SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Avodart 0,5 mg zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 0,5 mg dutasteride.

Hulpstof met bekend effect
Elke capsule bevat lecithine (kan sojaolie bevatten).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules, zacht.
De capsules zijn ondoorzichtige, gele, langwerpige, zachte gelatine capsules die gemarkeerd zijn met GX CE2.

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 populaties die bij klinisch onderzoek zijn bestudeerd, zie rubriek 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Volwassenen (ouderen inbegrepen)

De aanbevolen dosering van Avodart bedraagt één capsule (0,5 mg) oraal, eenmaal daags. De capsules moeten in zijn geheel ingeslikt worden en mogen niet gekauwd of geopend worden aangezien het contact met de inhoud van de capsule, een irritatie van de oropharyngeale mucosa kan veroorzaken. De capsules mogen met of zonder voedsel ingenomen worden. 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 bejaarden.

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 een ernstige leverinsufficiëntie is het gebruik van dutasteride gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

4.3 Contra-indicaties

Avodart 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 één van de andere in de 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).

Prostaatkanker 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 Avodart innemen moeten dus regelmatig gecontroleerd worden op prostaatkanker (zie rubriek 5.1).

Prostaatspecifiek antigeen (PSA)

De concentratie van het prostaatspecifiek antigeen (PSA) in het serum is een belangrijk onderdeel van de detectie van prostaatkanker. Avodart veroorzaakt, na 6 maanden behandeling, een verlaging van de gemiddelde serum PSA-spiegels, met ongeveer 50%.

Bij patiënten die Avodart krijgen, moet een nieuwe PSA-basiswaarde bepaald worden na 6 maanden behandeling met Avodart. Het is aanbevolen de PSA-waarden daarna regelmatig op te volgen. Elke bevestigde verhoging van de laagste PSA-spiegel tijdens behandeling met Avodart kan een aanwijzing zijn voor de aanwezigheid van prostaatkanker of kan wijzen op een slechte therapietrouw van de behandeling met Avodart en moet zorgvuldig onderzocht worden, 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, moet deze vergeleken worden met eerdere PSA-waarden.

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

De totale serum PSA-spiegels keren binnen 6 maanden na het staken van de behandeling terug naar het beginniveau. De verhouding van vrij op totaal PSA blijft constant, zelfs onder invloed van Avodart. Wanneer clinici het percentage vrij PSA nemen als hulpmiddel bij de detectie van prostaatkanker bij mannen die met Avodart behandeld worden, lijkt aanpassing van deze waarde niet noodzakelijk.

Bij patiënten moet een rectaal toucher alsook andere onderzoeken naar prostaatkanker worden uitgevoerd voordat de behandeling met Avodart wordt gestart en regelmatig daarna.

Cardiovasculaire bijwerkingen

In twee 4 jaar durende klinische studies was de incidentie van hartfalen (een composietterm eindpunt van gerapporteerde voorvallen, voornamelijk hartfalen en congestief hartfalen) iets hoger bij proefpersonen die de combinatie van Avodart en een alfablokker., vooral tamsulosine, namen, dan bij proefpersonen 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).

Borstneoplasie

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van borstkanker bij mannen die dutasteride innamen in klinische studies en in de postmarketingperiode. In epidemiologische studies is echter geen toename van het risico op borstkanker bij mannen aangetoond bij gebruik van 5-alfa-reductaseremmers (zie rubriek 5.1). Artsen dienen hun patiënten de instructie te geven om alle veranderingen in hun borstweefsel, zoals knobbeltjes of afscheiding uit de tepel, onmiddellijk te melden.

Lekkende capsules

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

Verminderde leverfunctie

Dutasteride is niet onderzocht bij patiënten met een leveraandoening. Voorzichtigheid is geboden 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-alfareductaseremmer. Patiënten moet worden aangeraden om medisch advies in te winnen als een van deze symptomen optreedt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voor informatie over de daling van de serum PSA concentraties tijdens de behandeling met dutasteride en richtlijnen omtrent prostaatkankerdetectie, 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 inhibitoren uitgevoerd. Echter, in een farmacokinetische studie van een populatie 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 inhibitoren (bijvoorbeeld oraal toegediend ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol, ketoconazol) kan de serumconcentratie van dutasteride verhogen. Een verdere inhibitie van het 5-alfa-reductase bij een verhoogde dutasteride blootstelling is niet waarschijnlijk. Echter, een vermindering van de doseringsfrequentie van dutasteride kan men overwegen indien er bijwerkingen optreden. Het dient 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, kleine studie (N=24) of 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

Avodart is gecontraïndiceerd voor gebruik bij vrouwen.

