

18. august 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dutasterid/Tamsulosinhydrochlorid "Betapharm", hårde kapsler**

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

31160

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dutasterid/Tamsulosinhydrochlorid "Betapharm"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver hård kapsel indeholder 0,5 mg dutasterid og 0,4 mg tamsulosinhydrochlorid (svarende til 0,367 mg tamsulosin).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel indeholder sojalecithin og propylenglycol.

Dette lægemiddel indeholder 299,46 mg propylenglycol pr. hård kapsel, svarende til 4,27 mg/kg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

Dutasterid/Tamsulosinhydrochlorid Betapharm er aflange, hårde gelatinekapsler på cirka 24,2 mm x 7,7 mm med brun underdel og beige overdel, der er påtrykt C001 med sort blæk.

Hver hård kapsel indeholder pellets med modificeret udløsning af tamsulosinhydrochlorid og en blød gelatinekapsel med dutasterid.

**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 behandlingseffekt og de patientpopulationer, som er undersøgt i kliniske studier, er anført under pkt. 5.1

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Voksne (herunder ældre)*

Den anbefalede dosis af Dutasterid/Tamsulosinhydrochlorid "Betapharm" er én kapsel (0,5 mg/0,4 mg) dagligt.

Hvis det er relevant, kan Dutasterid/Tamsulosinhydrochlorid "Betapharm" erstatte eksisterende dobbeltbehandling med samtidig administration af dutasterid og tamsulosinhydrochlorid for at forenkle behandlingen.

Hvis det er klinisk relevant, kan det overvejes at ændre behandlingen direkte fra monoterapi med dutasterid eller tamsulosinhydrochlorid til Dutasterid/Tamsulosin­hydrochlorid "Betapharm".

*Nedsat nyrefunktion*

Dutasterid/tamsulosins farmakokinetik ved nedsat nyrefunktion er ikke undersøgt. Det forventes ikke at være nødvendigt at justere dosis til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Dutasterid/tamsulosins farmakokinetik ved nedsat leverfunktion er ikke undersøgt, og der skal derfor udvises forsigtighed hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). Dutasterid/Tamsulosinhydrochlorid "Betapharm" er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

*Pædiatrisk population*

Dutasterid/tamsulosin er kontraindiceret til den pædiatriske population (under 18 år) (se pkt. 4.3).

Administration

Til oral anvendelse.

Patienterne skal instrueres i at synke kapslerne hele ca. 30 minutter efter det samme måltid hver dag. Kapslerne må ikke tygges eller åbnes. Kontakt med dutasterid-indholdet i de hårde kapsler kan føre til irritation af den orofaryngeale slimhinde.

**4.3 Kontraindikationer**

Dutasterid/Tamsulosinhydrochlorid "Betapharm" er kontraindiceret til:

* kvinder, børn og unge (se pkt. 4.6).
* patienter, der er overfølsomme over for dutasterid, andre 5-α-reduktasehæmmere, soja, jordnødder eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* patienter med ortostatisk hypotension i anamnesen.
* patienter med svært nedsat leverfunktion.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Kombinationsbehandling skal ordineres efter omhyggelig vurdering af fordele og ulemper pga. eventuel øget risiko for bivirkninger (herunder hjerteinsufficiens), og efter at andre behandlingsmuligheder, herunder monoterapi, er blevet overvejet.

*Prostatacancer og højmaligne tumorer*

I REDUCE-studiet, et 4-årigt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multicenterstudie, blev effekten af 0,5 mg dutasterid dagligt hos patienter med en høj risiko for prostatacancer (herunder mænd mellem 50 og 75 år med PSA-niveauer på 2,5-10 ng/ml og en negativ prostatabiopsi 6 måneder før indskrivning i studiet) sammenlignet med 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-prostatacancer er ikke klarlagt. Derfor skal mænd i behandling med Dutasterid/Tamsulosinhydrochlorid "Betapharm" regelmæssigt vurderes for prostatacancer (se pkt. 5.1).

