**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Combodart 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 lecithine (kan sojaolie bevatten) en zonnegeel (E 110). Elke capsule bevat ≤ 0,1 mg zonnegeel.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard.

Langwerpige, harde capsules met een bruine romp en een oranje kapje met de opdruk GS 7CZ in zwarte inkt.

Elke harde capsule bevat tamsulosinehydrochloridepellets 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 dosis Combodart is 1 capsule (0,5 mg/0,4 mg) eenmaal per dag.

Waar nodig kan Combodart gebruikt worden als vervanging van gelijktijdig toegediend dutasteride en tamsulosinehydrochloride, teneinde de bestaande behandeling te vereenvoudigen.

Indien klinisch aangewezen, kan overwogen worden om rechtstreeks over te schakelen van monotherapie met dutasteride of tamsulosinehydrochloride op Combodart.

*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 is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Het gebruik van Combodart is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3).

*Pediatrische patiënten*

Dutasteride-tamsulosine is gecontra-indiceerd bij pediatrische patiënten (onder de leeftijd van 18 jaar) (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De patiënten moeten de instructie krijgen om de capsules in hun geheel in te slikken, elke dag ongeveer 30 minuten na dezelfde maaltijd. De capsules mogen niet worden gekauwd of geopend. Contact met de inhoud van de dutasteridecapsule die in de capsule met harde schil zit, kan resulteren in irritatie van het keelslijmvlies.

## 4.3 Contra-indicaties

Combodart is gecontra-indiceerd bij:

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

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voordat combinatiebehandeling wordt voorgeschreven, moeten de voor- en nadelen zorgvuldig worden afgewogen omwille van het mogelijk verhoogd risico op bijwerkingen (waaronder hartfalen) en moeten de alternatieve behandelingsopties, inclusief monotherapie overwogen worden.

*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 Combodart 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. Combodart veroorzaakt, na zes maanden behandeling, een verlaging van de gemiddelde serum PSA-spiegels, met ongeveer 50%.

Bij patiënten die Combodart krijgen, moet een nieuwe PSA-basiswaarde bepaald worden na 6 maanden behandeling met Combodart. Het is aanbevolen de PSA-waarden daarna regelmatig op te volgen. Elke bevestigde verhoging van de laagste PSA-spiegel tijdens behandeling met Combodart kan een aanwijzing zijn voor de aanwezigheid van prostaatkanker of kan wijzen op een slechte therapietrouw van de behandeling met Combodart 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 Combodart heeft geen invloed op het gebruik van PSA als diagnosemiddel voor prostaatkanker nadat een nieuwe basiswaarde bepaald werd.

De serum totaal PSA-spiegels 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 Combodart. Wanneer clinici het percentage vrij PSA nemen als een hulpmiddel bij de detectie van prostaatkanker bij mannen die met Combodart behandeld worden, lijkt aanpassing van deze waarde niet noodzakelijk.

Bij patiënten moet een rectaal toucher alsook andere onderzoeken naar prostaatkanker of andere aandoeningen die dezelfde symptomen als BPH kunnen veroorzaken, worden uitgevoerd voordat de behandeling met Combodart 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 dutasteride en een alfa$_1$-adrenoceptorantagonist, 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 alfa$_1$-adrenoceptorantagonisten 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.

*Verminderde nierfunctie*

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring <10 ml/min), omdat deze patiënten niet werden bestudeerd.

*Hypotensie*

Orthostatische: Net zoals bij andere alfa$_1$-adrenoceptorantagonisten kan tijdens behandeling met tamsulosine een bloeddrukdaling optreden. Dit kan in zeldzame gevallen leiden tot syncope. Patiënten die een behandeling met Combodart zijn begonnen, moeten de raad krijgen te gaan zitten of liggen wanneer de eerste tekenen van orthostatische hypotensie (duizeligheid, zwakte) optreden, totdat de symptomen verdwenen zijn.
Om de kans op ontwikkeling van posturale hypotensie te verkleinen, moet de patiënt hemodynamisch stabiel zijn tijdens de behandeling met een alfa$_1$-adrenoceptorantagonist voor het gebruik van een PDE5-remmer wordt gestart.
Symptomatisch: voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van alfa-adrenerge blokkers zoals tamsulosine en PDE5-remmers (bijv. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Alfa$_1$-adrenoceptorantagonisten en PDE5-remmers zijn beide vasodilatatoren, die de bloeddruk kunnen verlagen. Concomiterend gebruik van die twee klassen van geneesmiddelen kan symptomatische hypotensie veroorzaken (zie rubriek 4.5).

*Intraoperative Floppy Iris Syndrome*

Het “Intraoperative Floppy Iris Syndrome” (IFIS, een variant van het kleine pupilsyndroom) is waargenomen tijdens cataractchirurgie bij een aantal patiënten die met tamsulosine worden of werden behandeld. IFIS kan het risico op oogcomplicaties tijdens en na de operatie verhogen. Het instellen van een behandeling met Combodart bij patiënten voor wie cataractchirurgie gepland staat, wordt daarom niet aangeraden.

Tijdens het preoperatief onderzoek moeten cataractchirurgen en oogheelkundige teams nagaan of patiënten die cataractchirurgie moeten ondergaan, met Combodart worden of werden behandeld, om zeker te zijn dat de juiste voorzorgsmaatregelen genomen zullen worden om IFIS tijdens de operatie op te vangen.

