

22. marts 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dutasterid "Hexal", kapsler, bløde**

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

29826

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dutasterid "Hexal"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver blød kapsel indeholder 0,5 mg dutasterid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Kapsler, bløde

Uigennemsigtige, gule, aflange bløde gelatinekapsler fyldt med en gul olieagtig væske, uden mærkning på kapslen.

Dimensionerne af de bløde kapsler: 19 ± 0.8 mm x 6.9 ± 0.4 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

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

Oplysninger om patientgrupper, der indgik i de kliniske studier, kan ses i pkt. 5.1.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Dutasterid kan gives administreres alene eller sammen med α-blokkeren tamsulosin (0,4 mg) (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

*Voksne (inklusiv ældre):*

Den anbefalede dosis af dutasterid er 1 kapsel (0,5 mg) en gang daglig. Selvom forbedring kan indtræde tidligt, kan det vare op til et halvt år, før effekten af behandlingen viser sig. Dosisjustering hos ældre er ikke påkrævet.

**Specielle populationer**

*Nedsat nyrefunktion*

Dutasterids farmakokinetik ved nedsat nyrefunktion er ikke undersøgt.

Dosisjustering forventes ikke hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Forsigtighed ved behandling af patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion, da dutasterids farmakokinetik ikke er undersøgt (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). Hos patienter med svært nedsat leverfunktion er dutasterid kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Administration

Kapslerne skal synkes hele og må ikke tygges eller åbnes, fordi indholdet i kapslen kan forårsage irritation af slimhinden i mund og svælg. Kapslerne kan indtages med eller uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

Dutasterid er kontraindiceret:

* til kvinder, børn og unge (se pkt. 4.6).
* til patienter med overfølsomhed over for dutasterid, andre 5-α-reduktasehæmmere, soja, peanuts eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* til patienter med svært nedsat leverfunktion.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Kombinationsbehandlingen skal ordineres efter omhyggelig vurdering af fordele og ulemper pga. eventuelt øget risiko for bivirkninger (herunder hjerteinsufficiens), og efter at andre behandlingsmuligheder, herunder monoterapi (se pkt. 4.2), er blevet overvejet.

*Kardiovaskulære bivirkninger*

I to 4-årige kliniske studier var forekomsten af hjerteinsufficiens (en samlet betegnelse for forskellige indberettede bivirkninger, primært hjerteinsufficiens og kongestiv hjerteinsufficiens) højere hos patienter, der fik en kombination af dutasterid og en α-blokker, primært tamsulosin, end hos de patienter, der ikke fik kombinationen. Imidlertid er forekomsten af hjerteinsufficiens i disse studier lavere i alle behandlede grupper sammenlignet med placebogruppen. Andre data til rådighed for dutasterid eller alfa-blokkere supporterer ikke en konklusion om øget kardiovaskulære risici (se pkt. 5.1).

*Virkning på prostata-specifikt antigen (PSA) og påvisning af prostatacancer*

Digital rektalundersøgelse og andre udredninger for at udelukke prostatacancer bør foretages før behandling med dutasterid og derefter regelmæssigt.

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

Patienter i behandling med dutasterid skal have fastsat en ny PSA-baseline efter 6 måneders behandling med dutasterid. Det anbefales at kontrollere PSA-værdierne regelmæssigt derefter. Enhver bekræftet stigning fra laveste PSA-niveau under behandling med dutasterid kan signalere tilstedeværelse af prostatacancer (især højmalign cancer) eller manglende compliance ved behandling med dutasterid. Dette skal omhyggeligt evalueres, også hvis værdierne stadig er inden for normalområdet for mænd, der ikke tager 5-α-reduktasehæmmere (se pkt. 5.1). Ved vurdering af en PSA-værdi hos en patient i behandling med dutasterid, skal denne sammenlignes med tidligere PSA-værdier.

Behandling med dutasterid interfererer ikke med anvendelsen af PSA som værktøj til at assistere i diagnosticering af prostatacancer efter en ny baseline er etableret (se pkt. 5.1).

Der opnås samme serum-PSA som før behandling inden for 6 måneder efter seponering. Forholdet mellem frit og totalt PSA forbliver konstant under behandling med dutasterid. Hvis lægen vælger at anvende den procentvise frie PSA til at diagnosticere prostatacancer, er justering af værdien ikke nødvendig.

*Prostatacancer og højmaligne tumorer*

REDUCE studiet, et 4-årigt, multicenter, randomiseret, dobbeltblind, placebokontrolleret studie, undersøgte virkningen af dutasterid 0,5 mg dagligt hos patienter med en høj risiko for prostatacancer (mænd 50 til 75 år med PSA-niveauer på 2,5 til 10 ng/ml og en 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 i behandling med dutasterid (n=29; 0,9%) sammenlignet med placebo (n=19; 0,6%). Sammenhængen mellem dutasterid og Gleason 8-10 prostatacancere er ikke klarlagt. Mænd i behandling med dutasterid skal derfor regelmæssigt undersøges for prostatacancer (se pkt. 5.1).

