

 26. september 2018

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dutasterid "Alkaloid", bløde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

 30953

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Dutasterid "Alkaloid"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder 0,5 mg dutasterid.

Hjælpestoffer med kendt virkning

Hver kapsel indeholder lecithin (som kan indeholde sojaolie) (E322).

Hver kapsel indeholder propylenglycol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Bløde kapsler

Dutasterid "Alkaloid"-kapsler er aflange, bløde gelatinekapsler (cirka 16,5 × 6,5 mm), der er lysegule, fyldt med en gennemsigtig væske.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af moderate til svære symptomer på benign prostatahyperplasi (BPH).

Reduktion af risikoen for akut urinretention (AUR) og operation hos patienter med moderate til svære symptomer på BPH.

Informationer om behandlingseffekt og patientpopulationer i kliniske studier findes under pkt. 5.1.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Dutasterid "Alkaloid" kan administreres alene eller i kombination med alfablokkeren tamsulosin (0,4 mg) (se pkt. 4.4, pkt. 4.8 og pkt. 5.1).

*Voksne (herunder ældre)*

Den anbefalede dosis af Dutasterid "Alkaloid" er én kapsel (0,5 mg) taget oralt én gang dagligt.

Selvom der kan ses an forbedring på et tidligt tidspunkt, kan det tage op til 6 måneder før der opnås behandlingsrespons. Dosisjustering hos ældre er ikke nødvendig.

*Nedsat nyrefunktion*

Dutasterids farmakokinetik ved nedsat nyrefunktion er ikke undersøgt. Det forventes ikke, at dosisjustering er nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Dutasterids farmakokinetik ved nedsat leverfunktion er ikke undersøgt, så der skal udvises forsigtighed hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). Hos patienter med svær nedsat leverfunktion er brug af dutasterid kontraindiceret (se pkt. 4.3).

*Pædiatrisk population*

Dutasterid "Alkaloid" er kontraindiceret til brug hos børn (se pkt. 4.3).

Administration

Oral anvendelse.

Kapslerne skal synkes hele og må ikke tygges eller åbnes, da kontakt med kapslens indhold kan resultere i irritation af slimhinden i svælg og mund.

Kapslerne kan tages med eller uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

Dutasterid "Alkaloid" er kontraindiceret til:

* kvinder, børn og unge (se pkt. 4.6).
* patienter, som er overfølsomme over for dutasterid, andre 5‑alfa‑reduktasehæmmere, soja, jordnødder eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* patienter med svært nedsat leverfunktion.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Kombinationsbehandling skal ordineres efter omhyggelig vurdering af fordele og ulemper på grund af den potentielt øgede risiko for bivirkninger (herunder hjerteinsufficiens), og efter at andre behandlingsmuligheder, herunder monoterapi, er blevet overvejet (se pkt. 4.2).

*Prostatacancer og højmaligne tumorer*

Det 4-årige randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterstudie, REDUCE undersøgte virkningen af dutasterid 0,5 mg dagligt hos patienter med høj risiko for prostatacancer (herunder mænd i alderen 50 til 75 år med PSA-værdier på 2,5 til 10 ng/ml og negativ prostatabiopsi 6 måneder før indskrivning til studiet) i forhold til placebo. Resultaterne af dette studie viste en øget forekomst af Gleason 8‑10 prostatacancer hos mænd, der blev behandlet med dutasterid (n=29, 0,9 %) sammenlignet med placebo (n=19, 0,6 %). Sammenhængen mellem dutasterid og Gleason 8‑10 prostatacancer er ikke klarlagt. Derfor skal mænd, der behandles med Dutasterid "Alkaloid" regelmæssigt undersøges for prostatacancer (se pkt. 5.1).

*Prostata-specifikt antigen (PSA)*

Koncentrationen af prostata-specifikt antigen (PSA) i serum er vigtig ved påvisningen af prostatacancer. Dutasterid medfører et fald i den gennemsnitlige serum-PSA på omkring 50 % efter 6 måneders behandling.

Patienter, der behandles med dutasterid, skal have fastsat en ny PSA baseline efter 6 måneders behandling med Dutasterid "Alkaloid". Det anbefales at kontrollere PSA-værdierne regelmæssigt derefter. Enhver bekræftet stigning fra laveste PSA-værdi under behandlingen med Dutasterid "Alkaloid" kan være tegn på prostatacancer eller manglende compliance ved behandlingen med Dutasterid "Alkaloid" og skal evalueres omhyggeligt, også selvom værdierne stadig er inden for normalområdet for mænd, som ikke behandles med en 5-alfa-reduktasehæmmer (se pkt. 5.1). Ved vurdering af en PSA-værdi hos en patient, der behandles med Dutasterid "Alkaloid", skal denne sammenlignes med tidligere PSA-værdier.

Behandling med dutasterid hindrer ikke, at PSA kan bruges som værktøj til at støtte diagnosticering af prostatacancer, når en ny baseline er blevet etableret.

Der opnås samme serum-PSA-værdi som før behandlingen inden for 6 måneder efter seponering. Forholdet mellem frit og total PSA forbliver konstant under behandlingen med dustasterid. Hvis lægen vælger at anvende den procentvis frie PSA til at diagnosticere prostatacancer hos mænd i behandling med Dutasterid "Alkaloid", synes justering af værdien ikke nødvendig.

Digital rektalundersøgelse samt andre udredninger for at udelukke prostatacancer skal gennemføres før behandlingen med Dutasterid "Alkaloid" indledes og derefter regelmæssigt.

