

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dutasteride Sandoz 0,5 mg zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zachte capsule bevat 0,5 mg dutasteride.

Hulpstof met bekend effect:

Elke zachte capsule bevat lecithine (kan sojaolie bevatten).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Ondoorzichtige, gele, langwerpige, zachte gelatinecapsules die zijn gevuld met een olieachtige, geelachtige vloeistof, zonder opdruk.

De afmetingen van de zachte capsules zijn: $19 \pm 0,8$ mm x $6,9 \pm 0,4$ mm

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

Dutasteride mag alleen of in combinatie met de alfablokker tamsulosine (0,4 mg) toegediend worden (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

Volwassenen (inclusief ouderen):

De aanbevolen dosering dutasteride bedraagt één capsule (0,5 mg) oraal, eenmaal daags. Hoewel er in een vroeg stadium verbetering kan gezien worden, kan het tot 6 maanden duren voordat een respons op de behandeling bereikt wordt. Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere personen.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

Het effect van een leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van dutasteride werd niet onderzocht, dus voorzichtigheid is geboden bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4

en rubriek 5.2). Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is het gebruik van dutasteride gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

De capsules moeten in hun geheel worden ingeslikt en mogen niet worden gekauwd of geopend, omdat contact met de capsule-inhoud kan resulteren in irritatie van de orofaryngeale mucosa. De capsules kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Dutasteride is gecontra-indiceerd bij:

- vrouwen, adolescenten en kinderen (zie rubriek 4.6).
- patiënten die overgevoelig zijn voor dutasteride, andere 5-alfa-reductaseremmers, soja, pinda's of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

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 (zie rubriek 4.2).

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 alfablokker, voornamelijk tamsulosine, namen, dan bij patiënten die deze combinatie niet namen. De incidentie van hartfalen was in deze studies echter lager in alle groepen met een actieve behandeling dan in de placebogroep, en op basis van de andere gegevens die beschikbaar zijn over dutasteride of alfablokkers kan geen conclusie worden getrokken over een toename van het cardiovasculaire risico (zie rubriek 5.1).

Effecten op prostaat-specifiek antigeen (PSA) en prostaatankeropsporing:

Zowel digitaal rectaal onderzoek als andere onderzoeken naar prostaatanker dienen op patiënten met BPH te worden uitgevoerd voordat de behandeling met dutasteride wordt gestart en periodiek erna. De concentratie van het prostaat-specifiek antigeen (PSA) in het serum is een belangrijke component bij de opsporing van prostaatanker. Dutasteride veroorzaakt na 6 maanden behandeling een verlaging van de gemiddelde serum PSA-spiegels van ongeveer 50%.

Bij patiënten die dutasteride krijgen, dient een nieuwe PSA-basiswaarde bepaald te worden na 6 maanden behandeling met dutasteride. Het is aanbevolen de PSA-waarden daarna regelmatig op te volgen. Elke bevestigde verhoging van de laagste PSA-spiegel tijdens behandeling met dutasteride kan een aanwijzing zijn voor de aanwezigheid van prostaatanker (vooral hooggradige kanker) of kan wijzen op een slechte therapietrouw van de behandeling met dutasteride 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 tijdens de behandeling met dutasteride.

Behandeling met dutasteride heeft geen invloed op het gebruik van PSA als diagnosemiddel voor prostaatanker nadat een nieuwe basiswaarde bepaald werd (zie rubriek 5.1).

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

Prostaatanker en hooggradige tumoren:

In de REDUCE-studie, een 4 jaar durende multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, werd het effect van dutasteride 0,5 mg per dag bij patiënten met een hoog risico op prostaatkanker vergeleken met een placebo. In de studie werden mannen tussen 50 en 75 jaar oud opgenomen met een PSA-waarde tussen 2,5 en 10 ng/ml bij wie een prostaatbiopsie 6 maanden voor opname in de studie negatief was. Uit de resultaten van de studie bleek dat de incidentie van prostaatkanker met een Gleason-score van 8-10 hoger was bij de mannen die dutasteride hadden gekregen (n=29; 0,9%) dan met een placebo (n=19, 0,6%). Het verband tussen dutasteride en prostaatkanker met een Gleason-score van 8-10 is niet duidelijk. Mannen die dutasteride innemen moeten dus regelmatig gecontroleerd worden op prostaatkanker (zie rubriek 5.1).