*Utætte kapsler*

Dutasterid absorberes gennem huden. Derfor bør kvinder, børn og unge ikke komme i kontakt med knækkede eller utætte kapsler (se pkt. 4.6). Hvis det alligevel sker, skal huden straks vaskes med vand og sæbe.

*Nedsat leverfunktion*

Dutasterid er ikke undersøgt hos patienter med leversygdom.

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion, idet dutasterid ikke er undersøgt hos patienter med leversygdom (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

*Neoplasi i bryst*

Brystcancer er blevet rapporteret hos mænd, der fik dutasterid under kliniske studier (se pkt. 5.1) og i perioden efter markedsføring. Imidlertid viste epidemiologiske studier ingen stigning i risikoen for at udvikle brystcancer hos mænd ved anvendelse af 5-alfa-reduktasehæmmere (se pkt. 5.1). Lægen skal vejlede patienterne om straks at informere om ændringer i brystvævet, såsom knuder eller udflåd fra brystvorter.

Dutasterid Hexal indeholder lecithin (soja)

Denne medicin indeholder lecithin udvundet fra sojaolie. Du må ikke bruge denne medicin, hvis du er overfølsom over for jordnødder eller soja (se pkt. 4.3).

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

Se pkt. 4.4 for oplysninger om nedsatte PSA-værdier under behandling med dutasterid og vejledning om påvisning af prostatacancer.

*Andre lægemidlers virkning på dutasterids farmakokinetik*

*Anvendt sammen med CYP3A4- og/eller P-glycoproteinhæmmere:*

Dutasterid udskilles hovedsageligt via metabolisme. *In-vitro* studier viser, at denne metabolisme katalyseres af CYP3A4 og CYP3A5. Der er ikke foretaget interaktionsstudier med potente CYP3A4-hæmmere. Dog viste et farmakokinetisk studie hos et fåtal af patienter, som samtidig var i behandling med verapamil eller diltiazem (moderate hæmmere af CYP3A4 og P-glycoprotein), at serumkoncentrationerne af dutasterid gennemsnitlig var 1,6-1,8 gange højere end hos andre patienter.

Serumkoncentrationerne kan øges ved langtidskombination med potente hæmmere af CYP3A4 (f.eks. ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol, ketoconazol administreret oralt). Det er ikke sandsynligt, at øget koncentration af dutasterid fører til øget hæmning af 5-α-reduktase. Hvis der forekommer bivirkninger, kan det overvejes at nedsætte doseringshyppighed. Ved enzymhæmning kan den lange halveringstid muligvis blive yderligere forlænget, og det kan vare mere end et halvt år, før ny steady state opnås.

Administration af 12 g cholestyramin 1 time efter en enkeltdosis dutasterid på 5 mg havde ingen virkning på dutasterids farmakokinetik.

*Dutasterids virkning på andre lægemidlers farmakokinetik*

Dutasterid har ingen virkning på farmakokinetikken af warfarin eller digoxin. Dette indikerer, at dutasterid ikke hæmmer eller inducerer CYP2C9 eller transporter-P-glycoprotein. In vitro interaktionsstudier indikerer, at dutasterid ikke hæmmer enzymerne CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP3A4.

I et lille 2-ugers studie (N=24) hos raske mænd havde dutasterid (0,5 mg daglig) ingen virkning på farmakokinetikken for tamsulosin eller terazosin. Der var heller ingen tegn på farmakodynamisk interaktion

**4.6 Graviditet og amning**

Dutasterid er kontraindiceret til kvinder.

*Fertilitet*

Der er set påvirkning af spermakvaliteten (nedsat spermatozoantal, volumen og bevægelighed) ved anvendelse af dutasterid hos raske mænd (se pkt. 5.1). Muligheden for nedsat mandlig fertilitet kan ikke udelukkes.

*Graviditet*

Dutasterid hæmmer som andre 5-α-reduktasehæmmere omdannelsen af testosteron til dihydrotestosteron. Udviklingen af et drengefosters ydre kønsorganer kan derfor hæmmes, hvis de gives til en gravid kvinde (se pkt. 4.4). Små mængder dutasterid er blevet sporet i sæd fra personer, der har fået 0,5 mg dutasterid daglig. Det vides ikke, hvorvidt et drengefoster skulle påvirkes negativt, hvis moderen har været i kontakt med sæd fra en person i behandling med dutasterid (risikoen er størst i de første 16 uger af graviditeten).

Som det gælder for alle 5-α-reduktasehæmmere, anbefales det at bruge kondom, hvis patientens partner er eller kan blive gravid.