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 personen die 0,5 mg Avodart 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).

Zoals met alle 5-alfa-reductaseremmers, wordt aanbevolen dat de partner van de patiënt blootstelling aan sperma best vermijdt door gebruik van een condoom als de partner van de patiënt zwanger of mogelijk zwanger is.

Voor informatie over preklinische veiligheidsgegevens, zie rubriek 5.3.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

AVODART MONOTHERAPIE

Er ontwikkelden zich gedurende het eerste jaar behandeling bijwerkingen bij ongeveer 19% van de 2167 patiënten die dutasteride in de 2 jaar durende fase III placebogecontroleerde testen toegediend kregen. De meerderheid van deze bijwerkingen waren mild tot matig en deden zich vooral in het voortplantingsstelsel voor. Er kwam geen gewijzigd bijwerkingenprofiel naar voor gedurende een bijkomende 2 jaar van open-label uitbreidingsstudies.

De volgende tabel geeft de bijwerkingen weer afkomstig van gecontroleerde klinische studies en postmarketing ervaring. 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 ervaring na het in de handel brengen kwamen naar voor in spontane meldingen; daarom is de werkelijke incidentie niet gekend:

Zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1,000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Orgaansysteem	**Bijwerking**	**Incidentie in klinische studies**	
		Incidentie tijdens het 1st jaar behandeling (n=2167)	**Incidentie tijdens het 2de jaar behandeling (n=1744)**
Voortplantings-stelsel- 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 rash, pruritus, urticaria, plaatselijk oedeem en angio-oedeem	**Geschatte incidentie op basis van postmarketinggegevens**	
		Niet bekend	
Psychische stoornissen	Depressie	Niet bekend	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Alopecia (voornamelijk verlies van lichaamsbeharing), hypertrichose	Soms	
Voortplantings-stelsel- en borst-aandoeningen	Pijn in de teelballen en zwelling van de teelballen	Niet bekend	

* Deze seksuele bijwerkingen houden verband met 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

AVODART IN COMBINATIE MET DE ALFABLOKKER TAMSULOSINE

Gegevens van de 4 jaar durende CombAT-studie, die dutasteride 0,5mg (n=1623) en tamsulosine 0,4mg (n=1611) eenmaal daags alleen en samen (n=1610) vergelijkt, toonden dat de incidentie van alle bijwerkingen tijdens het eerste, het tweede, derde en vierde jaar behandeling, die de onderzoeker aan het geneesmiddel toeschreef, 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 incidenties 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 groter dan of gelijk aan 1% tijdens het eerste jaar behandeling in de CombAT studie; de incidentie van deze voorvallen tijdens de 4 jaar behandeling is opgenomen in onderstaande tabel:

Orgaansysteem		Incidentie tijdens de behandeling			
	Bijwerking	1ste jaar	2de jaar	3de jaar	4de jaar
	Combinatie[a](n) Dutasteride Tamsulosine	(n=1610) (n=1623) (n=1611)	(n=1428) (n=1464) (n=1468)	(n=1283) (n=1325) (n=1281)	(n=1200) (n=1200) (n=1112)
Zenuwstelsel-aandoeningen	Draaierigheid Combinatie[a] Dutasteride Tamsulosine	 1,4% 0,7% 1,3%	 0,1% 0,1% 0,4%	 <0,1% <0,1% <0,1%	 0,2% <0,1% 0%
Hartaandoeningen	Hartfalen (composietterm[b]) Combinatie[a] Dutasteride Tamsulosine	 0,2% <0,1% 0,1%	 0,4% 0,1% <0,1%	 0,2% <0,1% 0,4%	 0,2% 0% 0,2%
Voortplantings-stelsel- en borst-aandoeningen	Impotentie[c] Combinatie[a] Dutasteride Tamsulosine	 6,3% 5,1% 3,3%	 1,8% 1,6% 1,0%	 0,9% 0,6% 0,6%	 0,4% 0,3% 1,1%
	Veranderd (verminderd) libido[c] Combinatie[a] Dutasteride Tamsulosine	 5,3% 3,8% 2,5%	 0,8% 1,0% 0,7%	 0,2% 0,2% 0,2%	 0% 0% <0,1%
	Ejaculatiestoornissen[c^] Combinatie[a] Dutasteride Tamsulosine	 9,0% 1,5% 2,7%	 1,0% 0,5% 0,5%	 0,5% 0,2% 0,2%	 <0,1% 0,3% 0,3%
	Borstaandoeningen [d] Combinatie[a] Dutasteride Tamsulosine	 2,1% 1,7% 0,8%	 0,8% 1,2% 0,4%	 0,9% 0,5% 0,2%	 0,6% 0,7% 0%