Er zijn enkele meldingen dat het staken van het gebruik van tamsulosine 1 tot 2 weken voorafgaand aan cataractchirurgie zinvol is, maar het voordeel en de duur van stopzetting van de behandeling voorafgaand aan cataractchirurgie zijn nog 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*

Gelijktijdige toediening van tamsulosinehydrochloride met sterke remmers van CYP3A4 (zoals ketoconazol), of in mindere mate, met sterke remmers van CYP2D6 (zoals paroxetine) kan de blootstelling aan tamsulosine verhogen (zie rubriek 4.5). Tamsulosinehydrochloride wordt daarom niet aanbevolen bij patiënten die een sterke CYP3A4-remmer innemen en moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die een matig sterke CYP3A4-remmer, een sterke of matig sterke CYP2D6-remmer of een combinatie van CYP3A4- en CYP2D6-remmers innemen, en bij patiënten met een zwak CYP2D6-metabolisme.

*Verminderde leverfunctie*

Combodart is niet onderzocht bij patiënten met een leveraandoening. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Combodart 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.

*Hulpstoffen*

Dit geneesmiddel bevat de kleurstof zonnegeel (E110), die allergische reacties kan veroorzaken.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties voor Combodart uitgevoerd. De volgende paragrafen zijn gebaseerd op de informatie die beschikbaar is voor de afzonderlijke bestanddelen.

*Dutasteride*

Voor informatie over de vermindering van serum PSA-spiegels tijdens 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* studies tonen aan dat dit metabolisme door CYP3A4 en CYP3A5 wordt gekatalyseerd. Er zijn geen formele interactiestudies met krachtige CYP3A4-remmers uitgevoerd. Echter, in een farmacokinetische studie waren de serumconcentraties van dutasteride gemiddeld 1,6 tot 1,8 maal hoger bij een klein aantal patiënten die gelijktijdig werden behandeld met respectievelijk verapamil of diltiazem (matige CYP3A4- en P-glycoproteïneremmers), dan bij andere patiënten.

Langdurige combinatie van dutasteride met geneesmiddelen die krachtige CYP3A4-remmers zijn (bv. ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol en oraal toegediend ketoconazol), kan de serumconcentratie van dutasteride verhogen. Sterkere remming van 5-alfa-reductase bij een verhoogde blootstelling aan dutasteride is niet waarschijnlijk. Een minder frequente toediening van dutasteride kan echter overwogen worden wanneer er bijwerkingen optreden. Het dient opgemerkt te worden dat, wanneer sprake is van enzymremming, de lange halfwaardetijd nog verder verlengd kan zijn en dat het meer dan zes maanden kan duren voordat een nieuwe steady-state is bereikt bij gelijktijdige therapie.

Toediening van 12 g cholestyramine een uur na de toediening van een enkelvoudige dosis van 5 mg dutasteride had geen invloed op de farmacokinetiek van dutasteride.

*Effecten van dutasteride op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen*

In een kleinschalige studie (n = 24) van twee weken bij gezonde mannen had dutasteride (0,5 mg per dag) geen effect op de farmacokinetiek van tamsulosine of terazosine. In deze studie was ook geen aanwijzing 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* interactiestudies tonen aan dat dutasteride de enzymen CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 niet remt.

*Tamsulosine*

Gelijktijdige toediening van tamsulosinehydrochloride met geneesmiddelen die de bloeddruk kunnen verlagen, waaronder anesthetica, PDE5-remmers en andere alfa$_1$-adrenoceptorantagonisten, zou kunnen leiden tot versterkte hypotensieve effecten. Dutasteride-tamsulosine mag niet in combinatie met andere alfa$_1$-adrenoceptorantagonisten worden gebruikt.

Gelijktijdige toediening van tamsulosinehydrochloride en ketoconazol (een sterke CYP3A4-remmer) resulteerde in een verhoging van de Cmax en de 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 verhoging van de Cmax en de AUC van tamsulosinehydrochloride met respectievelijk een factor 1,3 en 1,6. Een vergelijkbare verhoging van de blootstelling is te verwachten bij mensen die CYP2D6 slecht metaboliseren in vergelijking met mensen die CYP2D6 sterk metaboliseren wanneer het gelijktijdig toegediend wordt met een sterke CYP3A4-remmer. De effecten van gelijktijdige toediening van zowel CYP3A4- als CYP2D6-remmers met tamsulosinehydrochloride zijn niet klinisch onderzocht, maar de mogelijkheid op een significante stijging van de blootstelling aan tamsulosine bestaat (zie rubriek 4.4).

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

Er is geen specifiek onderzoek naar interacties uitgevoerd tussen tamsulosinehydrochloride en warfarine. Er kunnen geen conclusies worden getrokken uit de resultaten van beperkte *in vitro* en *in vivo* studies. Diclofenac en warfarine kunnen de eliminatiesnelheid van tamsulosine evenwel verhogen.Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van warfarine en tamsulosinehydrochloride.

Er zijn geen interacties waargenomen wanneer tamsulosinehydrochloride gelijktijdig met atenolol, enalapril, nifedipine of theofylline werd toegediend. Gelijktijdig gebruik van furosemide veroorzaakt een daling van de plasmaconcentraties van tamsulosine, maar omdat de concentraties binnen de normale grenzen blijven, is geen aanpassing van de dosering nodig.

Diazepam, propranolol, trichloormethiazide, chloormadinon, amitriptyline, diclofenac, glibenclamide en simvastatine veranderen *in vitro* de vrije fractie van tamsulosine in humaan plasma niet. Tamsulosine verandert evenmin de vrije fracties van diazepam, propranolol, trichloormethiazide en chloormadinon.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Combodart is gecontra-indiceerd voor gebruik bij vrouwen. Er zijn geen studies uitgevoerd om het effect van Combodart op de zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid te onderzoeken. De volgende paragrafen zijn gebaseerd op de informatie die beschikbaar is voor de afzonderlijke bestanddelen (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Net zoals 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 proefpersonen 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 tijdens de eerste 16 weken van de zwangerschap).