For oplysninger om prækliniske data, se pkt. 5.3.

*Amning*

Det vides ikke, om dutasterid udskilles i human mælk.

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

Ikke mærkning.

På baggrund af de farmakodynamiske egenskaber er der intet der tyder på, at behandling med dutasterid påvirker evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

DUSTASTERID SOM MONOTERAPI

Ca. 19 % af de 2.167 patienter, som fik dutasterid i de 2-årige placebokontrollerede kliniske studier i fase III, fik bivirkninger i løbet af det første år af behandlingen. De fleste var milde til moderate og forekom i det reproduktive system. Der sås ingen ændringer i bivirkningsprofilen efter yderligere 2 års åbne studier.

Tabellen nedenfor viser bivirkninger fra kontrollerede, kliniske studier og bivirkninger indberettet efter markedsføring. Bivirkninger fra de kliniske studier er investigator-vurderede, lægemiddelrelaterede bivirkninger (hvor forekomsten er ≥ 1 %), som er rapporteret hyppigere hos patienter i behandling med dutasterid end med placebo i det første år af behandlingen. Bivirkninger efter markedsføring stammer fra spontane indberetninger, og derfor er den faktiske hyppighed ikke kendt:

Meget almindelig (≥ 1/10); Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); Meget sjælden (< 1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data.)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Organklasser** | **Bivirkning** | **Hyppighed fra data i kliniske studier** | |
| **Hyppighed i lø­bet af det første år af behand­lingen (n=2.167)** | **Hyppighed i lø­bet af det andet år af behand­lingen (n=1.744)** |
| Det reproduktive system og mammae | Impotens\* | 6,0 % | 1,7 % |
| Nedsat libido\* | 3,7 % | 0,6 % |
| Ejakulationsbesvær\*^ | 1,8 % | 0,5 % |
| Brystsygdomme+ | 1,3 % | 1,3 % |
| Immunsystemet | Allergiske 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 kropsbehåring), hypertrikose | Ikke almindelig | |
| Det reproduktive system og mammae | Testikel smerte og hævelse | Ikke kendt | |

\* Disse seksuelle bivirkninger er associeret med behandling med dutasterid (inklusive monoterapi og i kombination med tamsulosin). Disse bivirkninger kan vare ved efter seponering af behandlingen. Dutasterids rolle i forhold til denne persistens af bivirkninger er ikke kendt.

^ Inkluderer nedsat sædvolumen.

+ Herunder ømhed af bryst og gynækomasti.

DUTASTERID I KOMBINATION MED α-BLOKKEREN TAMSULOSIN

Data fra det 4-årige CombAT-studie, hvor dutasterid 0,5 mg (n=1.623) og tamsulosin 0,4 mg (n=1.611) en 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 hhv. 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 på ≥ 1 % i det første år af behandlingen i CombAT-studiet; hyppigheden af disse bivirkninger i løbet af den 4-årige behandlingsperiode vises i nedenstående tabel:

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

a Kombination = dutasterid 0,5 mg en gang daglig plus tamsulosin 0,4 mg en gang daglig.

b Den samlede betegnelse hjerteinsufficiens omfatter kongestiv hjerteinsufficiens, hjerteinsufficiens, venstresidig hjerteinsufficiens, akut hjerteinsufficiens, kardiogent shock, akut venstresidig hjerteinsufficiens, højresidig hjerteinsufficiens, akut højresidig hjerteinsufficiens, ventrikel insufficiens, kardiopulmonal insufficiens, kongestiv kardiomyopati.

c Disse seksuelle bivirkninger er associeret med behandling med dutasterid (inklusive monoterapi og i kombination med tamsulosin). Disse bivirkninger kan vare ved efter seponering af behandlingen. Dutasterids rolle i forhold til denne persistens af bivirkninger er ikke kendt.

d Herunder øm­hed af bryst og gynækomasti.

^ Inkluderer nedsat sædvolumen.

ANDRE DATA

REDUCE-studiet viste en højere forekomst af Gleason 8-10 prostatacancer hos mænd behandlet med dutasterid sammenlignet med placebo (se pkt. 4.4 og 5.1). Det er ikke klarlagt, hvorvidt dutasterids reducerende virkning på prostatavolumen eller studierelaterede faktorer påvirkede resultaterne af dette studie.

Følgende er blevet rapporteret under 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. Sundhedspersoner 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)

**4.9 Overdosering**

I dutasterid-studier med frivillige er dutasterid givet i enkeltdoser på op til 40 mg/dag (80 gange den terapeutiske dosis) i 7 dage uden væsentlige sikkerhedsproblemer. I kliniske studier har patienter modtaget doser på 5 mg daglig i 6 måneder, uden at der er set andre bivirkninger end ved 0,5 mg. Der findes ingen specifik antidot mod dutasterid, derfor bør der i tilfælde af mistanke om overdosering gives passende symptomatisk og understøttende behandling.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: G 04 CB 02. Urogenitalsystemet og kønshormoner, testosteron 5-α-reduktase­hæmmere.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

DUTASTERID SOM MONOTERAPI

*Virkning på DHT/Testosteron*

Reduktion af DHT er dosisafhængig og optræder inden for 1-2 uger (henholdsvis 85 % og 90 % reduktion) efter daglig indtagelse af dutasterid.