*Prostata-specifikt antigen (PSA)*

Serumkoncentrationen af prostataspecifikt antigen (PSA) er vigtig ved påvisning af prostatacancer. Dutasterid/Tamsulosinhydrochlorid "Betapharm" medfører et fald i gennemsnitligt serum-PSA på omkring 50 % efter 6 måneders behandling.

Patienter i behandling med Dutasterid/Tamsulosinhydrochlorid "Betapharm" bør have fastsat en ny PSA-baseline efter 6 måneders behandling med Dutasterid/Tamsulosin­hydrochlorid "Betapharm". Det anbefales at kontrollere PSA-værdierne regelmæssigt derefter. Enhver bekræftet stigning fra laveste PSA-niveau under behandling med Dutasterid/Tamsulosinhydrochlorid "Betapharm" kan signalere tilstedeværelse af prostatacancer eller manglende compliance ved behandling med Dutasterid/Tamsulosin­hydrochlorid "Betapharm". 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/Tamsulosinhydrochlorid "Betapharm" interfererer ikke med anvendelsen af PSA som et assisterende værktøj til diagnosticering af prostatacancer efter etablering af en ny baseline.

Der opnås samme totale serum-PSA-niveau som før behandlingen inden for 6 måneder efter seponering. Forholdet mellem frit og totalt PSA forbliver konstant under behandlingen med Dutasterid/Tamsulosinhydrochlorid "Betapharm". Hvis lægen vælger at anvende procentvis frit PSA til at diagnosticere prostatacancer hos mænd i behandling med Dutasterid/Tamsulosinhydrochlorid "Betapharm", er justering af værdien tilsyneladende ikke nødvendig.

Der skal foretages en digital rektalundersøgelse og andre undersøgelser for prostatacancer og andre tilstande, der kan forårsage de samme symptomer som BPH, inden der iværksættes behandling med Dutasterid/Tamsulosinhydrochlorid "Betapharm" og regelmæssigt derefter.

*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 de forsøgsdeltagere, der fik en kombination af dutasterid og en α1-adrenoreceptorantagonist, primært tamsulosin, end hos de forsøgsdeltagere, der ikke fik kombinationen. Forekomsten af hjerteinsufficiens i disse forsøg var lavere i alle aktivt behandlede grupper sammenlignet med placebogruppen, og andre data for dutasterid eller α1-adrenoreceptorantagonister understøtter ikke en konklusion om øgede kardiovaskulære risici (se pkt. 5.1).

*Neoplasi i brystet*

Der har været sjældne rapporter om brystcancer hos mænd, der fik dutasterid i kliniske studier og i perioden efter markedsføring. Imidlertid viste epidemiologiske studier ingen øgning i risikoen for at udvikle brystcancer hos mænd ved anvendelse af 5-α-reduktasehæmmere (se pkt. 5.1). Læger skal instruere deres patienter i, at de straks skal informere om ændringer i brystvævet, såsom knuder eller udflåd fra brystvorterne.

*Nedsat nyrefunktion*

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 10 ml/minut), da denne patientgruppe ikke er blevet undersøgt.

*Hypotension*

Ortostatisk: Som ved anvendelse af andre α1-adrenoreceptorantagonister kan der forekomme fald i blodtrykket ved behandling med tamsulosin, og dette kan i sjældne tilfælde medføre synkope. Patienter, der påbegynder behandling med Dutasterid/Tamsulosinhydrochlorid "Betapharm", skal instrueres i at sætte sig eller lægge sig ned ved de første tegn på ortostatisk hypotension (svimmelhed, svaghed), indtil symptomerne er forsvundet.