Zoals met alle 5-alfa-reductaseremmers wordt aanbevolen dat de patiënt blootstelling van zijn partner aan zijn sperma voorkomt door een condoom te gebruiken, wanneer zij (mogelijk) zwanger is.

Toediening van tamsulosinehydrochloride aan drachtige ratten en konijnen leverde geen aanwijzingen op van foetale schade.

Voor informatie over preklinische veiligheidsgegevens, zie rubriek 5.3.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Er is melding gemaakt dat dutasteride de eigenschappen van het sperma beïnvloedt (vermindering van het aantal zaadcellen, van de hoeveelheid sperma en van de beweeglijkheid van de zaadcellen) bij gezonde mannen (zie rubriek 5.1). De mogelijkheid van een verminderde mannelijke vruchtbaarheid kan niet worden uitgesloten.

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

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten van Combodart op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen echter ingelicht te worden dat symptomen van orthostatische hypotensie, zoals duizeligheid, kunnen optreden wanneer ze Combodart innemen.

## 4.8 Bijwerkingen

De gegevens die hier worden weergegeven, hebben betrekking op gelijktijdige toediening van dutasteride en tamsulosine uit de jaar vier analyse van de CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin) Studie, een vergelijking van dutasteride 0,5 mg en tamsulosine 0,4 mg eenmaal per dag gedurende vier jaar als gelijktijdige toediening of als monotherapie. Er werd aangetoond dat Combodart biologisch equivalent is met gelijktijdig toegediend dutasteride en tamsulosine (zie rubriek 5.2). Er wordt eveneens informatie gegeven over het profiel van ongewenste voorvallen van de afzonderlijke bestanddelen (dutasteride en tamsulosine). Merk op dat niet alle bijwerkingen die zijn gerapporteerd met de individuele componenten, zijn gerapporteerd met Combodart, maar dat deze ter informatie van de voorschrijver worden vermeld.

Gegevens van de 4 jaar durende CombAT Studie hebben aangetoond dat de incidentie van alle door de onderzoeker als geneesmiddelgerelateerde beoordeelde, ongewenste voorvallen in het eerste, het tweede, derde en vierde jaar van de behandeling respectievelijk 22%, 6%, 4% en 2% was voor de dutasteride + tamsulosine combinatietherapie, 15%, 6%, 3 % en 2% voor dutasteride monotherapie en 13%, 5%, 2% en 2% voor tamsulosine monotherapie. De hogere incidentie van ongewenste voorvallen in de combinatietherapiegroep in het eerste jaar van de behandeling was het gevolg van de hogere incidentie van voortplantingsstelselaandoeningen, meer bepaald ejaculatiestoornissen, gemeld in deze groep.

De door de onderzoeker vastgestelde, aan de medicatie gerelateerde bijwerkingen die zijn gerapporteerd met een incidentie van 1% of meer tijdens het eerste jaar behandeling in de CombAT-studie, klinische studies bij BPH in monotherapie en de REDUCE-studie, worden in de onderstaande tabel weergegeven.
De onderstaande bijwerkingen van tamsulosine zijn voorts ook gebaseerd op informatie die in het publieke domein te verkrijgen is. De frequenties van bijwerkingen kunnen stijgen bij gebruik van de combinatietherapie.

De frequentie van bijwerkingen die werden waargenomen in klinische studies:
vaak: ≥ 1/100 tot < 1/10, soms: ≥ 1/1.000 tot < 1/100, zelden: ≥ 1/10.000 tot < 1/1.000, zeer zelden: < 1/10.000. Binnen elke SOC-groep worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

| Systeem-/orgaanklasse | Bijwerkingen | Dutasteride+ tamsulosine[a] | Dutasteride | Tamsulosine[c] |
|---|---|---|---|---|
| Zenuwstelselaandoeningen | Syncope | - | - | Zelden |
| | Duizeligheid | Vaak | - | Vaak |
| | Hoofdpijn | - | - | Soms |
| Hartaandoeningen | Hartfalen (composietterm[1]) | Soms | Soms[d] | - |
| | Hartkloppingen | - | - | Soms |
| Bloedvataandoeningen | Orthostatische hypotensie | - | - | Soms |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Rinitis | - | - | Soms |
| Maag-darmstelselaandoeningen | Constipatie | - | - | Soms |
| | Diarree | - | - | Soms |
| | Nausea | - | - | Soms |
| | Braken | - | - | Soms |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Angio-oedeem | - | - | Zelden |
| | Stevens-Johnsonsyndroom | - | - | Zeer zelden |
| | Urticaria | - | - | Soms |
| | Rash | - | - | Soms |
| | Jeuk | - | - | Soms |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | Priapisme | - | - | Zeer zelden |
| | Impotentie[3] | Vaak | Vaak[b] | - |
| | Gewijzigde (verminderde) libido[3] | Vaak | Vaak[b] | - |
| | Ejaculatiestoornissen[3] ^ | Vaak | Vaak[b] | Vaak |
| | Borstaandoeningen[2] | Vaak | Vaak[b] | - |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Asthenie | - | - | Soms |

a. Dutasteride + tamsulosine: van de CombAT-studie - de frequenties van bijwerkingen dalen mettertijd van jaar 1 tot jaar 4.

b. Dutasteride: van klinische studies bij BPH in monotherapie

c. Tamsulosine: van het Europese kernveiligheidsprofiel voor tamsulosine.

d. REDUCE-studie (zie rubriek 5.1)

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

[2]. Omvat gevoelige borsten en vergroting van de borsten.
[3]. Deze seksuele bijwerkingen houden verband met de behandeling met dutasteride (met inbegrip van monotherapie en in combinatie met tamsulosine). Deze bijwerkingen kunnen aanhouden na stopzetting van de behandeling. Het is niet bekend welke rol dutasteride bij het aanhouden van deze bijwerkingen speelt.
^ 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).