Lekkende capsules:

Dutasteride wordt door de huid opgenomen en 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.

Leverinsufficiëntie:

Dutasteride is niet onderzocht bij patiënten met leverziekte. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van dutasteride aan patiënten met licht tot matige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Borstneoplasma

Tijdens klinische studies (zie rubriek 5.1) en in de postmarketingperiode is borstkanker gemeld bij mannen die dutasteride gebruikten. In epidemiologische studies is echter geen toename van het risico op borstkanker bij mannen aangetoond bij gebruik van 5-alfareductaseremmers (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.

Dutasteride Sandoz bevat sojalecithine

Dit geneesmiddel bevat lecithine afkomstig uit sojaolie. Als u allergisch bent voor pinda of soja, mag u dit geneesmiddel niet gebruiken (zie rubriek 4.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van dutasteride

Gebruik in combinatie met CYP3A4- en/of P-glycoproteïneremmers:

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 dutasteride 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 krachtige CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld 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. Het dient te worden opgemerkt dat bij enzymremming de reeds lange halfwaardetijd nog verder verlengd kan worden en het kan meer dan 6 maanden van opeenvolgende therapie duren voordat een nieuwe steady-state bereikt is.

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

Dutasteride heeft geen effect op de farmacokinetiek van warfarine of digoxine. Dit betekent dat

dutasteride CYP2C9 of het transporteiwit P-glycoproteïne niet remt/induceert. *In vitro* interactiestudies wijzen uit dat dutasteride de enzymen CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 of CYP3A4 niet remt.

In een 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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Dutasteride is gecontra-indiceerd voor gebruik bij vrouwen.

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.

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 0,5 mg dutasteride per dag 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.

Zie rubriek 5.3 voor informatie over preklinische gegevens.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dutasteride in de moedermelk wordt uitgescheiden.

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

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

4.8 Bijwerkingen

DUTASTERIDE ALS MONOTHERAPIE

Er ontwikkelden zich gedurende het eerste jaar behandeling bijwerkingen bij ongeveer 19% van de 2.167 patiënten die dutasteride in de 2 jaar durende fase-III-, placebogecontroleerde studies toegediend kregen. De meerderheid van deze bijwerkingen waren mild tot matig van aard en deden zich vooral in het voortplantingsstelsel voor. Er kwam geen gewijzigd bijwerkingenprofiel naar voor gedurende een bijkomende 2 jaar van openlabel uitbreidingsstudies.

De volgende tabel geeft de bijwerkingen weer afkomstig van gecontroleerde klinische studies en postmarketingervaring. De genoteerde bijwerkingen uit klinische studies die door de onderzoeker aan het geneesmiddel werden toegeschreven (met een incidentie hoger dan of gelijk aan 1%), werden met hogere incidentie gemeld bij met dutasteride behandelde patiënten in vergelijking met placebo gedurende het eerste jaar behandeling. De bijwerkingen afkomstig van postmarketingervaring kwamen naar voor in spontane meldingen; daarom is de werkelijke incidentie niet bekend:

zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), frequentie onbekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Orgaan systeem	Bijwerking	Incidentie in klinische studies	
		Incidentie tijdens het 1e jaar behandeling (n=2.167)	Incidentie tijdens het 2e jaar behandeling (n=1.744)
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen	Impotentie*	6,0%	1,7%
	Veranderd (verminderd) libido*	3,7%	0,6%
	Ejaculatiestoornissen*^	1,8%	0,5%
	Borstaandoeningen ⁺	1,3%	1,3%
Immuunsysteem-aandoeningen	Allergische reacties waaronder uitslag, pruritus, urticaria, lokaal oedeem en angio-oedeem	Geschatte incidentie op basis van postmarketing-gegevens	
		Frequentie onbekend	
Psychische stoornissen	Depressie	Frequentie onbekend	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Alopecia (voornamelijk verlies van lichaamsbehaarings), hypertrichose	Soms	
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen	Pijn in de testikels en zwelling van de testikels	Frequentie onbekend	

* 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. Het is niet bekend welke rol dutasteride daarin speelt.