[a] Combinatie = dutasteride 0,5 mg eenmaal daags plus tamsulosine 0,4 mg eenmaal daags.
[b] Hartfalen composietterm is samengesteld uit congestief hartfalen, hartfalen, linkerventrikelfalen, acuut hartfalen, cardiogene shock, acuut linkerventrikelfalen, rechterventrikelfalen, acuut rechterventrikelfalen, ventrikelfalen, cardiopulmonair falen, congestieve cardiomyopathie.
[c] Deze seksuele bijwerkingen zijn gelicht 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
[d] Omvat borstgevoeligheid en borstvergroting.
^ 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 postmarketing periode 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 het nationale meldsysteem :

4.9 Overdosering

Tijdens 7 dagen durende Avodart 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 proefpersonen gedurende 6 maanden zonder bijkomende bijwerkingen in vergelijking met deze na een therapeutische dosering van 0,5 mg.
Er bestaat geen specifiek antidotum voor Avodart en daarom dienen bij een vermoedelijke overdosering gepaste symptomatische en ondersteunende behandelingen gegeven te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : testosterone-5-alfa-reductase inhibitors.
ATC-code: G04C B02.

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

AVODART MONOTHERAPIE

Effecten op DHT/Testosteron:

Het effect van dagelijkse doses Avodart 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 ($p<0,001$). Avodart leidde tot een gemiddelde vermindering van het totaal prostaatvolume van 23,6% (van 54,9ml op uitgangsniveau tot 42,1ml) in maand 12, vergeleken met een gemiddelde vermindering van 0,5% (van 54,0ml tot 53,7ml) in de placebogroep. Significante verminderingen ($p<0,001$) van het overgangszone prostaatvolume traden ook reeds na één maand op, voortzettend tot en met maand 24, met een gemiddelde vermindering van het overgangszone prostaatvolume van 17,8% (van 26,8ml op uitgangsniveau tot 21,4ml) in de Avodart groep, vergeleken met een gemiddelde toename van 7,9% in de placebogroep (van 26,8ml tot 27,5ml) 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 open-label uitbreidingsstudies. De vermindering van de prostaatgrootte leidt tot verbetering van klachten en tot een verlaging van het risico voor AUR (acute urinaire retentie) en BPH-gerelateerde chirurgie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Tijdens drie twee jaar durende, multicenter, multinationale, placebogecontroleerde, dubbelblinde onderzoeken naar de primaire doeltreffendheid werd 0,5 mg/dag Avodart vergeleken met placebo bij 4325 mannelijke proefpersonen met matige tot ernstige symptomen van BPH, met een prostaatvolume $\geq$ 30ml en een PSA-waarde in het 1,5 - 10 ng/ml interval. Vervolgens werden deze studies voortgezet met een open-label 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 op placebo gerandomiseerde patiënten en 40% van de op dutasteride gerandomiseerde patiënten bleven tot 4 jaar in de studie. De meesten (71%) van de 2340 deelnemers aan de open-label uitbreidingsstudies vervolledigden de bijkomende 2 jaar open-label behandeling.

De belangrijkste parameters voor de klinische doeltreffendheid waren de American Urological Association Symptom Index (AUA-SI), de maximale urinaire flow (Qmax) en de incidentie van acute urinaire retentie en BPH-gerelateerde chirurgie.

De AUA-SI is een uit zeven items bestaande vragenlijst over BPH-gerelateerde symptomen, met een maximumscore van 35. Aan het begin van de studies hadden de patiënten een gemiddelde score van circa 17. Na een zes maanden durende, één en twee jarige behandeling had de placebogroep een gemiddelde verbetering van respectievelijk 2,5, 2,5 en 2,3 punten, terwijl de Avodart groep een verbetering vertoonde van respectievelijk 3,2, 3,8 en 4,5 punten. Het verschillen tussen de groepen waren statistisch significant. De betere AUA-SI die gezien werd na de eerste 2 jaar dubbelblinde behandeling werd behouden tijdens de bijkomende 2 jaar open-label uitbreidingsstudies.

Qmax (maximale urinaire flow)

De gemiddelde uitgangswaarde van de Qmax voor de onderzoeken was ongeveer 10 ml/sec (normale Qmax ≥15 ml/sec). Na één en twee jaar behandeling was de flow bij de placebogroep verbeterd met respectievelijk 0,8 en 0,9 ml/sec en in de Avodart-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 urinaire flow die werd waargenomen na de eerste 2 jaar dubbelblinde behandeling werd behouden tijdens de bijkomende 2 jaar open-label uitbreidingsstudies.