Hos patienter med BPH i behandling med 0,5 mg dutasterid daglig, var den gennemsnitlige nedgang i serum-DHT 94 % efter 1 år og 93 % efter 2 år, og det gennemsnitlige øgede indhold af testosteron i serum var 19 % efter både et og 2 år.

*Virkning på prostatavolumen*

Signifikant reduktion i prostatavolumen er set allerede 1 måned efter behandlingsstart, og reduktionen fortsatte frem til 24. måned (p<0,001). Efter 12 måneder på dutasterid sås en gennemsnitlig reduktion på 23,6 % (fra 54,9 ml, som udgangsværdi, til 42,1 ml) sammenlignet med en gennemsnitlig reduktion på 0,5 % (fra 54,0 ml til 53,7 ml) i placebogruppen.

Signifikante reduktioner (p<0,001) forekom også i prostatas transitionelzonevolumen allerede efter 1 måned, og de fortsætter frem til 24. måned, med en gennemsnitlig reduktion på 17,8 % (fra 26,8 ml som udgangsværdi til 21,4 ml) i dutasteridgruppen sammenlignet med placebogruppen, hvor der var en gennemsnitlig stigning på 7,9 % (fra 26,8 ml til 27,5 ml) i 12. måned. Den reduktion, der sås af prostata i løbet af de første 2 år af den dobbeltblinde behandling, blev opretholdt i de følgende 2 år i åbne studier. Når prostata reduceres, mindskes både symptomerne og risikoen for AUR og BPH-relateret operation.

*Klinisk virkning og sikkerhed*

I tre primære effekt-studier (2-årige, multicenter, multinationale, placebokontrollerede, dobbeltblindede) blev dutasterid 0,5 mg daglig undersøgt over for placebo hos 4.325 mænd med moderate til svære symptomer på BPH, med et prostatavolumen på ≥30 ml og en PSA-værdi på 1,5-10 ng/ml. Disse studier blev videreført som åbne studier i yderligere 2 år, hvor alle de patienter, der stadig var i studiet, fik dutasterid i samme dosis på 0,5 mg. 37 % af de oprindeligt randomiserede patienter som fik placebo og 40 % af de dutasterid-randomiserede patienter forblev i studiet i alle 4 år. De fleste (71 %) af de 2.340 patienter i de åbne studier gennemførte de 2 års supplerende behandling.

De vigtigste kliniske effektparametre var American Urological Association Symptom Index (AUA-SI), maksimalt urinflow (Qmax) og forekomst af AUR og BPH-relateret operation.

AUA-SI er et spørgeskema med syv spørgsmål om BPH-relaterede symptomer.

Det højst opnåelige pointtal er 35. Udgangsværdien var gennemsnitligt ca. 17 point. Efter et halvt, 1 og 2 års behandling bedredes placebogruppen gennemsnitlig med henholdsvis 2,5, 2,5 og 2,3 point. Dutasteridgruppen blev forbedret med henholdsvis 3,2, 3,8 og 4,5 point. Forskellen mellem grupperne var statistisk signifikant. Forbedringen i AUA-SI fra de 2 første års behandling blev opretholdt i de følgende 2 års åbne studier.

*Qmax (maksimalt urinflow)*

Den gennemsnitlige udgangsværdi for Qmax var ca. 10 ml/s (normal Qmax ≥ 15 ml/s). Efter 1 og 2 års behandling var flowet i placebogruppen forbedret med henholdsvis 0,8 og 0,9 ml/s mod henholdsvis 1,7 og 2,0 ml/s i dutasteridgruppen. Forskellen mellem de to grupper var statistisk signifikant fra første måned og hele undersøgelsen igennem. Det øgede Qmax, der sås i de første 2 år af den dobbeltblinde behandling blev opretholdt i de følgende 2 års åbne studier.

*Akut urinretention og operation*

Efter 2 års behandling var forekomsten af AUR 4,2 % i placebogruppen mod 1,8 % i dutasteridgruppen (57 % risikoreduktion). Forskellen er statistisk signifikant og betyder, at 42 patienter (95 % konfidensinterval 30-73) skal behandles i to år for at undgå ét tilfælde af AUR.