Postmarketing gegevens

De ongewenste voorvallen uit de wereldwijde postmarketing ervaring zijn gebaseerd op spontane postmarketing meldingen. De juiste incidentie is daarom niet

bekend.

*Dutasteride*

Immuunsysteemaandoeningen
Niet bekend: allergische reacties, waaronder rash, pruritus, urticaria, gelokaliseerd oedeem en angioneurotisch oedeem.

Psychische stoornissen
Niet bekend: depressie.

Huid en onderhuidaandoeningen
Soms: alopecia (voornamelijk lichaamhaar uitval), hypertrichose.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Niet bekend: pijn in de teelballen en zwelling van de teelballen.

*Tamsulosine*

Tijdens postmarketing surveillance zijn meldingen van het "Intraoperative Floppy Iris Syndrome" (IFIS), een variant van het kleine pupilsyndroom tijdens cataractchirurgie in verband gebracht met behandeling met alfa$_1$-adrenoceptorantagonisten, inclusief tamsulosine (zie ook rubriek 4.4).

Naast atriumfibrillatie zijn ook ritmestoornissen, tachycardie, dyspneu, epistaxis, wazig zicht, gezichtsstoornissen, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, ejaculatiestoornissen, retrograde ejaculatie, ejaculatiefalen en droge mond gerapporteerd in combinatie met het gebruik van tamsulosine. De frequentie van bijwerkingen en de oorzakelijke rol van tamsulosine kunnen niet op een betrouwbare wijze worden bepaald.

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 :

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 voorhanden over overdosering met Combodart. De volgende paragrafen zijn gebaseerd op de informatie die beschikbaar is voor de afzonderlijke bestanddelen.

*Dutasteride*

In studies met vrijwilligers zijn gedurende 7 dagen dosissen van maximaal 40 mg dutasteride eenmaal per dag (80 maal de therapeutische dosis) toegediend, zonder belangrijke veiligheidsproblemen. In klinische studies zijn gedurende 6 maanden dosissen van 5 mg per dag toegediend aan proefpersonen, zonder dat er bijkomende ongewenste voorvallen optraden dan deze die bij de therapeutische dosis van 0,5 mg werden gezien. Er bestaat geen specifiek antidotum voor dutasteride en daarom moet bij vermoede overdosering zo nodig symptomatische en ondersteunende behandeling worden gegeven.

*Tamsulosine*

Acute overdosering met 5 mg tamsulosinehydrochloride is gemeld. Acute hypotensie (systolische bloeddruk 70 mmHg), braken en diarree werden waargenomen. Deze werden behandeld met vloeistofvervanging en de patiënt kon dezelfde dag nog worden ontslagen. Wanneer acute hypotensie optreedt na overdosering moet cardiovasculaire ondersteuning worden gegeven. Wanneer de patiënt gaat liggen, kan de bloeddruk zich herstellen en de hartslag weer normaal worden. Als dit niet helpt, kunnen volumevergroters en, indien nodig, vasopressoren worden gebruikt. De nierfunctie moet worden gecontroleerd en er moeten algemene ondersteunende maatregelen worden genomen. Het is onwaarschijnlijk dat dialyse helpt omdat tamsulosine zeer sterk aan plasma-eiwitten is gebonden.

Maatregelen, zoals het opwekken van braken, kunnen genomen worden om absorptie te vermijden. Wanneer grote hoeveelheden van het geneesmiddel werden ingenomen, kan een maagspoeling worden uitgevoerd en kunnen actieve kool en een osmotisch laxans, zoals natriumsulfaat, worden toegediend.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: alfa-adrenoceptorantagonisten, ATC-code: G04CA52.

Dutasteride-tamsulosine is een combinatie van twee geneesmiddelen: dutasteride, een dubbele 5-α-reductaseremmer , en tamsulosinehydrochloride, een antagonist van $\alpha_{1a}$- en $\alpha_{1d}$-adrenoreceptoren. Deze geneesmiddelen hebben complementaire werkingsmechanismen die de symptomen en de urinestroom snel verbeteren en het risico op acute urineretentie (AUR) en de noodzaak van BPH-gerelateerde chirurgie verminderen.

Dutasteride remt zowel type 1 als type 2 5-alfa-reductase iso-enzymen, die verantwoordelijk zijn voor de omzetting van testosteron in dihydrotestosteron (DHT). DHT is het androgeen dat voornamelijk verantwoordelijk is voor de groei van de prostaat en de ontwikkeling van BPH. Tamsulosine remt $\alpha_{1a}$- en $\alpha_{1d}$-adrenoreceptoren in de gladde spieren in het stroma van de prostaat en in de blaashals. Ongeveer 75% van de $\alpha_1$-receptoren in de prostaat zijn van het $\alpha_{1a}$-subtype.

*Gelijktijdje toediening van dutasteride en tamsulosine*

De volgende paragrafen zijn gebaseerd op de informatie die beschikbaar is voor combinatietherapie met dutasteride en tamsulosine.

Dutasteride 0,5 mg/dag (n = 1623), tamsulosine 0,4 mg/dag (n = 1611) of de combinatie van dutasteride 0,5 mg met tamsulosine 0,4 mg (n = 1610) zijn onderzocht bij mannelijke proefpersonen 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 durende, multicentrische, multinationale, gerandomiseerde, dubbelblinde studie met parallelle groepen. Ongeveer 53% van de proefpersonen was eerder blootgesteld aan een 5-alfa-reductaseremmer
of een alfa$_1$-adrenoceptorantagonist. Het primair doeltreffendheideindpunt tijdens de eerste 2 jaar behandeling was verandering in de International Prostate Symptom Score (IPSS), een 8-punteninstrument dat steunt op AUA-SI, met een bijkomende vraag over de levenskwaliteit. Secundaire doeltreffendheideindpunten 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.