Acute urinaire retentie en chirurgische interventie

Na twee jaar behandeling was de incidentie van AUR 4,2% in de placebogroep vergeleken met 1,8% in de Avodart-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 moeten 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 Avodart-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 moeten worden om een chirurgische interventie te voorkomen.

Haarverdeling

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

Thyroïdfunctie

De thyroïdfunctie werd tijdens een eenjarig onderzoek bestudeerd bij gezonde mannen. De vrije thyroxinewaarden waren stabiel bij een dutasteride behandeling maar de TSH waarden waren licht gestegen (0.4 MCIU/ml) in vergelijking met een 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 TSH intervallen rond de mediaan (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 alle klinische studies is geen bewijs gevonden dat dutasteride de thyroïdfunctie nadelig beïnvloedt.

Borstneoplasie

Tijdens 2 jaar klinische testen gelijk aan 3374 patiëntenjaren van blootstelling aan dutasteride en op het moment van registratie in een verlenging van 2 jaar met open label, werden er 2 gevallen van borstkanker bij mannen gemeld bij met dutasteride behandelde patiënten en 1 geval bij patiënt die een 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 0,5mg/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 het gemiddeld percentage reductie ten opzichte van de aanvangswaarden voor het totaal aantal zaadcellen, het zaadvolume en de zaadcelbeweeglijkheid respectievelijk 23%, 26% en 18% in de dutasteridegroep, 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 het gemiddeld percentage wijziging van het totaal aantal zaadcellen in de dutasteridegroep 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 dutasteridegroep 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.

AVODART IN COMBINATIE MET DE ALFABLOKKER TAMSULOSINE

Avodart 0,5 mg/dag (n = 1623), tamsulosine 0,4 mg/dag (n = 1611) of de combinatie van Avodart 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 ≥30ml en een PSA-waarde binnen de spreiding 1,5 - 10 ng/ml. Ongeveer 53% van de deelnemers werden in het verleden met een 5-alfareductaseremmer of met 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 urinaire flow (Qmax) en prostaatvolume. De combinatie bereikte significantie voor IPSS vanaf Maand 3 vergeleken met Avodart en vanaf Maand 9 vergeleken met tamsulosine. Voor Qmax bereikte de combinatie significantie vanaf Maand 6 vergeleken met zowel Avodart als tamsulosine.

Het primair doeltreffendheidseindpunt na 4 jaar behandeling was tijd tot eerste geval 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% risicoreductie p<0,001 [95% BI 54,7% tot 74,1%]) vergeleken met tamsulosinemonotherapie. 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 Avodart 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 Avodart.

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 urinaire flow (Qmax) en prostaatvolume. De resultaten na 4 jaar behandeling worden hieronder voorgesteld:

Parameter	Tijdpunt	Combinatie	Avodart	Tamsulosine
AUR of BPH-gerelateerde chirurgie (%)	Incidentie op Maand 48	4,2	5,2	11,9a
Klinische progressie* (%)	Maand 48	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (eenheden)	[Aanvangswaarde] Maand 48 (Wijziging ten opzichte van aanvangswaarde)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Qmax (ml/sec)	[Aanvangswaarde] Maand 48 (Wijziging ten opzichte van aanvangswaarde)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Prostaatvolume (ml)	[Aanvangswaarde] Maand 48 (Wijziging in % ten opzichte van aanvangswaarde)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Prostaat Transitiezone Volume (ml)#	[Aanvangswaarde] Maand 48 (Wijziging in % ten opzichte van aanvangswaarde)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
BPH Impact Index (BII) (eenheden)	[Aanvangswaarde] Maand 48 (Wijziging ten opzichte van aanvangswaarde)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
IPSS Vraag 8 (BPH-gebonden gezondheids-toestand) (eenheden)	[Aanvangswaarde] Maand 48 (Wijziging ten opzichte van aanvangswaarde)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Aanvangswaarden 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) tgo. tamsulosine op Maand 48
b. Combinatie bereikte significantie (p<0,001) tgo. Avodart op Maand 48

cardiovasculaire bijwerkingen

In een 4 jaar durende studie over BPH van Avodart in combinatie met tamsulosine bij 4844 mannen (CombAT studie) was de incidentie van het samengestelde eindpunt van hartfalen hoger in de combinatiegroep (14/1610, 0,9%) dan in de groep met enkel Avodart (4/1623, 0,2%) en in de groep met enkel tamsulosine (10/1611, 0,6%).