BPH-relateret operation efter 2 år blev foretaget hos 4,1 % i placebogruppen og hos 2,2 % i dutasteridgruppen (48 % risikoreduktion). Forskellen er statistisk signifikant og betyder, at 51 patienter (95 % konfidensinterval 33-109) skal behandles i 2 år for at undgå én operation.

*Hårvækst*

Dutasterids virkning på hårvækst blev ikke formelt vurderet i studier i fase III, men 5-α-reduktasehæmmere kan reducere hårtab og kan øge hårvæksten hos personer med hårtab, der skyldes reduktion i de mandlige kønshormoner (alopecia androgenica).

*Thyreoideafunktion*

Thyreoideafunktionen blev vurderet i et 1-årigt studie hos raske mænd. Frie thyroxinværdier var stabile under behandling med dutasterid, men TSH-værdierne var lettere forhøjet (0,4 MCIU/ml) i forhold til placeboværdierne ved slutningen af behandlingen. 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 thyroxinværdier forblev stabile inden for normalværdierne, og det var gældende for både placebo- og behandlingsgrupperne, at ændringerne i TSH-værdierne ikke blev betragtet som klinisk signifikante. I alle de kliniske studier har der ikke i nogen af været tegn på, at thyreoideafunktionen blev påvirket af dutasterid.

*Neoplasi i bryst*

I de 2 års kliniske studier af dutasterid, som svarede til over 3.374 patientår, og på starttidspunktet for åben anvendelse af dutasterid i yderligere 2 år, var der to tilfælde af brystkræft hos mænd, der fik dutasterid, i forhold til et tilfælde hos en patient på placebo.

Gennem de 4-årige CombAT og REDUCE kliniske studier blev der indsamlet 17.489 patientårs data for eksponering for dutasterid og 5.027 patientårs data for eksponering for dutasterid og tamsulosin i kombination. Der blev ikke reporteret tilfælde af brystkræft i nogle af behandlingsgrupperne.

To case control, epidemiologiske studier, det ene gennemført via en amerikansk (n=339 brystcancer tilfælde og n=6.780 kontroller) og det andet via en britisk (n=398 brystcancer tilfælde og n=3.930 kontroller) sundhedsdatabase, viste ingen stigning i risikoen for at udvikle brystcancer hos mænd ved anvendelse af 5-alfa-reduktasehæmmere (se pkt. 4.4). Resultaterne fra det første studie kunne ikke identificere en positiv sammenhæng med mandlig brystcancer (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 brystcancer i forbindelse med anvendelsen af 5-alfa-reduktasehæmmere sammenlignet med ikke-anvendelse 1,08: 95 % CI 0,62, 1,87).

Sammenhæng mellem forekomsten af brystcancer hos mænd og længere tids anvendelse af dutasterid, er ikke blevet bekræftet.

*Virkning på den mandlige fertilitet*

Man har vurderet virkningen af dutasterid 0,5 mg daglig på kvaliteten af sperma fra raske frivillige i alderen 18-52 år (n = 27 dutasterid, n = 23 placebo) i 52 uger med behandling og 24 ugers opfølgning. Efter 52 uger var den gennemsnitlige reduktion i forhold til baseline-værdierne for spermatozoantal, volumen og bevægelighed hhv. 23 %, 26 % og 18 % i dutasterid-gruppen, justeret for ændringer i baseline-værdierne i placebo-gruppen. Spermatozokoncentrationen og morfologien var normale. Efter 24 ugers opfølgning var den gennemsnitlige ændring i totalt spermatozoantal stadig 23 % under baseline. De gennemsnitlige værdier for alle parametre forblev konstante inden for normalområdet og var under det prædefinerede kriterium for en klinisk signifikant ændring (30 %). Efter 52 uger var der dog to personer i dutasterid-gruppen med et nedsat spermatozoantal, som var nedsat med mere end 90 % i forhold til baseline, med delvis normalisering efter 24 ugers opfølgning. Muligheden for nedsat mandlig fertilitet kan ikke udelukkes.

DUTASTERID I KOMBINATION MED α-BLOKKEREN TAMSULOSIN

Dutasterid 0,5 mg daglig (n=1.623), tamsulosin, 0,4 mg daglig (n=1.611) eller kombinationen af dutasterid 0,5 mg plus tamsulosin 0,4 mg (n=1.610) blev vurderet hos mandlige forsøgspersoner med moderate til svære symptomer på BPH, som havde en prostata på ≥ 30 ml og en PSA-værdi i intervallet 1,5 - 10 ng/ml i en multinational, randomiseret, dobbeltblind multicenter-undersøgelse i parallelle grupper. Ca. 53 % af forsøgspersonerne var tidligere behandlet med 5-α-reduktase-hæmmere eller α-blokkere. Det primære effektslutpunkt i løbet af de første 2 års behandling var ændring i ”International Prostate Symptom Score” (IPSS), der er et 8-punkts instrument, der er baseret på AUA-SI med et ekstra spørgsmål om livskvalitet.