*Kardiovaskulære bivirkninger*

I to 4-årige kliniske studier var forekomsten af hjerteinsufficiens (en samlet betegnelse for forskellige indberettede bivirkninger, primært hjerteinsufficiens og kongestiv hjerteinsufficiens) marginalt højere iblandt personer, der fik kombinationen af dutasterid og en alfablokker, primært tamsulosin, end iblandt personer, som ikke fik kombinationen. Imidlertid var forekomsten af hjerteinsufficiens i disse studier lavere end i alle aktivt behandlede grupper sammenlignet med placebo-gruppen, og andre data, der omhandler dutasterid eller alfablokkere, støtter ikke konklusionen om øgede kardiovaskulære risici (se pkt. 5.1).

*Neoplasi i bryst*

Der er sjældne rapporter om brystcancer hos mænd, som fik dutasterid i kliniske studier og i perioden efter markedsføring. Epidemiologiske studier viser imidlertid ingen øget risiko for udviklingen af brystkræft hos mænd ved brug af 5-alfa-reduktasehæmmere (se pkt. 5.1). Lægen skal oplyse patienter om straks at informere om ændringer i brystvævet såsom knuder eller udflåd fra brystvorterne.

*Utætte kapsler*

Dutasterid absorberes gennem huden. Derfor skal kvinder, børn og unge undgå at komme i kontakt med utætte kapsler (se pkt. 4.6). I tilfælde af kontakt med utætte kapsler skal huden omgående vaskes med vand og sæbe.

*Nedsat leverfunktion*

Dutasterid er ikke undersøgt hos patienter med leversygdom. Der skal udvises forsigtighed ved brug af dutasterid til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, pkt. 4.3 og pkt. 5.2).

**Dutasterid "Alkaloid" indeholder propyleneglycol**

Dette lægemiddel indeholder 103 mg propylenglycol i hver kapsel.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Se pkt. 4.4 angående oplysninger om fald i PSA-værdier under behandlingen med dutasterid og vejledning om påvisning af prostatacancer.

*Andre lægemidlers virkning på dutasterids farmakokinetik*

*Anvendelse sammen med CYP3A4- og/eller P-glykoproteinhæmmere:*

Dutasterid udskilles hovedsageligt ved metabolisme. *In vitro-*studier tyder på, at denne metabolisme katalyseres af CYP3A4 og CYP3A5. Der er ikke gennemført interaktions­studier med potente CYP3A4-hæmmere. Dog viste et farmakokinetisk populationsstudie, at dutasterids serumkoncentrationer var gennemsnitlig henholdsvis 1,6 til 1,8 gange større hos et lille antal af patienter, som samtidig blev behandlet med verapamil eller diltiazem (moderate CYP3A4- hæmmere og P-glykoproteinhæmmere), end hos andre patienter.

Dutasterids serumkoncentration kan blive forhøjet ved langtidskombination med lægemidler, som er potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol, ketoconazol administreret oralt). Det er ikke sandsynligt, at øget koncentration af dutasterid fører til en øget hæmning af 5-alfa-reduktase. Det kan dog overvejes at reducere dosisfrekvensen for dutasterid, hvis der opstår bivirkninger. Man bør dog være opmærksom på, at den lange halveringstid kan blive yderligere forlænget ved enzymhæmning, og at det kan tage mere end 6 måneder med samtidig behandling, før ny steady-state opnås.

Administration af 12 g colestyramin en time efter en enkeltdosis på 5 mg dutasterid havde ingen virkning på dutasterids farmakokinetik.

*Dutasterids virkning på andre lægemidlers farmakokinetik*

Dutasterid har ingen virkning på warfarins eller digoxins farmakokinetik. Dette viser, at dutasterid ikke hæmmer/inducerer CYP2C9 eller transporter-P-glykoproteinet. *In vitro-*interaktionsstudier viser, at dutasterid ikke hæmmer enzymerne CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP3A4.

I et lille studie (N=24) af to ugers varighed med raske mænd viste dutasterid (0,5 mg dagligt) ingen virkning på tamsulosins eller terazosins farmakokinetik. Der var heller ikke tegn på farmakodynamisk interaktion i dette studie.

**4.6 Graviditet og amning**

Dutasterid "Alkaloid" er kontraindiceret til kvinder.

*Graviditet*

Som ved andre 5 alfa-reduktasehæmmere hæmmer dutasterid omdannelsen af testosteron til dihydrotestosteron og kan hæmme udviklingen af et drengefosters ydre genitalier, hvis det gives til en gravid kvinde (se pkt. 4.4). Der er blevet sporet små mængder dutasterid i sæden hos mænd, som fik 0,5 mg dutasterid dagligt. Det vides ikke, om et drengefoster kan påvirkes negativt, hvis moderen har været i kontakt med sæd fra en patient, der behandles med dutasterid (risikoen er størst i de første 16 uger af graviditeten).

Som ved alle 5 alfa-reduktasehæmmere anbefales det, at patienten undgår, at hans partner kommer i kontakt med hans sæd ved at bruge kondom, hvis patientens partner er eller kan blive gravid.

Se pkt. 5.3 angående information om prækliniske data.

*Amning*

Det vides ikke, om dutasterid udskilles i modermælk.

*Fertilitet*

Det er rapporteret, at dutasterid påvirker sædkvaliteten (nedsat spermatozoantal, sædvolumen og bevægelighed) hos raske mænd (se pkt. 5.1). Muligheden for nedsat mandlig fertilitet kan ikke udelukkes.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

På baggrund af dutasterids farmakodynamiske egenskaber, er der intet, der tyder på, at behandling med dutasterid har indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

**DUTASTERID SOM MONOTERAPI**

Omkring 19 % af de 2.167 patienter, som fik dutasterid i de 2-årige placebo-kontrollerede fase III-studier, fik bivirkninger i løbet af det første år af behandlingen. Størstedelen af bivirkningerne var milde til moderate og opstod i det reproduktive system. Der sås ingen ændringer i bivirkningsprofilen efter yderligere 2 års åbne opfølgningsstudier.