De combinatie van dutasteride en tamsulosine zorgt voor een superieure verbetering van de symptomen dan elk van de bestanddelen afzonderlijk. Na 2 jaar behandeling toonde combinatietherapie een statistisch significante, gecorrigeerde, gemiddelde verbetering van de symptoomscores ten opzichte van de aanvangswaarde met -6,2 eenheden.

De gecorrigeerde gemiddelde verbetering van de urinestroomsnelheid ten opzichte van het begin van de behandeling was 2,4 ml/sec. bij gelijktijdige toediening, 1,9 ml/sec. met dutasteride en 0,9 ml/sec. met tamsulosine. De gecorrigeerde gemiddelde verbetering van de BPH Impact Index (BII) ten opzichte van het begin van de behandeling was - 2,1 eenheden met de combinatietherapie, - 1,7 met dutasteride en - 1,5 met tamsulosine. De verbeteringen van de urinestroom en van de BII bij combinatietherapie waren statistisch significant ten opzichte van beide monotherapieën.

De afname van het totale prostaatvolume en van het transitiezonevolume na 2 jaar behandeling was statistisch significant bij combinatietherapie in vergelijking met tamsulosine als monotherapie.

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 dutasteride monotherapie verminderde combinatiebehandeling het risico op AUR of BPH-gerelateerde chirurgie met 19,6% (p=0,18 [95% BI -10,9% tot 41,7%]). De incidentie van AUR of BPH-gerelateerde chirurgie tegen Jaar 4 was 5,2% voor dutasteride.

Secundaire doeltreffendheidseindpunten na 4 jaar behandeling omvatten tijd tot klinische progressie (gedefinieerd als samengesteld eindpunt van: IPSS-verslechtering met ≥4 punten, BPH-gerelateerde AUR, incontinentie, urineweginfectie (UWI) en nierinsufficiëntie) wijziging van Internationale Prostaatsymptoomscore (IPSS), maximale urinaire flow (Qmax) en prostaatvolume. IPSS is een 8-punteninstrument gebaseerd op de AUA-SI met een aanvullende vraag over levenskwaliteit. De resultaten na 4 jaar behandeling worden hieronder voorgesteld:

| **Parameter** | **Tijdpunt** | **Combinatie** | **Dutasteride** | **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]<br>Maand 48 (Wijziging ten opzichte van aanvangswaarde) | [16,6]<br>-6,3 | [16,4]<br>-5,3b | [16,4]<br>-3,8a |
| Qmax (ml/sec) | [Aanvangswaarde]<br>Maand 48 (Wijziging ten opzichte van aanvangswaarde) | [10,9]<br>2,4 | [10,6]<br>2,0 | [10,7]<br>0,7a |
| Prostaatvolume (ml) | [Aanvangswaarde]<br>Maand 48 ( Wijziging in % ten opzichte van aanvangswaarde) | [54,7]<br>-27,3 | [54,6]<br>-28,0 | [55,8]<br>+4,6a |
| Prostaat Transitiezone Volume (ml)# | [Aanvangswaarde]<br>Maand 48 (Wijziging in % ten opzichte van aanvangswaarde) | [27,7]<br>-17,9 | [30,3]<br>-26,5 | [30,5]<br>18,2a |
| BPH Impact Index (BII) (eenheden) | [Aanvangswaarde]<br>Maand 48 (Wijziging ten opzichte van aanvangswaarde) | [5,3]<br>-2,2 | [5,3]<br>-1,8b | [5,3]<br>-1,2a |
| IPSS Vraag 8 (BPH-gebonden gezondheids-toestand) (eenheden) | [Aanvangswaarde]<br>Maand 48 (Wijziging ten opzichte van aanvangswaarde) | [3,6]<br>-1,5 | [3,6]<br>-1,3b | [3,6]<br>-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. dutasteride op Maand 48

*Dutasteride*

In drie multicentrische, multinationale, placebogecontroleerde, dubbelblinde, 2 jaar durende studies naar de primaire werkzaamheid werd 0,5 mg dutasteride per dag vergeleken met placebo bij 4325 mannelijke proefpersonen met matige tot ernstige symptomen van BPH, die een prostaatvolume ≥ 30 ml en een PSA-waarde tussen 1,5 - 10 ng/ml hadden. De studies werden daarna verlengd tot vier jaar door middel van een open-label extensiefase, waarbij alle patiënten die in de studie bleven, met dezelfde dosis dutasteride van 0,5 mg werden behandeld. 37% van de oorspronkelijke placebo-gerandomiseerde patiënten en 40% van de oorspronkelijk dutasteride-gerandomiseerde patiënten waren nog in de studie na vier jaar. De meerderheid (71%) van de 2340 proefpersonen in deze open-label extensiefasen was na afloop van de twee bijkomende jaren nog onder behandeling.

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

De AUA-SI is uit zeven onderdelen bestaande vragenlijst over BPH-gerelateerde symptomen, met een maximumscore van 35. Bij aanvang bedroeg de gemiddelde score ongeveer 17. Na 6 maanden, 1 en 2 jaar 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. De verschillen tussen beide groepen waren statistisch significant. De verbetering in de AUA-SI, die in de eerste 2 jaar van de dubbelblinde behandeling werd waargenomen, bleef gehandhaafd in de 2 bijkomende jaren van de open-label extensiestudies.