For at minimere risikoen for udvikling af postural hypotension bør patienten være hæmodynamisk stabil på en α1-adrenoreceptorantagonist, inden der iværksættes behandling med PDE5-hæmmere. Symptomatisk: Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af α-adrenerge blokkere (herunder tamsulosin) og PDE5-hæmmere (f.eks. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Alfa1-adrenoreceptorantagonister og PDE5-hæmmere er begge vasodilatorer, som kan nedsætte blodtrykket. Samtidig anvendelse af disse to lægemiddelklasser kan potentielt medføre symptomatisk hypotension (se pkt. 4.5).

*Intraoperative Floppy Iris Syndrome*

Der er blevet observeret IFIS (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, en variant af lille pupil-syndrom) under operation for katarakt hos nogle patienter, der var eller tidligere havde været i behandling med tamsulosin. IFIS kan medføre en øget risiko for øjenkomplikationer under og efter operationen. Det anbefales derfor, at der ikke påbegyndes behandling med Dutasterid/Tamsulosinhydrochlorid "Betapharm" hos patienter, hvor der er planlagt operation for katarakt.

Ved forundersøgelse til operationen skal øjenkirurgen og dennes team tage højde for, om den patient, der skal opereres for katarakt, er eller har været i behandling med Dutasterid/Tamsulosinhydrochlorid "Betapharm", således at der kan træffes de rette foranstaltninger til håndtering af IFIS under operationen.

Seponering af tamsulosin 1-2 uger før kataraktkirurgi anses anekdotisk for at være hensigtsmæssigt, men fordelen ved dette og den optimale seponeringsperiode er endnu ikke klarlagt.

*Utætte kapsler*

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

*CYP3A4- og CYP2D6-hæmmere*

Samtidig administration af tamsulosinhydrochlorid og stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol) og i svagere grad sammen med stærke CYP2D6-hæmmere (f.eks. paroxetin) kan forøge eksponeringen for tamsulosin (se pkt. 4.5). Tamsulosinhydrochlorid anbefales derfor ikke til patienter, der tager en stærk CYP3A4-hæmmer, og skal anvendes med forsigtighed til patienter, der tager en moderat CYP3A4-hæmmer, en stærk eller moderat CYP2D6-hæmmer, en kombination af både CYP3A4- og CYP2D6-hæmmere, eller til patienter med langsom CYP2D6-omdannelse.

*Nedsat leverfunktion*

Dutasterid/tamsulosin er ikke blevet undersøgt hos patienter med leversygdom. Der skal udvises forsigtighed ved administration af Dutasterid/Tamsulosinhydrochlorid "Betapharm" til patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

*Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

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

Der er ikke udført interaktionsstudier med dutasterid/tamsulosin. Informationerne nedenfor afspejler de foreliggende oplysninger om de enkelte aktive stoffer.

*Dutasterid*

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

*Andre lægemidlers virkning på dutasterids farmakokinetik*

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

Serumkoncentrationerne af dutasterid kan øges ved langtidskombination med potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol, ketoconazol administreret oralt). Det er ikke sandsynligt, at øget eksponering for dutasterid fører til yderligere hæmning af 5-α-reduktase. Hvis der forekommer bivirkninger, kan det dog overvejes at nedsætte doseringshyppigheden. Det bør bemærkes, at den lange halveringstid muligvis kan blive yderligere forlænget i tilfælde af enzymhæmning, og det kan vare over 6 måneder med samtidig behandling, før der opnås en ny steady state.

Administration af 12 g cholestyramin én time efter en enkeltdosis dutasterid på 5 mg påvirkede ikke dutasterids farmakokinetik.

*Dutasterids virkning på andre lægemidlers farmakokinetik*

I et mindre 2-ugers studie (n=24) hos raske mænd havde dutasterid (0,5 mg dagligt) ingen virkning på farmakokinetikken af tamsulosin eller terazosin. Der var heller ingen tegn på farmakodynamisk interaktion i dette studie.