Tabellen nedenfor viser bivirkningerne fra kontrollerede kliniske studier og bivirkninger indberettet efter markedsføring. Bivirkningerne fra de kliniske studier er investigator-vurderede lægemiddelrelaterede bivirkninger (hvor forekomsten er over eller lig 1 %) som blev rapporteret hyppigere hos patienter, der blev behandlet med dutasterid, sammenlignet med placebo i løbet af det første år af behandlingen. Bivirkninger efter markedsføring stammer fra spontane rapporter efter markedsføring, derfor kendes den faktiske hyppighed ikke:

*Meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 to <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Hyppighed fra data i kliniske studier** |
| **Hyppighed i det første år af behandlingen (n=2.167)** | **Hyppighed i andet år af behandlingen (n=1.744)** |
| Det reproduktive system og mammae | Impotens\* | 6,0 % | 1,7 % |
| Forandret (nedsat) libido\* | 3,7 % | 0,6 % |
| Ejakulationsbesvær\*^ | 1,8 % | 0,5 % |
| Brystsygdomme+ | 1,3 % | 1,3 % |
| Immunsystemet | Overfølsomheds-reaktioner herunder, udslæt, kløe, nældefeber, lokalt ødem og angioødem | **Hyppighed vurderet ud fra data indberettet efter markedsføring** |
| Ikke kendt |
| Psykiske forstyrrelser | Depression | Ikke kendt |
| Hud og subkutane væv | Alopeci (primært tab af hår på kroppen), hypertrikose | Ikke almindelig |
| Det reproduktive system og mammae | Testikelsmerter og ‑hævelse | Ikke kendt |

\* Disse seksuelle bivirkninger forbindes med dutasterid-behandling (herunder monoterapi og kombination med tamsulosin). Disse bivirkninger kan persistere efter seponering. Dutasterids rolle i forbindelse med denne persistens er ikke kendt.

^ omfatter nedsat sædvolumen

+ omfatter brystømhed og gynækomasti

**DUTASTERID I KOMBINATION MED ALFABLOKKEREN TAMSULOSIN**

Data fra det 4-årige CombAT-studie, som sammenlignede dutasterid 0,5 mg (n=1.623) og tamsulosin 0,4 mg (n=1.611) én gang daglig, alene og i kombinationsbehandling, (n=1.610), har vist, at hyppigheden af investigator-vurderede, lægemiddelrelaterede bivirkninger i løbet af første, andet, tredje og fjerde år af behandlingen er henholdsvis 22 %, 6 %, 4 % og 2 % for dutasterid/tamsulosin i kombinationsbehandling, 15 %, 6 %, 3 % og 2 % for dutasterid som monoterapi og 13 %, 5 %, 2 % og 2 % for tamsulosin som monoterapi. Den højere hyppighed af bivirkninger i gruppen med kombinationsbehandling i det første år af behandlingen skyldtes en højere hyppighed af reproduktionsforstyrrelser, især ejakulationsbesvær, observeret i denne gruppe.

Følgende investigator-vurderede, lægemiddelrelaterede bivirkninger er rapporteret med en hyppighed større eller lig 1 % i det første år af behandlingen i CombAT-studiet; hyppigheden af disse bivirkninger i den 4-årige behandlingsperiode vises i tabellen nedenfor:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** | Hyppighed i behandlingsperioden |
| År 1 | År 2 | År 3 | År 4 |
| Kombinationa (n)DutasteridTamsulosin | (n=1.610)(n=1.623)(n=1.611) | (n=1.428)(n=1.464)(n=1.468) | (n=1.283)(n=1.325)(n=1.281) | (n=1.200)(n=1.200)(n=1.112) |
| **Nervesystemet** | **Svimmelhed**Kombinationa (n)DutasteridTamsulosin | 1,4 %0,7 %1,3 % | 0,1 %0,1 %0,4 % | <0,1 %<0,1 %<0,1 % |  0,2 %<0,1 %0 %  |
| **Hjerte** | **Hjerteinsufficiens** (samlet betegnelseb)KombinationaDutasteridTamsulosin | 0,2 %<0,1 %0,1 % | 0,4 %0,1 %<0,1 % | 0,2 %<0,1 %0,4 % | 0,2 %0 %0,2 % |
| **Det reproduktive system og mammae** | **Impotensc** Kombinationa DutasteridTamsulosin | 6,3 %5,1 %3,3 % | 1,8 %1,6 %1,0 % | 0,9 %0,6 %0,6 % | 0,4 %0,3 %1,1 % |
| **Forandret (nedsat) libidoc** Kombinationa DutasteridTamsulosin | 5,3 %3,8 %2,5 % | 0,8 %1,0 %0,7 % | 0,2 %0,2 %0,2 % | 0 %0 %<0,1 % |
| **Ejakulations-besværc ^**Kombinationa DutasteridTamsulosin | 9,0 %1,5 %2,7 % | 1,0 %0,5 %0,5 % | 0,5 %0,2 %0,2 % | <0,1 %0,3 %0,3 % |
| **Brystsygdommed**KombinationaDutasteridTamsulosin | 2,1 %1,7 %0,8 % | 0,8 %1,2 %0,4 % | 0,9 %0,5 %0,2 % | 0,6 %0,7 %0 % |

a Kombination = dutasterid 0,5 mg én gang dagligt plus tamsulosin 0,4 mg én gang dagligt.

b Betegnelsen hjerteinsufficiens omfatter kongestiv hjerteinsufficiens, hjerteinsufficiens, vestresidet hjerteinsufficiens, akut hjerteinsufficiens, kardiogent shock, akut venstresidig hjerteinsufficiens, akut højresidig hjerteinsufficiens, ventrikelinsufficiens, kardiopulmonal insufficiens, kongestiv kardiomyopati.

c Disse seksuelle bivirkninger forbindes med dutasterid-behandling (herunder monoterapi og kombination med tamsulosin). Disse bivirkninger kan persistere efter seponering. Dutasterids rolle i forbindelse med denne persistens er ikke kendt.

d omfatter brystømhed og gynækomasti.

