

28. juli 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dutasterid "Laboratorios León Farma", bløde kapsler**

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

29730

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dutasterid "Laboratorios León Farma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder 0,5 mg dutasterid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

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

Dette lægemiddel indeholder 299,46 mg propylenglycolmonocaprylat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Bløde kapsler

Dutasterid "Laboratorios León Farma" kapsler er aflange, lysegule, bløde gelatinekapsler (ca. 16,5 mm×6,5 mm) fyldt med en klar væske.

**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 behandlingseffekter og patientgrupper, der indgik i de kliniske studier, kan ses i pkt. 5.1.

**4.2 Dosering og administration**

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

Dosering

*Voksne (inklusive ældre)*

Den anbefalede dosis af Dutasterid "Laboratorios León Farma" er 1 kapsel (0,5 mg) oralt en gang daglig. Kapslen skal synkes hel og må ikke tygges eller åbnes, fordi indholdet i kapslen kan forårsage irritation af slimhinden i mund og svælg. Kapslen kan indtages med eller uden mad. 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.

*Nedsat nyrefunktion*

Dutasterids farmakokinetik ved nedsat nyrefunktion er ikke undersøgt.

Dosisjustering anses ikke for nødvendigt 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).

**4.3 Kontraindikationer**

Dutasterid "Laboratorios León Farma" er kontraindiceret til:

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

Dette lægemiddel indeholder lecithin (som kan indeholde sojaolie). Du må ikke bruge dette lægemiddel, hvis du er overfølsom over for peanuts eller soja.

**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) marginalt 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, og andre data til rådighed for dutasterid eller alfa-blokkere supporterer ikke en konklusion om øget kardiovaskulære risici (se pkt. 5.1).

*Prostata-specifikt antigen (PSA)*

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.

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

*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 utætte kapsler (se pkt. 4.6). Hvis det alligevel sker, skal huden straks vaskes med vand og sæbe.

*Nedsat leverfunktion*

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 i sjældne tilfælde blevet rapporteret hos mænd, der fik dutasterid i kliniske studier 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.

Dette lægemiddel indeholder 299,46 mg propylenglycolmonocaprylat pr. blød kapsel.

**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 mindre 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 Fertilitet, graviditet og amning**

Dutasterid "Laboratorios León Farma" er kontraindiceret til kvinder.

*Graviditet*

Dutasterid hæmmer som andre 5-α-reduktasehæmmere omdannelsen af testosteron til dihydrotestosteron. Udviklingen af et drengefosters ydre kønsorganer kan derfor hæmmes, hvis det gives til en gravid kvinde (se pkt. 4.4). Små mængder dutasterid er blevet sporet i sæd fra personer, der har fået dutasterid 0,5 mg 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 modermælk.

*Fertilitet*

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

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Dutasterid 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, < 1/10); Ikke almindelig (≥ 1/1.000, < 1/100); Sjælden (≥ 1/10.000, < 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=2167)** | **Hyppighed i lø­bet af det andet år af behand­lingen (n=1744)** |
| Det reproduktive system og mammae | Impotens\* | 6,0 % | 1,7 % |
| Ændret (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 | Testikelsmerte 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=1623) og tamsulosin 0,4 mg (n=1611) en gang daglig, alene og i kombinationsbehandling, (n=1610) 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=1610) | (n=1428) | (n=1283) | (n=1200) |
| Dutasterid | (n=1623) | (n=1464) | (n=1325) | (n=1200) |
| Tamsulosin | (n=1611) | (n=1468) | (n=1281) | (n=1112) |
| 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 terapeutiske doser på 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**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

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

Dutasterid som monoterapi

*Virkning på DHT/testosteron*

Effekten af daglige doser dutasterid på reduktion af DHT er dosisafhængig og indtræder 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 reduktion 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 1 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 måneders behandling med dutasterid sås en gennemsnitlig reduktion af det totale prostatavolumen 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 prostata transitionszonevolumen allerede efter 1 måned, og de fortsatte frem til 24. måned, med en gennemsnitlig reduktion på 17,8 % (fra 26,8 mlsom 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) efter 12 måneder. Den reduktion, der sås af prostatavolumen i løbet af de første 2 år af den dobbeltblindede behandling, blev opretholdt i de følgende 2 år i åbne opfølgningsstudier. Når størrelsen af prostata reduceres, mindskes både symptomerne og risikoen for AUR og BPH-relateret operation.

