreceptoren in de stromale gladde spieren van de prostaat en de blaashals. Circa 75% van de α_1-receptoren in de prostaat behoren tot het α1a-subtype.

Dutasteride samen toegediend met tamsulosine

De volgende gegevens weerspiegelen de informatie, die over combinatietherapie van dutasteride en tamsulosine bekend is.

Dutasteride 0,5 mg/dag (n = 1.623), tamsulosine 0,4 mg/dag (n = 1.611) of de combinatie van dutasteride 0,5 mg met tamsulosine 0,4 mg (n = 1.610) zijn onderzocht bij mannelijke patiënten met matige tot ernstige symptomen van BPH, die een prostaatvolume ≥ 30 ml en een PSA-waarde tussen 1,5 - 10 ng/ml hadden in een 4 jaar durend, multicenter, internationaal, gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek met parallelle groepen. Ongeveer 53% van de patiënten was eerder behandeld met een 5- alfa-reductaseremmer of een alfa_1-adrenoceptorantagonist. Het primaire effectiviteitseindpunt gedurende de eerste twee jaar behandeling was verandering in de Internationale Prostaat Symptoom Score (IPSS), een 8 vragen bevattende lijst gebaseerd op de AUA-SI met een aanvullende vraag over kwaliteit van leven. Tot de secundaire werkzaamheidseindpunten na 2 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 de Qmax 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 gejusteerd 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 ≥ 4 punten

met BPH-gerelateerde gebeurtenissen zoals AUR, incontinentie, urineweginfectie [UWI] en renale insufficiëntie), de verandering in de Internationale Prostaat Symptoomscore (IPSS), de maximale urinestroom (Q_{max}) en het prostaatvolume. De IPSS is een 8 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]
Qmax (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 gebeurtenissen op het gebied van AUR, incontinentie, urineweginfectie en renale insufficiëntie
[#] In geselecteerde centra gemeten (13% van de gerandomiseerde patiënten)
[a] De combinatie bereikte significantie (p<0,001) versus tamsulosine na 48 maanden
[b] De combinatie bereikte significantie (p<0,001) versus dutasteride na 48 maanden

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 twee 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 opzichte 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 te voren 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 alfa$_1$-adrenoceptorantagonist gebruikten (12/1.152, 1,0%), in vergelijking met personen die respectievelijk dutasteride zonder alfa1-adrenoceptorantagonist (18/2.953, 0,6%), placebo en een alfa$_1$-adrenoceptorantagonist (1/1.399, <0,1%), of placebo zonder alfa$_1$-

adrenoceptorantagonist 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 the 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.

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, 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 ejaculatiedomein en de algehele tevredenheidsdomeinen, meer dan aan de erectiedomeinen. Deze effecten hadden bij de deelnemers aan dit onderzoek geen invloed op de perceptie van dutasteride/tamsulosine; deze werd gedurende de studieduur van 12 maanden beoordeeld met een statistisch significant hogere tevredenheid in vergelijking met placebo ($p<0,05$). In dit onderzoek traden de seksuele bijwerkingen op tijdens de behandelduur 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.

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.

α1-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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er is bio-equivalentie aangetoond tussen dutasteride/tamsulosine en gelijktijdige dosering van afzonderlijke dutasteride en tamsulosine capsules.

Een bio-equivalentieonderzoek met een eenmalig gegeven dosis is uitgevoerd in zowel de nuchtere als de gevoede toestand. Er werd 30% afname van de C_{max} geconstateerd bij de tamsulosine component van dutasteride-tamsulosine in de gevoede toestand vergeleken met de nuchtere toestand. Voedsel had geen invloed op de AUC van tamsulosine.

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. Zowel de absorptiesnelheid van tamsulosine als de hoeveelheid geabsorbeerd tamsulosine worden verminderd wanneer tamsulosine binnen 30 minuten van een maaltijd ingenomen wordt. Gelijkmatige absorptie kan bevorderd worden door dutasteride/tamsulosine 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.

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 (Css) 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 mens 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 hoofdmetabolieten, die respectievelijk 39%, 21%, 7% en 7% van het geneesmiddelgerelateerde materiaal bevatten en 6 secundaire metabolieten (elk minder dan 5%). In humane urine worden alleen sporen van onveranderd dutasteride gedetecteerd (minder dan 0,1% van de dosering).

Tamsulosine
Er is bij mensen geen enantiomere bioconversie van het R(-)isomeer van tamsulosinehydrochloride naar het S(+)-isomeer. 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 tamsulosine bij mensen is echter niet vastgesteld. *In vitro* resultaten 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 enzymen die in de lever geneesmiddelen metaboliseren kan leiden tot een toegenomen blootstelling aan tamsulosine (zie rubriek 4.4 en 4.5). De metabolieten van tamsulosine worden uitgebreid geglucuronideerd of gesulfateerd voordat ze renaal worden uitgescheiden.

Eliminatie

Dutasteride
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 intraveneuze of orale toediening van een formulering met directe afgifte, varieerde de plasma-eliminatiehalfwaardetijd van tamsulosine van 5 tot 7 uur. Vanwege de door de absorptiesnelheid bepaalde farmacokinetiek van tamsulosinecapsules met gereguleerde afgifte, is bij patiënten de ogenschijnlijke eliminatiehalfwaardetijd van tamsulosine in de gevoede toestand bij benadering 10 uur en in de steady-state toestand bij benadering 13 uur.

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.