^ omfatter nedsat sædvolumen.

 **ANDRE DATA**

REDUCE-studiet viste en øget hyppighed af Gleason 8‑10 prostatacancer hos mænd, behandlet med dutasterid, sammenlignet med placebo (se pkt. 4.4 og 5.1). Det er ikke klarlagt om dutasterids prostatareducerende virkning eller studierelaterede faktorer påvirkede resultaterne af dette studie.

Det følgende er blevet rapporteret i kliniske studier og ved anvendelse efter markedsføring: Brystcancer hos mænd (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

E-mail: dkma@dkma.dk

**4.9 Overdosering**

I studier med dutasterid med frivillige probander blev der administreret daglige enkeltdoser på op til 40 mg/dagligt (80 gange den terapeutiske dosis) i 7 dage uden signifikante sikkerhedsproblemer. I kliniske studier er der blevet administreret doser på 5 mg/dagligt til probander i 6 måneder, uden at der fremkom andre bivirkninger end dem ved terapeutiske doser på 0,5 mg/dagligt. Der findes ingen specifik antidot mod dutasterid. I tilfælde af mistanke om overdosis bør der ydes passende symptomatisk og understøttende behandling.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: G 04 CB 02. Testosteron-5-alfa-reduktase inhibitorer.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Dutasterid reducerer niveauet af cirkulerende dihydrotestosteron (DHT) ved at hæmme både isoenzym type 1 og type 2 af 5-α-reduktase, som omdanner testosteron til DHT.

**DUTASTERID SOM MONOTERAPI**

*Virkning på DHT/testosteron:*

Virkningen af daglige doser med dutasterid på reduktion af DHT er dosisafhængig og observeres inden for 1‑2 uger (henholdsvis 85 % og 90 % reduktion).

Hos patienter med BPH, som blev behandlet med dutasterid 0,5 mg/dagligt, var den gennemsnitlige reduktion i serum-DHT 94 % ved år 1 og 93 % ved år 2 og den gennemsnitlige stigning af serum-testosteron var 19 % ved både år 1 og år 2.

*Virkning på prostatavolumen:*

Signifikante reduktioner i prostatavolumen er set allerede en måned efter behandlings­opstart og reduktionerne fortsatte til måned 24 (p<0,001).

Ved måned 12 var der en gennemsnitlig reduktion af samlet prostatavolumen på 23,6 % (fra 54,9 ml ved baseline til 42,1 ml) i dutasterid-gruppen sammenlignet med en gennemsnitlig reduktion på 0,5 % (fra 54,0 ml til 53,7 ml) i placebogruppen. Der var ligeledes signifikante reduktioner (p<0,001) i prostatas transitionszonevolumen allerede efter en måned, der fortsatte til Måned 24 med en gennemsnitlig reduktion i prostatas transitionszonevolumen på 17,8 % (fra 26,8 ml ved baseline til 21,4 ml) i gruppen med dutasterid sammenlignet med en gennemsnitlig stigning på 7,9 % (fra 26,8 ml til 27,5 ml) i placebogruppen ved Måned 12. Reduktionen af prostatavolumen, som sås i de første 2 år af den dobbeltblindede behandling blev opretholdt i yderligere 2 år i åbne opfølgningsstudier. Når prostatas størrelse reduceres, fører det til lindring af symptomerne og til en nedsættelse af risikoen for AUR- og BPH-relaterede operationer.

*Klinisk virkning og sikkerhed*

Dutasterid 0,5 mg/dagligt *versus* placebo blev evalueret i 4.325 mandlige probander med moderate til svære symptomer på BPH, som havde en prostatavolumen på ≥30 ml og en PSA-værdi på mellem 1,5‑10 ng/ml i tre 2-årige multinationale, placebo-kontrollerede, dobbeltblindede multicenter-studier om primær virkning. Studierne fortsatte derefter som åbne studier i yderligere 2 år, hvor alle patienter, der forblev i studiet blev behandlet med dutasterid med samme 0,5 mg dosis. Der var 37 % af de oprindeligt placebo-randomiserede patienter og 40 % af de dutasterid-randomiserede patienter, som forblev i studiet i alle 4 år. Størstedelen (71 %) af de 2.340 probander i de åbne opfølgningsstudier fuldførte de 2 år med supplerende behandling.

De vigtigste kliniske virkningsparametre var AUA-SI (American Urological Association Symptom Index), maksimalt urinflow (Qmax) og hyppigheden af akut urinretention og BPH-relateret operation.

AUA-SI er et spørgeskema med syv spørgsmål om BPH-relaterede symptomer med et maksimalt pointtal på 35. Ved baseline var det gennemsnitlige pointtal cirka 17. Efter seks måneder, et og to års behandling, havde placebogruppen en gennemsnitlig forbedring på henholdsvis 2,5; 2,5 and 2,3 points, og dutasterid-gruppen havde en forbedring på henholdsvis 3,2; 3,8 og 4,5 points. Forskellen mellem grupperne var statistisk signifikant. Forbedringen i AUA-SI i de første 2 år af den dobbeltblindede behandling blev opretholdt i de følgende 2 års åbne opfølgningsstudier.