Sekundære effektslutpunkter efter 2 år inkluderede maksimalt urinflow (Qmax) og prostatavolumen.

IPPS af kombinationsbehandlingen var signifikant fra 3. måned sammenlignet med dutasterid og signifikant fra 9. måned sammenlignet med tamsulosin. Qmax af kombinationsbehandlingen var signifikant fra 6. måned sammenlignet med både dutasterid og tamsulosin.

Det primære effektslutpunkt efter 4 års behandling var tid til første tilfælde af AUR eller BPH-relateret operation. Efter 4 års behandling, reducerede kombinationsbehandlingen statistisk signifikant risikoen for AUR eller BPH-relateret operation (65,8 % reduktion i risiko p<0,001 [95 % konfidensinterval 54,7 % til 74,1 %]) sammenlignet med tamsolusin monoterapi. Forekomsten af AUR eller BPH-relateret operation på 4. år var 4,2 % for kombinationsbehandlingen 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 % konfidensinterval – 10,9 % til 41,7 %]). Forekomsten af AUR eller BPH-relateret operation på 4. år var 4,2 % for kombinationsbehandlingen og 5,2 % for dutasterid.

De sekundære effektslutpunkter efter en behandlingsperiode på 4 år inkluderede tid til klinisk progression (defineret som en sammensætning af: tilbagegang af IPSS med ≥ 4 point, BPH-relaterede tilfælde af AUR, inkontinens, urinvejsinfektioner (UTI) og renal insufficiens), ændring af International Prostata Symptom Score (IPSS), maksimal hastighed af urinflow (Qmax) og prostatavolumen.

Resultaterne efter 4 års behandling ses herunder:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Parameter | Tidspunkt | Kombination | Dutasterid | Tamsulosin |
| AUR eller BPH-relateret operation (%) | Incidens efter måned 48 | 4,2 | 5,2 | 11,9a |
| Klinisk progression\*  (%) | Måned 48 | 12,6 | 17,8b | 21,5a |
| IPSS (enheder) | [Baseline]  Måned 48  (ændring ift. baseline) | [16,6]  -6,3 | [16,4]  -5,3b | [16,4]  -3,8ab |
| Qmax (ml/sek) | [Baseline]  Måned 48  (ændring ift, baseline) | [10,9]  2,4 | [10,6]  2,0 | [10,7]  0,7a |
| Prostata­volumen (ml) | [Baseline]  Måned 48  (% ændring ift. baseline) | [54,7]  -27,3 | [54,6]  -28,0 | [55,8]  +4,6a |
| Prostata­volumen, grænseområde (ml)# | [Baseline]  Måned 48  (% ændring ift. baseline) | [27,7]  -17,9 | [30,3]  26,5 | [30,5]  18,2a |
| BPH Impact Index (BII) (enheder) | [Baseline]  Måned 48  (ændring ift. baseline) | [5,3]  -2,2 | [5,3]  -1,8b | [5,3]  -1,2a |
| IPSS spørgsmål 8 (BPH-relateret helbreds­tilstand) (enheder) | [Baseline]  Måned 48  (ændring ift. baseline) | [3,6]  -1,5 | [3,6]  -1,3b | [3,6]  -1,1a |

Baseline-værdier er middelværdier og ændringer i forhold til baseline er justerede middelændringer.

\* Klinisk progression blev defineret som en sammensætning af; tilbagegang af IPSS med ≥ 4 points, BPH-relaterede tilfælde af AUR, inkontinens, UTI og renal insufficiens.

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

a Kombinationsopnået signifikans (p<0,001) ift. tamsulosin ved måned 48

b Kombinationsopnået signifikans (p<0,001) ift. dutasterid ved måned 48

*Kardiovaskulære bivirkninger*

I et 4-årigt BPH-studie af dutasterid i kombination med tamsulosin hos 4.844 mænd (CombAT undersøgelsen) var hyppigheden af hjerteinsufficiens (fællesbetegnelse) højere i kombinationsgruppen (14/1.610, 0,9 %) end i hver monoterapigruppe: dutasterid (4/1.623, 0,2 %) og tamsulosin (10/1.611, 0,6 %).

I et separat 4-års studie hos 8.231 mænd i alderen 50 til 75 med en forudgående negativ biopsi for prostatakræft og PSA-baseline mellem 2,5 ng/mL og 10,0 ng/mL for mænd mellem 50-60 år og mellem 3 ng/mL og 10,0 ng/mL for mænd over 60 år (REDUCE undersøgelsen) var der en højere hyppighed af hjerteinsufficiens (fællesbetegnelse) hos gruppen doseret 0,5 mg dutasterid dagligt (30/4.105, 0,7 %) sammenlignet med placebogruppen (16/4.126, 0,4 %). En post-hoc analyse af dette studie viste en højere hyppighed af hjerteinsufficiens (fællesbetegnelse) i kombinationsgruppen behandlet med dutasterid og en α-blokker (12/1.152, 1,0 %) sammenlignet med behandling med henholdsvis; dutasterid og ingen α-blokker (18/2.953, 0,6 %), placebo og α-blokker (1/1.399, <0,1 %) eller placebo og ingen α-blokker (18/2.727, 0,6 %) (se pkt. 4.4.).