Qmax (maximale urinestroom)

De gemiddelde aanvangswaarde van de Qmax voor de studies bedroeg ongeveer 10 ml/sec (normale Qmax ≥15 ml/sec). Na 1 en 2 jaar behandeling was de flow in 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 vanaf maand 1 tot maand 24. De verhoging van de maximale urinestroom, die in de eerste 2 jaar van de dubbelblinde behandeling werd waargenomen, bleef gehandhaafd in de 2 bijkomende jaren van de open-label extensiestudies.

Acute urineretentie (AUR) en chirurgische interventie

Na 2 jaar behandeling was de incidentie van AUR 4,2% in de placebogroep tegenover 1,8% in de Avodart groep (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 2 jaar was 4,1% in de placebogroep en 2,2% in de Avodart groep (een risicoreductie van 48%). Dit verschil is statistisch significant en betekent dat 51 patiënten (95% BI: 33-109) gedurende 2 jaar behandeld moeten worden om één chirurgische interventie te voorkomen.

Haarverdeling

Het effect van dutasteride op de haarverdeling is tijdens het fase III programma niet formeel 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 studie van 1 jaar bij gezonde mannen onderzocht. De spiegels van vrij thyroxine waren stabiel tijdens de behandeling met dutasteride, maar de TSH-spiegels waren na 1 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 thyroxine spiegels stabiel en binnen de normaalwaarden bleven, zowel voor de placebo- als voor de dutasteridebehandeling, werden de veranderingen in TSH niet klinisch relevant geacht. In geen enkele studie zijn aanwijzingen gevonden dat dutasteride de schildklierfunctie nadelig beïnvloedt.

Borstneoplasie

In de 2 jaar durende klinische onderzoeken, met 3374 patiëntjaren blootstelling aan dutasteride, en op het moment van registratie in de 2 jaar open-label extensiefase, werden 2 gevallen van borstkanker bij mannen gerapporteerd bij met dutasteride behandelde patiënten en 1 geval bij een patiënt die placebo kreeg. 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 de mannelijke vruchtbaarheid:

De effecten van 0,5 mg dutasteride per dag op de eigenschappen van het sperma werden onderzocht bij gezonde vrijwilligers van 18 tot 52 jaar (n=27 dutasteride, n=23 placebo) gedurende 52 weken behandeling en 24 weken follow-up na de behandeling. Na 52 weken was het gemiddelde percentage verlaging ten opzichte van de aanvangswaarde van het aantal zaadcellen, de hoeveelheid sperma en de beweeglijkheid van de zaadcellen in de dutasteridegroep, respectievelijk 23%, 26% en 18%, na correctie van de veranderingen ten opzichte van de aanvangswaarde in de placebogroep. De concentratie en de morfologie van de zaadcellen waren niet beïnvloed. Na 24 weken follow-up bleef het gemiddelde percentage verandering van het aantal zaadcellen in de dutasteride groep 23% lager dan de aanvangswaarde. 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 op week 52 een verlaging van het aantal zaadcellen van meer dan 90% ten opzichte van de aanvangswaarde; dit herstelde gedeeltelijk bij de 24 weken follow-up. De mogelijkheid van een afgenomen mannelijke vruchtbaarheid kan niet worden uitgesloten.

Cardiovasculaire bijwerkingen

In een vier jaar durende BPH-studie van dutasteride in combinatie met tamsulosine bij 4844 mannen (de CombAT studie) was de incidentie van de composietterm hartfalen in de combinatiegroep (14/1610; 0,9%) hoger dan in de monotherapiegroepen: dutasteride (4/1623; 0,2%) en 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 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 alfa$_1$-adrenoceptorantagonistinnamen (12/1152; 1,0%) vergeleken met personen die dutasteride en geen alfa$_1$-adrenoceptorantagonistinnamen (18/2953; 0,6%), die placebo en een alfa$_1$-adrenoceptorantagonistinnamen (1/1399; <0,1%), of die placebo en geen alfa$_1$-adrenoceptorantagonistinnamen (15/2727; 0,6%).

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 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 dutasteride 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 Gleason-scores 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 dutasteride-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 dutasteride-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 dutasteride-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 dutasteride 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 dutasteride-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 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 prostaatkanker, prostaatkanker sterfte of totale mortaliteit.

Het verband tussen dutasteride en hooggradige prostaatkanker is onduidelijk.

Effecten op de seksuele functie:

De effecten van Combodart op de seksuele functie zijn onderzocht in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij seksueel actieve mannen met BPH (n=243 Combodart, 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 Combodart 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.

*Tamsulosine*

Tamsulosine verhoogt de maximale urinestroom. Het verlicht de obstructie door de gladde spieren in de prostaat en de urethra te ontspannen, waardoor de ledigingklachten verbeteren. Het verbetert ook de vullingklachten waarbij instabiliteit van de blaas een belangrijke rol speelt. Deze effecten op de vulling- en ledigingklachten worden behouden tijdens langdurige behandeling. De noodzaak van operatie of katheterisatie wordt significant uitgesteld.

Alfa$_1$-adrenoceptorantagonisten kunnen de bloeddruk doen dalen door de perifere weerstand te verlagen. Tijdens studies met tamsulosine is geen klinisch relevante bloeddrukdaling waargenomen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er werd aangetoond dat dutasteride-tamsulosine en gelijktijdige toediening van afzonderlijke dutasteride- en tamsulosinecapsules biologisch equivalent zijn.

De bio-equivalentiestudie werd uitgevoerd met eenmalige toediening zowel in nuchtere toestand als na een maaltijd. Voor de tamsulosinecomponent van de dutasteride-tamsulosine combinatie werd een daling van 30% van de Cmax waargenomen bij inname na een maaltijd, in vergelijking met de nuchtere toestand. Voedsel had geen effect op de AUC van tamsulosine.