*Qmax (maksimalt urinflow)*

Studiernes gennemsnitlige baseline-Qmax var cirka 10 ml/s (normal Qmax ≥15 ml/s). Efter et og to års behandling var flow i placebogruppen forbedret med 0,8 ml/s and 0,9 ml/s og i dutasterid-gruppen med henholdsvis 1,7 ml/s og 2,0 ml/s. Forskellen var statistik signifikant fra Måned 1 til Måned 24. Stigningen i det maksimale urinflow i de første 2 år af den dobbeltblindede behandling blev opretholdt i de følgende 2 års åbne opfølgningsstudier.

*Akut urinretention og operation*

Efter to års behandling var hyppigheden af AUR 4,2 % i placebogruppen og 1,8 % i Dutasterid-gruppen (57 % risikoreduktion). Denne forskel er statistik signifikant og betyder, at 42 patienter (95 % CI 30‑73) skal behandles i to år for at undgå ét tilfælde af AUR.

Hyppigheden af BPH-relateret operation efter to år var 4,1 % i placebogruppen og 2,2 % i Dutasterid-gruppen (48 % risikoreduktion). Denne forskel er statistisk signifikant og betyder, at 51 patienter (95 % CI 33‑109) skal behandles i to år for at undgå én operation.

*Hårvækst*

Virkningen af dutasterid på hårvækst blev ikke formelt vurderet i fase III-studierne, men 5-alfa-reduktasehæmmere kan reducere hårtab og kan øge hårvæksten hos personer med mandligt hårtab (androgen alopeci).

*Thyreoideafunktion*

Thyreoideafunktionen blev vurderet i et 1-årigt studie hos raske mænd. Frie thyroxin-niveauer var stabile ved dutasterid-behandling, men TSH-værdier var let forhøjet (med 0,4 MCIU/ml) i sammenligning med placebo ved afslutning af behandlingen efter et år. Selvom TSH-værdierne varierede, forblev de gennemsnitlige TSH-intervaller (1,4‑1,9 MCIU/ml) inden for normalværdierne (0,5‑5/6 MCIU/ml), de frie thyroxin-værdier forblev stabile inden for normalværdierne, og hverken for placebo eller dutasterid-behandling blev forandringerne i TSH anset for at være klinisk signifikante. Der har ikke været tegn på, at dutasterid påvirker thyreoideafunktionen negativt i nogen af de kliniske studier.

*Neoplasi i bryst*

I de 2-årige kliniske studier, som svarer til 3.374 patientår med eksponering over for dutasterid, var der på registreringstidspunktet for de 2-årige åbne opfølgningsstudier 2 tilfælde af brystkræft hos mænd, som blev rapporteret i gruppen med dutasterid-behandling og 1 tilfælde hos en patient, der fik placebo. I de 4-årige kliniske CombAT- og REDUCE-studier, som svarer til 17.489 patientår med eksponering over for dutasterid og 5.027 patientår med eksponering over for kombinationen af dutasterid og tamsulosin, var der ingen yderligere tilfælde i nogen af behandlingsgrupperne.

To epidemiologiske casekontrolstudier, hvoraf et blev gennemført i en amerikansk sundhedsdatabase om brystcancer (n=339 tilfælde med brystcancer og n=6.780 kontroller) og det andet i en engelsk sundhedsdatabase om brystcancer (n=398 tilfælde med brystcancer og n=3.930 kontroller), viste ingen stigning i risikoen for at udvikle mandlig brystkræft ved brug af 5-alfa-reduktasehæmmere (se pkt. 4.4). Resultater fra det første studie kunne ikke identificere en positiv forbindelse til mandlig brystkræft (relativ risiko ved ≥1‑års anvendelse før brystcancerdiagnose sammenlignet med <1‑års anvendelse: 0,70: 95 % CI 0,34; 1,45). I det andet studie var den estimerede odds-ratio for brystkræft i forbindelse med anvendelse af 5-alfa-reduktasehæmmere sammenlignet med ikke-anvendelse 1,08 (95 % CI 0,62; 1,87).

En kausal sammenhæng mellem forekomsten af brystkræft hos mænd og langtidsbrug af dutasterid er ikke blevet bekræftet.

*Virkning på mandlig fertilitet*

Virkningen af dutasterid 0,5 mg/dagligt på sædkvaliteten blev evalueret hos raske frivillige probander i alderen 18 til 52 år (n=27 dutasterid, n=23 placebo) ved behandling i 52 uger og 24 ugers opfølgning. Efter 52 uger var den gennemsnitlige procentuelle reduktion fra baseline af samlet spermatozoantal, sædvolumen og bevægelighed henholdsvis 23 %, 26 % og 18 %, i dutasterid-gruppen efter justering af ændringer fra baseline i placebogruppen. Spermatozokoncentrationen og morfologien var normale. Efter 24 ugers opfølgning forblev den gennemsnitlige procentuelle ændring af samlet spermatozoantal i dutasterid-gruppen 23 % lavere end ved baseline. De gennemsnitlige værdier for alle parametre forblev konstant inden for normalområdet og var under det prædefinerede kriterium for en klinisk signifikant ændring (30 %). Der var dog to personer i dutasterid-gruppen med et fald i spermatozoantallet på over 90 % fra baseline efter 52 uger, med delvis normalisering efter de 24 ugers opfølgning. Muligheden for nedsat fertilitet hos mænd kan ikke udelukkes.