^ Omvat een afname van het spermavolume

⁺ omvat gevoelige borsten en vergroting van de borsten

DUTASTERIDE IN COMBINATIE MET DE ALFABLOKKER TAMSULOSINE

Gegevens van de 4 jaar durende CombAT-studie, waarin dutasteride 0,5 mg (n=1.623) en tamsulosine 0,4mg (n=1.611) eenmaal daags alleen en samen (n=1610) worden vergeleken, toonden dat de incidentie van alle bijwerkingen die de onderzoeker aan het geneesmiddel toeschreef, tijdens het eerste, het tweede, derde en vierde jaar behandeling, 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 bijwerkingen in de groep met combinatietherapie tijdens het eerste jaar behandeling was het gevolg van een hogere incidentie voortplantingsstelselaandoeningen, namelijk ejaculatiestoornissen, in deze groep.

De volgende, door de onderzoeker aan het geneesmiddel toegeschreven bijwerkingen, werden gemeld met een incidentie hoger dan of gelijk aan 1% tijdens het eerste jaar behandeling in de CombAT studie; de incidentie van deze voorvallen tijdens de 4 jaar durende behandeling is opgenomen in onderstaande tabel:

Systeem/ orgaanklasse	Bijwerking	Incidentie tijdens de behandelingsperiode			
		Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3	Jaar 4
	Combinatie ^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	Dutasteride	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Tamsulosine	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Zenuwstelselaan- doeningen	Duizeligheid				
	Combinatie ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,2%
	Dutasteride	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Tamsulosine	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
Hartaandoeningen	Hartfalen (samengestelde term ^b)				
	Combinatie ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Dutasteride	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Tamsulosine	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
Voortplantings- stelsel- en borstaandoening en	Impotentie ^c				
	Combinatie ^a	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Dutasteride	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Tamsulosine	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	Veranderd (verminderd) libido ^c				
	Combinatie ^a	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Dutasteride	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Tamsulosine	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
	Ejaculatiestoornissen ^{c^}				
	Combinatie ^a	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
	Dutasteride	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Tamsulosine	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	Borstaandoeningen ^d				
	Combinatie ^a	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%
	Dutasteride	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%
	Tamsulosine	0,8%	0,4%	0,2%	0%

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

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

^cDeze 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. Het is niet bekend welke rol dutasteride daarin speelt.

^domvat gevoelige borsten en vergroting van de borsten.

[^]Omvat een afname van het spermavolume

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).

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou, Website: www.fagg.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Tijdens 7 dagen durende dutasteride-studies met vrijwilligers werd dagelijks een enkelvoudige dosis van 40 mg/dag gegeven (80 maal de therapeutische dosis) 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.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Dutasteride verlaagt het niveau circulerend dihydrotestosteron (DHT) door inhibitie van zowel type 1 als type 2 5-alfa-reductase iso-enzymen die verantwoordelijk zijn voor de omzetting van testosteron in 5-alfa-DHT.

DUTASTERIDE ALS MONOTHERAPIE

Effecten op DHT/testosteron:

Het effect van dagelijkse doses dutasteride op de verlaging van DHT is dosisafhankelijk en wordt waargenomen binnen 1-2 weken (respectievelijk 85% en 90% verlaging).

Bij patiënten met BPH die behandeld werden met 0,5 mg/dag dutasteride was de mediane afname van serum DHT na 1 jaar 94% en na 2 jaar 93%, en bedroeg de mediane toename van serum testosteron zowel na 1 als na 2 jaar 19%.

Effect op het prostaatvolume:

Significante verminderingen van het prostaatvolume zijn reeds na één maand na het starten van de behandeling waargenomen en die verminderingen zetten zich tot en met maand 24 voort ($p < 0,001$). Dutasteride leidde tot een gemiddelde vermindering van het totale prostaatvolume van 23,6% (van 54,9 ml bij baseline tot 42,1 ml) in maand 12, vergeleken met een gemiddelde vermindering van 0,5% (van 54,0 ml tot 53,7 ml) in de placebogroep. Significante verminderingen ($p < 0,001$) van het overgangszone prostaatvolume traden ook reeds na één maand op, en bleven aanhouden tot en met maand 24, met een gemiddelde vermindering van het overgangszone prostaatvolume van 17,8% (van 26,8 ml bij baseline tot 21,4 ml) in de dutasteride-groep, vergeleken met een gemiddelde toename van 7,9% in de placebogroep (van 26,8 ml tot 27,5 ml) in maand 12. Het verminderde prostaatvolume dat gezien werd tijdens de eerste 2 jaren van de dubbelblinde behandeling werd behouden gedurende een bijkomende 2 jaar van openlabel uitbreidingsstudies. De vermindering van de prostaatkroon leidt tot verbetering van symptomen en tot een verlaging van het risico voor AUR (acute urineretentie) en BPH gerelateerde chirurgie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Tijdens drie twee 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 naar placebo gerandomiseerde patiënten en 40% van de naar dutasteride gerandomiseerde patiënten bleven tot 4 jaar in de studie. De meerderheid (71%) van de 2.340 deelnemers aan de openlabel uitbreidingsstudies vervulde de bijkomende 2 jaar 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 een zes maanden, één en twee jaar durende behandeling had de placebogroep een gemiddelde verbetering van respectievelijk 2,5; 2,5 en 2,3 punten, terwijl de Dutasteride-groep een verbetering vertoonde van respectievelijk 3,2; 3,8 en 4,5 punten. De verschillen tussen de groepen waren statistisch significant. De betere AUA-SI die gezien werd na de eerste 2 jaar van dubbelblinde behandeling werd behouden tijdens de 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} >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 na 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% BI: 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% BI: 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 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) en 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 bij mannen 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 epidemiologische patiënt-controlestudies, één uitgevoerd op een gezondheidsgegevensbank in de VS (n=339 patiënten met borstkanker en n=6780 controles) en de andere in het VK (n=398 patiënten met borstkanker en n=3930 controles), hebben geen stijging van het risico op de ontwikkeling van borstkanker bij mannen aangetoond bij gebruik van 5-alfa-reductaseremmers (zie rubriek 4.4). De resultaten van de eerste studie toonden geen positief verband aan voor borstkanker bij mannen (relatief risico bij gebruik gedurende ≥ 1 jaar voor de diagnose van borstkanker in vergelijking met < 1 jaar gebruik: 0,70: 95% BI 0,34 - 1,45). In de tweede studie bedroeg de geschatte odds ratio voor borstkanker bij gebruik van 5-alfa-reductaseremmers in vergelijking met geen gebruik 1,08: 95% BI 0,62 - 1,87).

Er is geen oorzakelijk verband tussen het optreden van borstkanker bij mannen en het langdurig gebruik van dutasteride vastgesteld.

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 weken durende follow-up. De mogelijkheid van verminderde mannelijke fertiliteit kan niet uitgesloten worden.

DUTASTERIDE IN COMBINATIE MET DE ALFABLOKKER TAMSULOSINE

Dutasteride 0,5 mg/dag (n = 1623), tamsulosine 0,4 mg/dag (n = 1611) of de combinatie van Dutasteride 0,5 mg plus tamsulosine 0,4 mg (n = 1610) werden onderzocht in een multicentrische, multinationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, parallelle groepen studie (CombAT-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 alfablokker behandeld. Het primair doeltreffendheidseindpunt tijdens de eerste 2 jaar behandeling was 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 (Qmax) en prostaatvolume.

De combinatie bereikte significantie voor IPSS vanaf maand 3 vergeleken met Dutasteride en vanaf maand 9 vergeleken met tamsulosine. Voor Qmax bereikte de combinatie significantie vanaf maand 6 vergeleken met zowel Dutasteride als tamsulosine.

Het primair doeltreffendheidseindpunt na 4 jaar behandeling was tijd tot eerste voorval van AUR of BPH gerelateerde chirurgie. Na 4 jaar behandeling verminderde combinatiebehandeling 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 4,2% voor combinatiebehandeling en 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. De resultaten na 4 jaar behandeling worden hieronder voorgesteld:

Parameter	Tijdstpunt	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
Qmax (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
Overgangszone prostaatvolume (ml)#	[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 gezondheidstoestand) (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 aanvang 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

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 het samengestelde eindpunt 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 alfablokker innamen (12/1152; 1,0%) vergeleken met personen die dutasteride en geen alfablokker innamen (18/2953; 0,6%), die placebo en een alfablokker innamen (1/1399; <0,1%), of die placebo en geen alfablokker innamen (15/2727; 0,6%) (zie rubriek 4.4).

In een meta-analyse van 12 gerandomiseerde, placebo- of comparatorgecontroleerde klinische studies

(n=18802) waarin het risico op de ontwikkeling van cardiovasculaire bijwerkingen bij gebruik van Dutasteride Sandoz onderzocht werd (in vergelijking met controles), werd geen stelselmatige, statistisch significante toename 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 CVA (RR 1,20; 95% BI 0,88 - 1,64) gezien.