<u>Absorptie</u>

Dutasteride
Na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 0,5 mg dutasteride is de tijd tot de serumpiekconcentratie van dutasteride 1 tot 3 uur. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 60%. De biologische beschikbaarheid van dutasteride wordt niet beïnvloed door voedsel.

Tamsulosine

Tamsulosine wordt uit de darm geabsorbeerd en de biologische beschikbaarheid is bijna volledig. Zowel de snelheid als de mate van absorptie van tamsulosine zijn verminderd wanneer tamsulosine in de 30 minuten na een maaltijd wordt ingenomen. De uniformiteit van de absorptie kan bevorderd worden wanneer de patiënt Combodart altijd na dezelfde maaltijd inneemt. Tamsulosine vertoont een dosisproportionele plasmablootstelling.

Na een eenmalige dosis tamsulosine na de maaltijd wordt na ongeveer 6 uur de maximale plasmaconcentratie van tamsulosine bereikt. In de steady-state, die op de vijfde dag van herhaalde toediening wordt bereikt, is de Cmax met ongeveer twee derde verhoogd ten opzichte van eenmalige toediening. Hoewel dit resultaat bij oudere patiënten werd verkregen, wordt eenzelfde resultaat verwacht bij jongere patiënten.

Distributie

Dutasteride
Dutasteride heeft een groot verdelingsvolume (300 tot 500 l) en is in hoge mate aan plasma-eiwitten gebonden (> 99,5%). Na dagelijkse dosering bereikt de serumconcentratie van dutasteride na 1 maand 65% van de steady-state concentratie en na 3 maanden ongeveer 90%.
Een steady-state serumconcentratie ($C_{ss}$) van ongeveer 40 ng/ml wordt 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 en het distributievolume is klein (ongeveer 0,2 l/kg).

Biotransformatie

Dutasteride
Dutasteride wordt uitgebreid gemetaboliseerd *in vivo*. *In vitro* wordt dutasteride door cytochroom P450 3A4 en 3A5 gemetaboliseerd tot 3 gemonohydroxyleerde metabolieten en 1 gedihydroxyleerde metaboliet.

Na orale dosering van 0,5 mg dutasteride per dag tot steady-state, wordt 1,0% tot 15,4% (gemiddeld 5,4%) van de toegediende dosis als ongewijzigd 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 enkel sporen van ongewijzigd dutasteride gedetecteerd (minder dan 0,1% van de dosis).

Tamsulosine
Bij de mens vindt geen enantiomere bioconversie van tamsulosinehydrochloride [R(-) isomeer] tot de S(+) isomeer plaats. Tamsulosinehydrochloride wordt uitgebreid gemetaboliseerd door cytochroom P450-enzymen in de lever en minder dan 10% van de dosis wordt ongewijzigd in de urine uitgescheiden. Het farmacokinetisch profiel van de metabolieten bij de mens is echter niet vastgesteld. *In vitro* resultaten wijzen uit dat CYP3A4 en CYP2D6 bij het metabolisme van tamsulosine betrokken zijn, met een kleine bijdrage van andere CYP iso-enzymen. Remming van de leverenzymen die bij het metabolisme van het geneesmiddel betrokken zijn, kan tot een verhoogde blootstelling aan tamsulosine leiden (zie rubriek 4.4 en 4.5). De metabolieten van tamsulosinehydrochloride ondergaan uitgebreide conjugatie met glucuronide of sulfaat voordat ze via renale weg worden uitgescheiden.

Eliminatie

Dutasteride
De eliminatie van dutasteride is dosisafhankelijk en het proces lijkt beschreven te worden door twee parallelle eliminatiewegen, waarvan de ene verzadigbaar is bij klinisch relevante concentraties en de 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
dosissen 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 toediening van 0,5 mg/dag, heeft de langzamere, lineaire klaring de overhand en bedraagt de halfwaardetijd ongeveer 3 tot 5 weken.

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

Na intraveneuze of orale toediening van een formulering met onmiddellijke afgifte varieert de eliminatiehalfwaardetijd van tamsulosine in het plasma van 5 tot 7 uur. Wegens de absorptiesnelheid-gecontroleerde farmacokinetiek van tamsulosinecapsules met gereguleerde afgifte, is de schijnbare eliminatiehalfwaardetijd van tamsulosine na de maaltijd en in de steady-state respectievelijk ongeveer 10 en 13 uur.

Ouderen

Dutasteride
De farmacokinetiek van dutasteride werd geëvalueerd bij 36 gezonde mannelijke proefpersonen tussen 24 en 87 jaar na toediening van een eenmalige dosis van 5 mg dutasteride. Er werd geen belangrijke leeftijdsinvloed gezien op de blootstelling aan dutasteride, maar de halfwaardetijd was korter bij mannen onder de 50. De halfwaardetijd was niet statistisch verschillend wanneer men 50-69 jarigen vergeleek met de groep van 70 jaar en ouder.

Tamsulosine
Cross-study vergelijking van de totale blootstelling (AUC) aan tamsulosinehydrochloride en de halfwaardetijd toont aan dat de farmacokinetische dispositie van tamsulosinehydrochloride lichtjes verlengd kan zijn bij oudere mannen in vergelijking met jonge, gezonde, mannelijke vrijwilligers. De intrinsieke klaring is onafhankelijk van de binding van tamsulosinehydrochloride aan alfa-1-zuur glycoproteïne, maar neemt af met de leeftijd, wat resulteert in een 40% grotere totale blootstelling (AUC) bij proefpersonen van 55 tot 75 jaar in vergelijking met proefpersonen van 20 tot 32 jaar.