**DUTASTERID I KOMBINATION MED ALFABLOKKEREN TAMSULOSIN**

Dutasterid 0,5 mg/dagligt (n=1.623), tamsulosin 0,4 mg/dagligt (n=1.611) eller kombinationen af dutasterid 0,5 mg plus tamsulosin 0,4 mg (n=1.610) blev evalueret hos mandlige probander med moderate til svære symptomer på BPH og med prostatavolumen på ≥30 ml og en PSA-værdi inden for intervallet 1,5‑10 ng/ml i et randomiseret, dobbelblindet multinationalt, multicenter parallelgruppe-studie (CombAT-studiet). Cirka 53 % af probanderne havde tidligere fået behandling med 5-alfa-reduktasehæmmere eller alfablokker-behandling. Det primære effektendepunkt i løbet af det første 2 år med behandling var ændringer i IPSS (International Prostate Symptom Score), der er et evalueringsskema med 8 spørgsmål baseret på AUA-SI med et supplerende spørgsmål om livskvalitet. Andet effektendepunkt efter 2 år omfattede maksimal urinflow (Qmax) og prostatavolumen. IPSS var signifikant for kombinationen fra Måned 3 sammenlignet med dutasterid og fra Måned 9 sammenlignet med tamsulosin. Qmax af kombinations­behandlingen opnåede signifikans fra Måned 6 sammenlignet med både dutasterid og tamsulosin.

Det primære effektendepunkt efter 4 års behandling var tiden indtil første tilfælde af AUR- eller BPH-relateret operation. Efter 4 års behandling reducerede kombinationsbehandling statistisk signifikant risikoen for AUR- eller BPH-relateret operation (65,8 % reduktion i risikoen p<0,001 [95 % CI 54,7 % til 74,1 %]) sammenlignet med tamsulosin-monoterapi. Hyppigheden af AUR- eller BPH-relateret operation ved År 4 var 4,2 % for kombinationsbehandling og 11,9 % for tamsulosin (p<0,001). Sammenlignet med dutasterid-monoterapi reducerede kombinationsbehandlingen risikoen for AUR- eller BPH-relateret operation med 19,6 % (p=0,18 [95 % CI 10,9 % til 41,7 %]). Hyppigheden for AUR eller BPH-relateret operation ved År 4 var 4,2 % for kombinationsbehandling og 5,2 % for dutasterid.

Sekundært effektendepunkt efter 4 års behandling omfattede tid til klinisk progression (defineret som en sammensætning af IPSS-tilbagegang på ≥4 points, BPH-relateret hændelse af AUR, inkontinens, urinvejsinfektion (UTI) og nyreinsufficiens), ændring af IPSS (International Prostate Symptom Score), maksimal urinflow (Qmax) og prostatavolumen. Resultaterne efter 4 års behandling vises i tabellen nedenfor:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Parameter | Tidspunkt | Kombination | Dutasterid | Tamsulosin |
| AUR- eller BPH-relateret operation (%) | Hyppighed ved måned 48 | 4,2 | 5,2 | 11,9a |
| Klinisk progression\* (%) | Måned 48 | 12,6 | 17,8b | 21,5a |
| IPSS (enheder) | [Baseline]Måned 48 (ændring fra baseline) | [16,6]-6,3 | [16,4]-5,3b | [16.4]-3,8a |
| Qmax (ml/s) | [Baseline]Måned 48 (ændring fra baseline) | [10,9]2,4 | [10,6]2,0 | [10,7]0,7a |
| Prostatavolumen(ml) | [Baseline]Måned 48 (% ændring fra baseline) | [54,7]-27,3 | [54,6]-28,0 | [55,8]+4,6a |
| Prostata Transitionszone-volumen(ml)# | [Baseline]Måned 48 (% ændring fra baseline) | [27,7]-17,9 | [30,3]-26,5 | [30,5]18,2a |
| BPH Impact Index(BII) (enheder) | [Baseline]Måned 48 (ændring fra baseline) | [5,3]-2,2 | [5,3]-1,8b | [5,3]-1,2a |
| IPSS spørgsmål 8 (BPH-relateret helbredsstatus) (enheder) | [Baseline]Måned 48 (ændring fra baseline) | [3,6]-1,5 | [3,6]-1,3b | [3,6]-1,1a |

Baselineværdier er middelværdier og ændring fra baseline er justerede middelværdier.

\* Klinisk progression blev defineret som en sammensætning af: IPSS tilbagegang med ≥4 points, BPH-relaterede hændelser af AUR, inkontinens, UTI, og nyreinsufficiens.

# Målt ved udvalgte centre (13 % af de randomiserede patienter)

a. Opnået signifikans ved kombinationsbehandling (p<0,001) vs. tamsulosin ved Måned 48

b. Opnået signifikans ved kombinationsbehandling (p<0,001) vs. dutasterid ved Måned 48

**KARDIELLE BIVIRKNINGER**

I et 4-årigt BPH-studie af dutasterid i kombination med tamsulosin hos 4.844 mænd (CombAT-studiet) var hyppigheden af hjerteinsufficiens (samlet betegnelse) i kombinationsgruppen (14/1.610; 0,9 %) højere end i begge monoterapi-grupperne: dutasterid (4/1.623; 0,2 %) og tamsulosin, (10/1.611; 0,6 %).