I en metaanalyse af 12 randomiserede, placebo- eller komparatorkontrollerede kliniske studier (n=18.802), der vurderede risikoen for at udvikle kardiovaskulære bivirkninger ved brug af Duagen (sammenlignet med kontroller), blev der ikke fundet en konsistent statistisk signifikant stigning i risikoen for hjertesvigt (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).

*Prostatakræft og højmaligne tumorer*

I et 4-årigt studie af sammenligning med placebo og dutasterid hos 8.231 mænd i alderen 50 til 75 med en forudgående negativ biopsi for prostatakræft og baseline PSA mellem 2,5 ng/mL og 10,0 ng/mL for mænd mellem 50-60 år og mellem 3 ng/mL og 10,0 ng/mL for mænd over 60 år (REDUCE studiet) havde 6.706 fået foretaget en prostata nålebiopsi (primært påkrævet ud fra studieprotokollen) og data var til rådighed for analyse til bestemmeles af Gleason Score.

1.517 forsøgspersoner blev diagnosticeret med prostatacancer i studiet. Størstedelen af ​​biopsi-detekteret prostatakræft i begge behandlingsgrupper blev diagnosticeret som lavmaligne (Gleason 5-6, 70 %).

Der var en højere forekomst af Gleason 8-10 prostatakræft i dutasteridgruppen (n=29, 0,9 %) sammenlignet med placebogruppen (n=19, 0,6 %) (p= 0,15). I år 1-2 var antallet af forsøgspersoner med Gleason 8-10 kræftformer sammenlignelige med dutasteridgruppen (n=17, 0,5 %) og placebogruppen (n=8, 0,5 %). I år 3-4 blev der diagnosticeret flere Gleason 8-10 kræftformer i dutasteridgruppen (n=12, 0,5 %) i forhold til placebogruppen (n=1, <0,1 %) (p=0,0035). Der er ingen tilgængelige data om virkningen af dutasterid efter 4 år hos mænd med risiko for prostatakræft. Procentdelen af forsøgspersoner diagnosticeret med Gleason 8-10 kræft var konstant i dutasteridgruppen på tværs af studieperioden (hhv. år 1-2 og år 3-4) (0,5 % i hver tidsperiode). I placebogruppen var procentdelen af forsøgspersoner diagnosticeret med Gleason 8-10 kræftformer lavere i år 3-4 end i år 1-2 (<0,1 % versus 0,5 %, henholdsvis) (se pkt. 4.4). Der var ingen forskel i forekomsten af Gleason 7-10 kræftformer (p=0,81).

Et yderligere 2-års opfølgningsstudie af REDUCE-studiet identificerede ikke nye tilfælde af Gleason 8-10 prostatacancer.

I et 4 årigt BPH studie (CombAT), hvor der ikke var nogen protokol-påkrævede biopsier og hvor alle diagnoser af prostatakræft var baseret på biopsier foretaget ved mistanke om kræft, var forekomsten af Gleason 8-10 kræftformer henholdsvis for dutasteridgruppen (n=8, 0,5 %), tamsulosingruppen (n=11, 0,7 %) og for kombinationsgruppen (n=5, 0,3 %).

Fire forskellige epidemiologiske befolkningsbaserede undersøgelser (hvoraf to var baseret på en samlet population på 174.895, en på en befolkning på 13.892 og en på en befolkning på 38.058) viste, at anvendelsen af 5-alfa-reduktasehæmmere ikke er forbundet med forekomsten af højmalign prostatakræft, med prostatacancer eller samlet dødelighed.

Der er ingen klar sammenhæng mellem dutasterid og højmalign prostatakræft.

*Påvirkning af den seksuelle funktion*

Effekten af dutasterid-tamsulosin i en fastlagt dosis kombination på den seksuelle funktion blev vurderet i et dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie hos seksuelt aktive mænd med BPH (n = 243 Combodart, n = 246 placebo). En statistisk signifikant (p <0,001) større reduktion (forværring) i Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ) blev observeret efter 12 måneder i kombinationsgruppen. Reduktionen var hovedsageligt relateret til en forværring af ejakulations- og overordnet tilfredshedsområdet mere end erektionsområdet. Disse påvirkninger påvirkede ikke studiedeltagers opfattelse af kombinationen, som blev vurderet med en statistisk signifikant større tilfredshed i løbet af studiets varighed sammenlignet med placebo (p <0,05). I dette studie opstod de seksuelle bivirkninger i løbet af de 12 måneders behandling, og ca. halvdelen af disse blev løst inden for 6 måneder efter behandlingen. Dutasterid-tamsulosinkombination og dutasterid-monoterapi er kendt for at forårsage uønskede påvirkninger af den seksuelle funktion (se pkt. 4.8).