Verminderde nierfunctie

Dutasteride
Het effect van een verminderde nierfunctie op de farmacokinetiek van dutasteride is niet onderzocht. Echter, minder dan 0,1% van een steady-state dosis van 0,5 mg dutasteride wordt teruggevonden in humane urine, dus wordt er geen klinisch significante stijging van de dutasterideplasmaconcentratie verwacht bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Tamsulosine
De farmacokinetiek van tamsulosinehydrochloride werd vergeleken bij 6 proefpersonen met een licht tot matig ($30 \leq CL_{cr} < 70$ ml/min/1,73m$^2$) of met een matig tot ernstig ($10 \leq CL_{cr} < 30$ ml/min/1,73m$^2$) verminderde nierfunctie en 6 normale proefpersonen ($CL_{cr} > 90$ ml/min/1,73m$^2$). Hoewel een verandering van de totale plasmaconcentratie van tamsulosinehydrochloride werd waargenomen als gevolg van een gewijzigde binding aan alfa-1-zuur glycoproteïne, bleven de ongebonden (actieve) concentratie van tamsulosinehydrochloride en de intrinsieke klaring relatief constant. Daarom is geen aanpassing van de dosis tamsulosinehydrochloridecapsules nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Patiënten met terminale nierinsufficiëntie ($CL_{cr} < 10$ ml/min/1.73m$^2$) werden echter niet bestudeerd.

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, verwacht men dat het plasmaniveau van dutasteride bij deze patiënten verhoogd is en kan de halfwaardetijd van dutasteride verlengd zijn (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Tamsulosine
De farmacokinetiek van tamsulosinehydrochloride werd vergeleken bij 8 proefpersonen met een matig verminderde leverfunctie (klasse A en B volgens de Child-Pugh classificatie) en 8 normale proefpersonen. Hoewel een verandering van de totale plasmaconcentratie van tamsulosinehydrochloride werd waargenomen als gevolg van een gewijzigde binding aan alfa-1-zuur glycoproteïne, treedt geen significante verandering van de ongebonden (actieve) concentratie van tamsulosinehydrochloride op, met enkel een geringe (32%) wijziging van de intrinsieke klaring van ongebonden tamsulosinehydrochloride. Daarom is geen aanpassing van de dosis tamsulosinehydrochloride nodig bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie. Tamsulosinehydrochloride werd niet bestudeerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werden geen niet-klinische studies met Combodart uitgevoerd. Dutasteride en tamsulosinehydrochloride werden afzonderlijk uitgebreid geëvalueerd in diertoxiciteitstesten en de bevindingen waren consistent met de bekende farmacologische effecten van 5 alfa-reductaseremmers en alfa$_1$-adrenoceptorantagonisten. De volgende paragrafen zijn gebaseerd op de informatie die beschikbaar is voor de afzonderlijke bestanddelen.

*Dutasteride*

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

Reproductietoxiciteitsstudies bij mannelijke ratten hebben een afgenomen gewicht van de prostaat en de zaadblaasjes laten zien, evenals 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 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 sperma zou kunnen gebeuren. Het is onwaarschijnlijk dat een mannelijke foetus nadelig wordt beïnvloed na overdracht van dutasteride via het sperma.

*Tamsulosine*

Onderzoeken naar de algehele toxiciteit en genotoxiciteit duiden niet op een ander speciaal risico voor de mens dan deze die verband houden met de farmacologische eigenschappen van tamsulosine.

In carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten en muizen veroorzaakte tamsulosinehydrochloride een toegenomen incidentie van proliferatieve veranderingen van de borstklieren bij wijfjes. Deze bevindingen, die waarschijnlijk gemedieerd worden door hyperprolactinemie en enkel optraden bij hoge dosissen, worden niet klinisch relevant geacht.

Hoge dosissen tamsulosinehydrochloride resulteerden in een omkeerbare afname van de vruchtbaarheid bij mannelijke ratten, die mogelijk te wijten was aan veranderingen van de hoeveelheid sperma of een verminderde ejaculatie. De effecten van tamsulosine op het aantal zaadcellen of de spermafunctie werden niet onderzocht.

Toediening van tamsulosinehydrochloride aan drachtige ratten en konijnen in een dosis die hoger was dan de therapeutische dosis, leverde geen aanwijzingen op van foetale schade.

# 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

Omhulsel van de harde capsule:
Hypromellose
Carrageen (E407)
Kaliumchloride
Titaandioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)
Zonnegeel (E110)
Carnaubawas
Maïszetmeel

Inhoud van de zachte dutasteridecapsule:
Mono- en diglyceriden van capryl/caprinezuur
Butylhydroxytolueen (E321)

Omhulsel van de zachte capsule:
Gelatine
Glycerol
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Middellange keten triglyceriden
Lecithine (kan sojaolie bevatten)

Tamsulosinepellets:
Microkristallijne cellulose
Methacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer 1:1 30% dispersie (bevat ook polysorbaat 80 en natriumlaurylsulfaat)
Talk
Tri-ethylcitraat

Zwarte inkt (SW-9010 of SW-9008):
Schellak
Propyleenglycol
Zwart ijzeroxide (E172)
Kaliumhydroxide (uitsluitend in zwarte inkt SW-9008)

## 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

Opake, witte flessen in hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) met een kindveilige sluiting in polypropyleen en een thermo-geseald kapje, gecoat met polyethyleen:

- 7 harde capsules in een fles van 40 ml
- 30 harde capsules in een fles van 100 ml
- 90 harde capsules in een fles van 200 ml

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 en daarom moet contact met lekkende capsules vermeden worden. Bij contact met lekkende capsules moet het contactgebied onmiddellijk met water en zeep worden gewassen (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(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE369774

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25/05/2010
Datum van laatste verlening: 11/06/2015

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2025