Prostaatcancer 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 prostaatcancer 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) hadden 6.706 personen prostaatnaaldbiopsiegegevens (vooral protocolgestuurd) beschikbaar voor analyse om de Gleasonscores te bepalen. Er werden in de studie 1.517 personen gediagnosticeerd met prostaatcancer. De meeste op biopsie detecteerbare prostaatcancers in beide behandelingsgroepen werden gediagnosticeerd als laaggradig (Gleason 5-6; 70%).

Er was een hogere incidentie van Gleason 8-10 prostaatcancers 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 Dutasteridegroep (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 mannen met een risico van prostaatcancer. 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).

In de aanvullende 2 jaar durende follow-up-studie van de REDUCE-studie zijn geen nieuwe gevallen van prostaatcancer met een Gleason-score 8–10 opgetreden.

In een 4 jaar durende BPH-studie (CombAT) zonder protocolgestuurde biopsieën waarin alle diagnoses van prostaatcancer 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 combinatiebehandeling.

Vier verschillende epidemiologische studies op populatieniveau (waarvan er twee gebaseerd waren op een totale populatie van 174 895, één op een populatie van 13 892 en één op een populatie van 38 058) hebben aangetoond dat er geen verband bestaat tussen het gebruik van 5- alfa-reductaseremmers en het optreden van hooggradige prostaatcancer, prostaatcancer sterfte of totale mortaliteit.

Het verband tussen Dutasteride en hooggradige prostaatcancer is onduidelijk.

Effecten op de seksuele functie:

De effecten van een vaste-dosiscombinatie van dutasteride-tamsulosine op de seksuele functie zijn onderzocht in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij seksueel actieve mannen met BPH (n=243 combinatie dutasteride-tamsulosine, n=246 placebo). In de combinatiegroep was de score op de Men's Sexual Health Questionnaire (MSHQ) na 12 maanden statistisch significant (p <0,001) sterker afgenomen (verergerd). De afname hield vooral verband met een verergering van de domeinen 'ejaculatie' en 'algemene tevredenheid' en niet met de domeinen 'erectie'. Die effecten hadden geen invloed op de beoordeling van de combinatiebehandeling door de deelnemers, die gedurende de hele studie tot een statistisch grotere tevredenheid leidde dan de placebo (p<0,05). In deze studie traden de seksuele bijwerkingen op tijdens de 12 maanden durende behandeling en ongeveer de helft ervan verdween binnen 6 maanden na het einde van de behandeling. Het is bekend dat de combinatie dutasteride-tamsulosine en dutasteride in monotherapie bijwerkingen op de seksuele functie veroorzaken (zie rubriek 4.8).

Net zoals in andere klinische studies werd gezien, waaronder CombAT en REDUCE, nam de incidentie van bijwerkingen op de seksuele functie af naarmate de behandeling vorderde.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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.

Distributie

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%.

Biotransformatie Dutasteride wordt uitgebreid gemetaboliseerd in vivo. *In vitro* wordt dutasteride gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 en 3A5 tot drie gemonohydroxyleerde metabolieten en één gedihydroxyleerde metaboliet.

Na orale dosering van dutasteride 0,5 mg/dag tot 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 hoofdmoleculen, die elk 39%, 21%, 7% en 7% van het actief bestandsdeelgerelateerde 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).

Eliminatie

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 verzadigbaar.

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.

Ouderen

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.

Nierinsufficiëntie

Het effect van een nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van dutasteride is 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).

Leverinsufficiëntie

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).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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 aan spermaoverdracht van dutasteride.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud:

Butylhydroxytolueen (E 321)

Glycerol monocaprylocapraat (type I)

Capsuleomhulling:

Gelatine

Glycerol

Titaandioxide (E 171),

IJzeroxide geel (E 172),

Overige ingrediënten:

Triglyceriden, middellange keten

Lecithine (kan sojaolie bevatten) (E 322)

Water, gezuiverd

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De zachte capsules zijn verpakt in witte, ondoorzichtige PVC/PVD - aluminium blisterverpakkingen en in een doos gestoken.

Verpakkingsgrootten:

10, 30, 60, 90 zachte capsules

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

BE503440

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07/2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 12/2020