I et separat 4-årigt studie med 8.231 mænd i alderen 50 til 75 år med forudgående negativ biopsi for prostatacancer og en baseline PSA-værdi på mellem 2,5 ng/ml og 10,0 ng/ml hos mænd i alderen 50 til 60 år og 3 ng/ml og 10,0 ng/ml hos mænd over 60 år) (REDUCE-studiet), var der en større hyppighed for hjerteinsufficiens (samlet betegnelse) hos personer, som fik dutasterid 0,5 mg én gang dagligt (30/4.105; 0,7 %) sammenlignet med personer, som fik placebo (16/4.126; 0,4 %). En post-hoc-analyse af dette studie viste en højere hyppighed for den samlede betegnelse hjerteinsufficiens hos personer, som fik dutasterid og samtidig en alfablokker (12/1.152; 1,0 %), sammenlignet med personer som kun fik dutasterid og ingen alfablokker (18/2.953; 0,6%), placebo og en alfablokker (1/1.399; <0,1 %), eller placebo og ingen alfablokker (15/2.727; 0,6 %) (se pkt. 4.4).

I en metaanalyse med 12 randomiserede, placebo- eller komparator-kontrollerede kliniske studier (n=18.802), som evaluerede risikoen for at udvikle kardiovaskulære bivirkninger ved brug af dutasterid (ved sammenligning med kontroller), blev der ikke fundet nogen konsistent statistisk signifikant stigning i risikoen for hjerteinsufficiens (RR 1,05; 95 % CI 0,71; 1,57), akut myokardieinfarkt (RR 1,00; 95 % CI 0,77; 1,30) eller slagtilfælde (RR 1,20; 95 % CI 0,88; 1,64).

**PROSTATACANCER OG HØJMALIGNE TUMORER**

I en 4‑årig sammenligning af placebo og duasterid hos 8.231 mænd i alderen 50 til 75 år med en forudgående negativ biopsi for prostatacancer og baseline-PSA på mellem 2,5 ng/ml and 10,0 ng/ml hos mænd i alderen 50 til 60 år og 3 ng/ml og 10,0 ng/ml hos mænd over 60 år (REDUCE-studiet) havde 6.706 probander data fra nålebiopsier (primært påkrævet i henhold til studieprotokollen), som var tilgængelige for en analyse til at bestemme Gleason Scores. Der var 1.517 probander, som blev diagnosticeret med prostatacancer i studiet. Størstedelen af tilfældene med prostatacancer, påvist med biopsi blev i begge grupper diagnosticeret som lavmaligne (Gleason 5‑6, 70 %).

Hyppigheden for Gleason 8‑10 prostatacancer var højere i dutasterid-gruppen (n=29; 0,9 %) sammenlignet med placebogruppen (n=19; 0,6 %) (p=0,15). I År 1‑2 var antallet af probander med Gleason 8‑10 cancer ens i dutasterid-gruppen (n=17; 0,5 %) og placebogruppen (n=18; 0,5 %). I År 3‑4 blev der diagnosticeret flere tilfælde med Gleason 8-10 cancer i dutasterid-gruppen (n=12; 0,5 %) sammenlignet med placebogruppen (n=1, <0,1 %) (p=0,0035). Der er ingen tilgængelige data angående virkningen af dutasterid efter 4 år hos mænd med risiko for prostatacancer. Procentdelen af probander, som blev diagnosticeret med Gleason 8‑10 cancer, var konstant på tværs af studieperioderne (År 1‑2 og År 3‑4) i dutasterid-gruppen (0,5 % i hver tidsperiode), hvorimod procentdelen diagnosticeret med Gleason 8‑10 cancers i placebogruppen var lavere i År 3-4 end i År 1‑2 (henholdsvis <0,1 % versus 0,5 %) (se pkt. 4.4). Der var ingen forskel i hyppigheden for Gleason 7‑10 cancer (p=0,81).

Den supplerende 2‑årige opfølgning af REDUCE-studiet identificerede ikke yderligere tilfælde af Gleason 8‑10 prostatacancer.

I et 4‑årig BPH-studie (CombAT), hvor der i henhold til protokollen ikke var obligatoriske biopsier, og alle diagnoser af prostatacancer var baseret på biopsier foretaget efter mistanke, var frekvensen af Gleason 8‑10 cancer (n=8; 0,5 %) for dutasterid, (n=11; 0,7 %) for tamsulosin og (n=5; 0,3 %) for kombinationsbehandling.

Fire forskellige epidemiologiske populationsbaserede studier (hvoraf to var baseret på en samlet population på 174.895, et på en population på 13.892 og et på en population på 38.058) viste at brugen af 5‑alfa-reduktasehæmmere hverken står i forbindelse med forekomsten af højmalign prostatacancer eller med prostatacancer eller samlet dødelighed.

Sammenhængen mellem dutasterid og højmalign prostatacancer er ikke klarlagt.

*Virkning på seksualfunkton:*

Virkningen af dutasterid-tamsulosin fastdosiskombination på seksualfunktionen blev vurderet i et dobbelblindet, placebo-kontrolleret studie hos seksuelt aktive mænd med BPH (n=243 dutasterid-tamsulosin-kombination, n=246 placebo). En statistisk signifikant (p<0,001) større reduktion (forværring) i MSHQ score (Men's Sexual Health Questionnaire) blev observeret efter 12 måneder i kombinationsgruppen. Forværringen fandtes hovedsageligt i domænerne angående forværring af ejakulation og samlet tilfredshed end i domænet angående erektion. Disse virkninger påvirkede ikke studiedeltagernes opfattelse af kombinationen, som blev bedømt med en statistisk signifikant større tilfredshed under hele studiets varighed sammenlignet med placebo (p<0,05). I dette studie fremkom de seksuelle bivirkninger i løbet af de 12 måneder med behandling, og cirka halvdelen af disse ophørte inden for 6 måneder efter seponering.