*Klinisk virkning og sikkerhed*

I tre primære effektstudier (2-årige, multicenter, multinationale, placebokontrollerede, dobbeltblindede) blev dutasterid 0,5 mg dagligt undersøgt over for placebo hos 4325 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 efter 4 år. De fleste (71 %) af de 2340 patienter i de åbne opfølgningsstudier 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 højeste opnåelige pointtal er 35. Udgangsværdien var gennemsnitligt ca. 17 point. Efter et halvt, 1 og 2 års behandling opnåede placebogruppen en gennemsnitlig forbedring på henholdsvis 2,5, 2,5 og 2,3 point, mens dutasteridgruppen opnåede en forbedring på 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 opfølgningsstudier.

*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 ml/s og 0,9 ml/s mod henholdsvis 1,7 ml/s og 2,0 ml/s i dutasteridgruppen. Forskellen mellem de to grupper var statistisk signifikant fra første måned til 24. måned. Det øgede Qmax, der sås i de første 2 år af den dobbeltblindede 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 2 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 fase III studier, men 5-α-reduktasehæmmere kan reducere hårtab og kan øge hårvæksten hos personer med hårtab, der skyldes reduktion i de mandlige kønshormoner (alopecia androgenetica).

*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 1 års behandling. Selv om 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. Der har ikke i nogen af de kliniske studier 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 rapporteret to tilfælde af brystcancer hos patienter, der fik dutasterid og ét tilfælde hos en patient på placebo. Under de 4-årige kliniske studier CombAT og REDUCE, svarende til 17.489 patientårs eksponering over for dutasterid og 5.027 patientårs eksponering over for kombinationen af dutasterid og tamsulosin, blev der ikke rapporteret tilfælde af brystcancer 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.

Det er på nuværende tidspunkt uklart, hvorvidt der er en kausal sammenhæng mellem forekomsten af brystcancer hos mænd og længere tids anvendelse af dutasterid.

*Påvirkning af 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 dutasteridgruppen, justeret for ændringer i baseline-værdierne i placebogruppen. Spermatozokoncentrationen og morfologien var uændret. 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 dutasteridgruppen 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 kombination 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 et multinational, randomiseret, dobbeltblindet multicenterstudie i parallelle grupper (CombAT studiet). Ca. 53 % af forsøgspersonerne var tidligere behandlet med 5-α-reduktase-hæmmere eller α-blokkere. Det primære effektendepunkt i løbet af de første 2 års behandling var ændring i "International Prostate Symptom Score" (IPSS), der er et evalueringsskema med 8 spørgsmål, der er baseret på AUA-SI med et tillægsspørgsmål om livskvalitet.

Sekundære effektendepunkter efter 2 år inkluderede maksimalt urinflow (Qmax) og prostatavolumen. IPPS af kombinationsbehandling var signifikant fra 3. måned sammenlignet med dutasterid og signifikant fra 9. måned sammenlignet med tamsulosin. Qmax af kombinationsbehandling var signifikant fra 6. måned sammenlignet med både dutasterid og tamsulosin.

Det primære effektendepunkt efter 4 års behandling var tid til 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 risiko p<0,001 [95 % konfidensinterval 54,7 % til 74,1 %]) sammenlignet med tamsulosin monoterapi. Forekomsten af AUR eller BPH-relateret operation efter 4. år var 4,2 % for kombinationsbehandling og 11,9 % for tamsulosin (p<0,001). Sammenlignet med dutasterid monoterapi, reducerede kombinationsbehandling 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 efter 4. år var 4,2 % for kombinationsbehandling og 5,2 % for dutasterid.

De sekundære effektendepunkter 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 Prostate Symptom Score (IPSS), maksimal hastighed af urinflow (Qmax) og prostatavolumen. Resultater efter 4 års behandling er beskrevet nedenfor:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Parameter | Tidspunkt | Kombination | Dutasterid | Tamsulosin |
| AUR eller BPH-relateret operation (%) | Incidens 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 ift. baseline) | [16,6]  -6,3 | [16,4]  -5,3b | [16,4]  -3,8aa |
| Qmax (ml/s) | [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 |

Baselineværdier 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. Kombinationsbehandling opnåede signifikans (p<0,001) ift. tamsulosin ved måned 48.