Tamsulosine
Een vergelijking door middel van dwarsdoorsnedeonderzoek naar de totale blootstelling aan tamsulosinehydrochloride (AUC) en de halfwaardetijd gaf aan dat de farmacokinetische beschikbaarheid van tamsulosinehydrochloride lichtelijk verlengd kan zijn bij oudere mannelijke patiënten, vergeleken met jonge, gezonde mannelijke vrijwilligers. De intrinsieke klaring is onafhankelijk van de tamsulosinebinding aan α_2-zure globuline (AAG), maar vermindert met de leeftijd. Dit resulteert in totaal in een 40% hogere blootstelling (AUC) bij patiënten van 55 tot 75 jaar in vergelijking met patiënten van 20 tot 32 jaar.

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).

Tamsulosine
De farmacokinetiek van tamsulosinehydrochloride is vergeleken bij 6 patiënten met een licht tot matig ($30 \leq$ creatinineklaring < 70 ml/min/1,73m^2) of matig tot ernstig verminderde nierfunctie ($10 \leq$ creatinineklaring < 30 ml/min/1,73m^2) en 6 normale personen (creatinineklaring > 90 ml/min/1,73m^2). Terwijl een verandering in de totale plasmaconcentratie van tamsulosinehydrochloride werd waargenomen als gevolg van een veranderde AAG-binding, bleven de ongebonden (actieve) concentraties van tamsulosinehydrochloride alsmede de intrinsieke klaring relatief constant. Daarom is het niet nodig de dosering tamsulosinehydrochloride aan te passen bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Er is echter geen onderzoek geweest bij patiënten met een terminale nierziekte (creatinineklaring < 10 ml/min/1,73m^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 plasma dutasterideniveaus bij deze patiënten verhoogd zullen zijn en de halfwaardetijd van dutasteride verlengd zal zijn (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Tamsulosine
De farmacokinetiek van tamsulosinehydrochloride is vergeleken bij 8 patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh's classificatie: graden A en B) en 8 gezonde personen. Terwijl een verandering in de totale plasmaconcentratie van tamsulosinehydrochloride werd waargenomen als gevolg van een veranderde AAG-binding, verandert de ongebonden (actieve) concentratie van tamsulosinehydrochloride niet significant met slechts een bescheiden (32%) verandering in intrinsieke klaring van ongebonden tamsulosinehydrochloride. Daarom is het niet nodig de dosering tamsulosinehydrochloride aan te passen bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis. Tamsulosinehydrochloride is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dutasteride/tamsulosine is niet onderzocht in niet-klinisch onderzoek. Dutasteride en tamsulosine afzonderlijk zijn uitgebreid onderzocht in toxiciteitstesten bij dieren en de resultaten zijn in overeenstemming met de bekende farmacologische werkingsmechanismen van 5-alfa-reductaseremmers en alfa$_1$- adrenoceptorantagonisten. De volgende gegevens weerspiegelen de informatie, die over de individuele componenten bekend is.

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.

Tamsulosine

Onderzoeken op het gebied van algemene toxiciteit en genotoxiciteit lieten geen enkel noemenswaardig risico voor de mens zien, anders dan de risico's die gerelateerd zijn aan de farmacologische eigenschappen van tamsulosine.

In carcinogeniciteitsonderzoek bij vrouwelijke ratten en muizen is na toediening van tamsulosinehydrochloride een toegenomen incidentie gezien van proliferatieve veranderingen van de borstklieren. Dit effect, dat alleen voorkomt bij hoge doseringen en waarschijnlijk door hyperprolactinemie gemedieerd wordt, wordt als niet-klinisch relevant beschouwd.

Hoge doseringen tamsulosinehydrochloride hadden als resultaat dat er een reversibele reductie van de vruchtbaarheid bij mannelijke ratten optrad. Dit komt mogelijk door veranderingen van de spermasamenstelling of door afname van de ejaculatie. De effecten van tamsulosine op het aantal zaadcellen of op de werkzaamheid van het zaad zijn niet geëvalueerd.

Toediening van tamsulosinehydrochloride in een hogere dan de therapeutische dosering aan zwangere vrouwelijke ratten en konijnen gaf geen aanwijzing van foetale schade.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Omhulling van de harde capsule:
IJzeroxide zwart (E172)
IJzeroxide rood (E172)
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)
Gelatine
Zwarte drukinkt (schellak, ijzeroxide zwart (E172), propyleenglycol, geconcentreerde ammoniakoplossing, kaliumhydroxide)

Omhulling van de zachte dutasteridecapsule:
Propyleenglycolmonocaprylaat, Type II
Butylhydroxytolueen (E321)
Gelatine
Glycerol
Titaandioxide (E171)
Triglyceriden (middellange keten)
Lecithine (kan soja olie bevatten).

Inhoud van de tamsulosinepellets:
methylacrylzuur – ethylacrylaat copolymeer 1:1 dispersie 30 procent (bevat ook polysorbaat 80 en natriumlaurylsulfaat)
Microkristallijne cellulose
Dibutylsebacaat
Polysorbaat 80
Gehydrateerd colloidaal silicum
Calciumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE fles met een silica droogmiddel in de polypropyleendop.

7 harde capsules
30 harde capsules
90 harde capsules
180 (2 flessen van 90) harde capsules

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Omdat 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 in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Teva BV
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

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

BE545324

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20/09/2019.
Datum van laatste verlenging: 21/12/2022.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de tekst: 09/2025.
Datum van laatste goedkeuring van de tekst: 12/2025.