Dutasterid-tamsulosin-kombinationen og dutasterid-monoterapien er kendt for at forårsage bivirkninger på seksualfunktionen (se pkt. 4.8).

Som observeret i andre kliniske studier, herunder CombAT og REDUCE, falder hyppigheden af bivirkninger relateret til seksualfunktionen med tid ved fortsat behandling.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administration af en enkelt dosis på 0,5 mg dutasterid opnås den maksimale serumkoncentration efter 1‑3 timer. Den absolutte biotilgængelighed er ca. 60 %. Biotilgængeligheden af dutasterid påvirkes ikke af mad.

Fordeling

Dutasterid har et stort fordelingsvolumen (300‑500 l) og er i høj grad bundet til plasmaproteiner (>99,5 %). Ved daglig dosering opnås en serumkoncentration af dutasterid på 65 % af koncentrationen ved steady-state efter 1 måned og ca. 90 % efter 3 måneder.

Serumkoncentrationen ved steady-state (Css) på cirka 40 ng/ml opnås efter 6 måneder ved en dosis på 0,5 mg én gang daglig. Gennemsnitligt 11,5 % dutasterid blev udskilt fra serum til sæd.

Biotransformation

Dutasterid metaboliseres ekstensivt *in vivo*. *In vitro* metaboliseres dutasterid af cytokrom P450 3A4 og 3A5 til tre monohydroxylerede metabolitter og en dihydroxyleret metabolit.

Efter oral administration af dutasterid 0,5 mg/dagligt indtil steady-state udskilles 1,0 % til 15,4 % (middelværdi 5,4 %) af den administrerede dosis uforandret i fæces. Resten udskilles i fæces som 4 større metabolitter, der hver udgør henholdsvis 39 %, 21 %, 7 %, og 7 % af lægemiddel-relateret materiale og 6 mindre metabolitter (hver mindre end 5 %). Kun spormængder af uforandret dutasterid (mindre end 0,1 % af dosis) kan genfindes i urinen.

Elimination

Elimination af dutasterid er dosisafhængigt, og processen synes at følge to parallelle eliminationsveje, hvor den ene mættes ved klinisk relevante doser, og den anden ikke mættes.

Ved lave serumkoncentrationer (under 3 ng/ml) udskilles dutasterid hurtigt via både den koncentrationsafhængige og den koncentrationsuafhængige eliminationsvej. Enkeltdoser på 5 mg eller mindre viste tegn på hurtig clearance og kort halveringstid på 3 til 9 dage.

Ved terapeutiske koncentrationer efter gentagen dosis på 0,5 mg/dagligt, dominerer den langsommere, lineære eliminationsvej, og halveringstiden er cirka 3‑5 uger.

Ældre

Dutasterids farmakokinetik blev vurderet hos 36 raske mandlige probander mellem 24 og 87 år efter administration af en enkeltdosis dutasterid på 5 mg. Alderen havde ingen signifikant indflydelse på eksponeringen over for dutasterid, men halveringstiden var kortere hos mænd, der var under 50 år. Halveringstiden var ikke statistisk forskellig ved sammenligning af gruppen med 50‑59 årige og gruppen med probander over 70 år.

Nedsat nyrefunktion

Dutasterids farmakokinetik ved nedsat nyrefunktion er ikke undersøgt. Da mindre end 0,1 % af en dutasterid steady-state dosis på 0,5 mg genfindes i urinen, forventes der dog ingen klinisk signifikant stigning af dutasterids plasmakoncentrationer hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Dutasterids farmakokinetik ved nedsat leverfunktion er ikke undersøgt (se pkt. 4.3). Da dutasterid hovedsageligt udskilles via metabolisme, forventes dutasterids plasmaniveauer at være forhøjet hos disse patienter, og dutasterids halveringstid at være forlænget (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Aktuelle studier af general toksicitet, genotoksicitet og karcinogenicitet viste ingen særlige risiko for mennesker.

Reproduktionstoksicitetsstudier hos hanrotter har vist nedsat vægt at prostata og sædblærer, nedsat sekretion fra genitale bikirtler og tegn på nedsat fertilitet (forårsaget af dutasterids farmakologiske virkning). Den kliniske relevans af disse fund er ukendt.

Som ved andre 5‑alfa-reduktasehæmmere, er der observeret en feminisering af hanfostre hos rotter og kaniner, når dutasterid administreres i drægtighedsperioden. Dutasterid er fundet i blod fra hunrotter efter parring med hanrotter, der fik dutasterid. Når dutasterid blev administreret til primater i drægtighedsperioden, sås igen feminisering af hanfostre ved væsentlig større eksponering i blod end det forventes via human sæd. Det er usandsynligt, at et drengefoster vil blive påvirket negativt som følge af overførsel af dutasterid gennem sæd.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Kapselindhold:*

Propylenglycolmonocaprylat

Butylhydroxytoluen

*Kapselskal:*

Gelatine

Glycerol

Titandioxid (E171)

Triglycerider (mellemkæde)

Lecithin (kan indeholde sojaolie) (E322)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 36 måneder

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 ºC.

Opbevar blisterkort i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Gennemsigtige Triplex (PVC-PE-PVDC)/aluminiumsblisterkort.

Pakningsstørrelser: 30 kapsler

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Dutasterid absorberes gennem huden. Derfor skal kontakt med utætte kapsler undgås. Hvis der er kontakt med utætte kapsler, skal hudområdet straks vaskes med vand og sæbe (se pkt. 4.4).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ALKALOID-INT d.o.o.

Šlandrova ulica 4

1231 Ljubljana-Črnuče

Slovenien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 60285

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 26. september 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 -