In een afzonderlijke 4 jaar durende studie bij 8231 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 60-plussers (de REDUCE studie) was er een hogere incidentie van de composietterm hartfalen bij personen die Avodart 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 Avodart en een alfablokker innamen (12/1152; 1,0%) vergeleken met personen die Avodart 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 Avodart 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.

Prostaatkanker en hooggradige tumoren

In een 4 jaar durende vergelijking van placebo en Avodart bij 8231 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) hadden 6706 personen prostaatnaaldbiopsiegegevens (vooral protocolgestuurd) beschikbaar voor analyse om de Gleasonscores te bepalen. Er werden in de studie 1517 personen gediagnosticeerd met prostaatkanker. De meeste op biopsie detecteerbare prostaatkankers in beide behandelingsgroepen werden gediagnosticeerd als laaggradig (Gleason 5-6; 70%).

Er was een hogere incidentie van Gleason 8-10 prostaatkankers in de Avodart-groep (n=29, 0,9%) vergeleken met de placebo-groep (n=19; 0,6%) (p=0,15). In jaren 1-2 was het aantal personen met Gleason 8-10 kankers vergelijkbaar in de Avodart-groep (n=17; 0,5%) en de placebo-groep (n=18; 0,5%). In jaren 3-4 werden meer Gleason 8-10 kankers gediagnosticeerd in de Avodart-groep (n=12; 0,5%) dan in de placebo-groep (n=1; <0,1%) (p=0,0035). Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Avodart na 4 jaar bij mannen met prostaatkankerrisico. Het percentage mannen gediagnosticeerd met Gleason 8-10 kankers was consistent doorheen alle studieperiodes (jaren 1-2 en jaren 3-4) in de Avodart-groep (0,5% in elke tijdsperiode), terwijl in de placebogroep het percentage personen 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 prostaatkanker met een Gleason-score 8–10 opgetreden.

In een 4 jaar durende BPH-studie (CombAT) zonder protocolgestuurde biopsies en waar alle diagnoses van prostaatkanker steunden op gemotiveerde biopsies, waren de percentages Gleason 8-10 kanker (n=8; 0,5%) voor Avodart, (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 prostaatkanker, prostaatkanker sterfte of totale mortaliteit.

Het verband tussen Avodart en hooggradige prostaat-kanker 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 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 circa 40 ng/ml worden bereikt na 6 maanden bij een dosering van 0,5 mg eenmaal daags. De overgang van dutasteride van serum in semen 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 hoofdmetabolieten, die elk 39%, 21%, 7% en 7% van het geneesmiddelgerelateerde materiaal bevatten en 6 minder belangrijke metabolieten (minder dan 5% elk). In de menselijke urine worden alleen sporen van onveranderd dutasteride gedetecteerd (minder dan 0,1% van de dosis).

Eliminatie

De eliminatie van dutasteride is dosisafhankelijk en het proces lijkt beschreven te worden door 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 eleminatiepathway 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 proefpersonen 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 70 jaar en ouder groep.

Nierinsufficiëntie

Het effect van nierinsufficiëntie op de farmacokinetische eigenschappen van dutasteride is niet bestudeerd. Echter, minder dan 0,1% van een 0,5 mg dosis dutasteride die zijn steady-state bereikt heeft, wordt teruggevonden in humane urine, dus geen klinisch significante stijging van de dutasteride plasmaconcentraties wordt 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 plasma dutasteride concentraties bij deze patiënten verhoogd zullen zijn en kan de halfwaardetijd van dutasteride verlengd zijn (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De huidige onderzoeken naar de algemene toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit duiden niet op een speciaal risico voor de mens.

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). De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

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 gevonden in het bloed van vrouwelijke ratten na het paren met dutasteride behandelde mannetjes. 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:
mono- en diglyceriden van capryl/caprinezuur
butylhydroxytolueen (E321).

Capsuleomhulling:
gelatine
glycerol
titaandioxide (E171)
geel ijzeroxide (E172)
triglyceriden, middellange keten
lecithine (kan sojaolie bevatten)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van ondoorzichtig PVC/PVDC/Aluminium met 10 zachte gelatinecapsules, verpakt in doosjes van 10, 30, 50, 60 en 90 capsules.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootte worden op handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dutasteride wordt door de huid opgenomen. Daarom moet contact met lekkende capsules vermeden worden. Bij contact met lekkende capsules moet het contactgebied onmiddellijk met water en zeep worden gereinigd (zie rubriek 4.4).
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming, 20
B-1300 Wavre

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

BE250381

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

A. Datum van eerste verlenging van de vergunning: 22/04/2003.
B. Datum van laatste verlenging van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2025