Som observeret i andre kliniske studier, herunder CombAT og REDUCE, falder forekomsten af bivirkninger relateret til seksuel funktion over 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.

*Distribution*

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 ca. 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 i udstrakt grad in vivo. In vitro metaboliseres dutasterid af cytokrom P450 3A4 og 3A5 til tre monohydroxylerede metabolitter og en dihydroxyleret metabolit.

Efter oral administration af 0,5 mg dutasterid daglig indtil steady state bliver 1,0-15,4 % (gennemsnitligt 5,4 %) af dosis udskilt uomdannet gennem fæces. Resten udskilles gennem fæces som 4 større metabolitter, der udgør henholdsvis 39 %, 21 %, 7 % og 7 % lægemiddelbeslægtet materiale, og 6 mindre metabolitter (< 5 % af hver). Kun spormængder af uomdannet dutasterid (< 0,1 % af dosis) kan genfindes i urinen.

*Elimination*

Elimination af dutasterid er dosisafhængig, og processen er beskrevet som to parallelle eliminationsveje, en som mættes ved klinisk relevante koncentrationer, og en som ikke mættes. Ved lave serumkoncentrationer (mindre end 3 ng/ml) udskilles dutasterid hurtigt både via den koncentrationsafhængige vej og den koncentrationsuafhængige vej. Enkeltdoser på 5 mg eller mindre viste tegn på en hurtig clearance og en kort halveringstid på 3-9 dage. Ved gentagne doser på 0,5 mg/dag dominerer den langsommere lineære eliminationsvej, og halveringstiden er ca. 3-5 uger.

*Ældre*

Dutasterids farmakokinetik blev undersøgt hos 36 raske mænd i alderen 24-87 år efter administration af en enkeltdosis dutasterid på 5 mg. Alderen havde ingen signifikant indflydelse på eksponering over for dutasterid, men halveringstiden var kortere hos mænd under 50 år. Der var ikke statistisk signifikans på forskellen i halveringstiden for 50-69-årige og gruppen over 70 år.

*Nedsat nyrefunktion*

Dutasterids farmakokinetik ved nedsat nyrefunktion er ikke undersøgt. Mindre end 0,1 % af koncentrationen ved steady state efter 0,5 mg dutasterid er fundet i urinen. Det tyder derfor ikke på klinisk signifikant forøget plasmakoncentration hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

*Nedsat leverfunktion*

Dutasterids farmakokinetik ved nedsat leverfunktion er ikke undersøgt (se pkt. 4.3). Plasmaniveau og halveringstid forventes øget hos disse patienter, da dutasterid hovedsageligt elimineres via metabolisme (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Studier af generel toksicitet, genotoksicitet og karcinogenicitet viste ingen særlig risiko for mennesker.

Reproduktionsstudier hos hanrotter har vist nedsat vægt af prostata og sædblærer, nedsat sekretion fra genitale biglandler og tegn på nedsat fertilitet (forårsaget af den farmakologiske virkning af dutasterid). Den kliniske relevans af disse fund er ukendt.

Som med andre 5-α-reduktasehæmmere er der set feminisering af hanfostre hos rotter og kaniner, når dutasterid blev givet i drægtighedsperioden. Der er fundet dutasterid i blodet hos hunrotter efter parring med hanrotter, der fik dutasterid. Efter administration af dutasterid til primater i drægtighedsperioden sås ikke feminisering af hanfostre ved væsentlig større eksposition i blod end forventet via human sæd.

Det vides ikke om et drengefoster skulle påvirkes negativt, som følge af dutasterid overført via sæd.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Kapselindhold:*

Butylhydroxytoluen (E 321)

Glycerolmonocaprylocaprate (type I)

*Kapselskal:*

Gelatine

Glycerol

Titandioxid (E 171)

Gul jernoxid (E 172)

*Andre indholdsstoffer:*

Triglycerider, middelkædelængde

Lecithin (kan indeholde sojaolie) (E 322)

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i det originale blister, for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

De bløde kapsler er pakket i hvide, gennemsigtige PVC/PVDC-Aluminium blistre og placeret i en karton.

Pakningsstørrelser:

10, 30, 60, 90 kapsler, bløde.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Dutasterid absorberes gennem huden. Derfor bør kontakt med knækkede eller utætte kapsler undgås. Hvis det alligevel sker, skal huden 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**

Hexal A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

56106

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

21. november 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

22. marts 2021