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

KARDIOVASKULÆRE BIVIRKNINGER

I et 4-års BPH-studie af dutasterid i kombination med tamsulosin hos 4.844 mænd (CombAT studiet) var forekomsten af hjerteinsufficiens (samlet betegnelse) 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 50-75 år (REDUCE studiet), med tidligere negativ biopsi for prostatacancer og PSA-baseline mellem 2,5 ng/ml og 10,0 ng/ml for mænd i alderen 50-60 år eller mellem 3 ng/ml og 10,0 ng/ml for mænd ældre end 60 år, var der en højere forekomst af den samlede betegnelse hjerteinsufficiens hos forsøgspersoner, som fik dutasterid 0,5 mg én gang daglig (30/4.105, 0,7 %) sammenlignet med forsøgspersoner, som fik placebo (16/4.126, 0,4 %). En post-hoc analyse af dette studie viste en højere forekomst af den samlede betegnelse hjerteinsufficiens hos forsøgspersoner, der fik dutasterid sammen med en α-blokker (12/1.152, 1,0 %), sammenlignet med forsøgspersoner, der fik dutasterid og ingen α-blokker (18/2.953, 0,6 %), placebo og en α-blokker (1/1.399, < 0,1 %) eller placebo og ingen α-blokker (15/2.727, 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 dutasterid (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).

*Prostatacancer og højmaligne tumorer*

I en 4-årig sammenligning af placebo og dutasterid hos 8.231 mænd i alderen 50-75 år (REDUCE studiet), med tidligere negativ biopsi for prostatacancer og PSA-baseline mellem 2,5 ng/ml og 10,0 ng/ml for mænd i alderen 50-60 år eller mellem 3 ng/ml og 10,0 ng/ml for mænd ældre end 60 år, havde 6.706 forsøgspersoner data fra nålebiopsier (primært påkrævet ud fra studieprotokollen) tilgængelig til at kunne bestemme Gleason score. 1.517 forsøgspersoner i studiet blev diagnosticeret med prostatacancer. Størstedelen af tilfældene af prostatacancer, påvist ved biopsi i begge behandlingsgrupper, blev diagnosticeret som lavmaligne (Gleason 5-6, 70 %).

Der var en højere forekomst af Gleason 8-10 prostatacancer 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 cancer ens i dutasteridgruppen (n=17, 0,5 %) og placebogruppen (n=18, 0,5 %). I år 3-4 blev der diagnosticeret flere Gleason 8-10 cancertilfælde i dutasteridgruppen (n=12, 0,5 %) sammenlignet med placebogruppen (n=1, < 0,1 %) (p=0,0035). Der er ingen data tilgængelig for virkningen af dutasterid efter 4 år hos mænd med risiko for prostatacancer. Procentdelen af forsøgspersoner diagnosticeret med Gleason 8-10 cancer var konstant på tværs af studieperioderne (år 1-2 og år 3-4) i dutasteridgruppen (0,5 % i hver periode), mens procentdelen af forsøgspersoner diagnosticeret med Gleason 8-10 cancer 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 forekomsten af Gleason 7-10 cancer (p=0,81).

I et 4-års BHP-studie (CombAT) hvor der ifølge protokollen ikke var nogle obligatoriske biopsier og hvor alle diagnoser af prostatacancer var baseret på biopsier foretaget ved mistanke om cancer, var frekvensen af Gleason 8-10 cancer for dutasterid (n=8, 0,5 %), for tamsulosin (n=11, 0,7 %) og for kombinationsbehandling (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.

Sammenhængen mellem dutasterid og højmalign prostatacancer er ikke klarlagt.

*Påvirkning af den seksuelle funktion*

Effekten af dutasterid-tamsulosin fastdosiskombination på den seksuelle funktion blev vurderet i et dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie hos seksuelt aktive mænd med BPH (n = 243 dutasterid-tamsulosinkombination, 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 dutasterid-tamsulosinkombinationen, som blev vurderet med en statistisk signifikant større tilfredshed i løbet af 12 måneder 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. I gennemsnit blev 11,5 % dutasterid 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 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Aktuelle 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 er usandsynligt, at et drengefoster ville blive påvirket negativt som følge af dutasterid overført via sæd.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Kapselindhold*

Propylenglycolmonocaprylat

Butylhydroxytoluen

*Kapselskal*

Gelatine

Glycerol

Titandioxid (E171)

Triglycerider (middelkædelængde)

Lecithin (kan indeholde sojaolie) (E322)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 30 °C.

Opbevares i ydre karton for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Transparent Triplex (PVC/PE/PVDC)/Aluminiumblister.

Pakningsstørrelser: 10, 30, 50, 60 og 90 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Dutasterid absorberes gennem huden. Derfor bør kontakt med 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**

Laboratorios León Farma, S.A

C/ La Vallina s/n, Polígono Industrial Navatejera

24193 Villaquilambre, León

Spanien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

55755

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

25. maj 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

28. juli 2024