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

*Tamsulosin*

Samtidig administration af tamsulosinhydrochlorid og lægemidler, der kan nedsætte blodtrykket, herunder anæstetika, PDE5-hæmmere og andre α1-adrenoreceptorantagonister, kan muligvis medføre en øget hypotensiv virkning. Dutasterid/tamsulosin bør ikke anvendes sammen med andre α1-adrenoreceptorantagonister.

Samtidig administration af tamsulosinhydrochlorid og ketoconazol (en stærk CYP3A4-hæmmer) resulterede i en øgning af Cmax og AUC for tamsulosinhydrochlorid med en faktor på henholdsvis 2,2 og 2,8. Samtidig administration af tamsulosinhydrochlorid og paroxetin (en stærk CYP2D6-hæmmer) resulterede i en øgning af Cmax og AUC for tamsulosinhydrochlorid med en faktor på henholdsvis 1,3 og 1,6. En tilsvarende øgning i eksponeringen forventes hos patienter med langsom CYP2D6-omdannelse sammenlignet med hurtige omdannere ved samtidig administration af en stærk CYP3A4-hæmmer. Effekten af samtidig administration af både CYP3A4- og CYP2D6-hæmmere sammen med tamsulosinhydrochlorid er ikke blevet evalueret klinisk, men der er mulighed for signifikant øgning af eksponeringen for tamsulosin (se pkt. 4.4).

Samtidig administration af tamsulosinhydrochlorid (0,4 mg) og cimetidin (400 mg hver 6. time i 6 dage) resulterede i et fald i clearance (26 %) og en stigning i AUC-værdien (44 %) for tamsulosinhydrochlorid. Der skal udvises forsigtighed, når dutasterid/tamsulosin anvendes sammen med cimetidin.

Der er ikke udført konklusive interaktionsstudier med tamsulosinhydrochlorid og warfarin. Resultaterne af begrænsede *in vitro-* og *in vivo*-studier er ikke entydige. Diclofenac og warfarin kan dog muligvis øge tamsulosins eliminationshastighed. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af warfarin og tamsulosinhydrochlorid.

Der er ikke observeret interaktioner ved samtidig administration af tamsulosinhydrochlorid og enten atenolol, enalapril, nifedipin eller theophyllin. Samtidig administration af furosemid medfører et fald i plasmaniveauet af tamsulosin, men da niveauet forbliver inden for normalområdet, er der ikke behov for dosisjustering.

Hverken diazepam eller propranolol, trichlormethiazid, chlormadinon, amitriptylin, diclofenac, glibenclamid eller simvastatin ændrer den frie fraktion af tamsulosin *in vitro* i humant plasma. Tamsulosin ændrer heller ikke den frie fraktion af diazepam, propranolol, trichlormethiazid eller chlormadinon.

**4.6 Graviditet og amning**

Dutasterid/Tamsulosinhydrochlorid "Betapharm" er kontraindiceret hos kvinder. Der er ikke foretaget studier af dutasterid/tamsulosins virkning på graviditet, amning og fertilitet. Informationerne nedenfor afspejler de foreliggende oplysninger fra studier med de enkelte aktive stoffer (se pkt. 5.3).

Graviditet

Dutasterid hæmmer, ligesom 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. Det vides ikke, om det kan påvirke et drengefoster 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 patienten bruger kondom, hvis hans partner er eller kan blive gravid.

Der er ikke set evidens for fosterskader ved administration af tamsulosinhydrochlorid til drægtige hunrotter og kaniner.

For oplysninger om prækliniske data, se pkt. 5.3.

Amning

Det er ukendt, om dutasterid eller tamsulosin udskilles i human mælk.

Fertilitet

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

Tamsulosinhydrochlorids påvirkning af spermatozoantallet og spermafunktionen er ikke blevet vurderet.

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

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af dutasterid/tamsulosins virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal dog oplyses om, at der ved anvendelse af Dutasterid/Tamsulosinhydrochlorid "Betapharm" kan forekomme symptomer, som er relateret til ortostatisk hypotension, f.eks. svimmelhed.

**4.8 Bivirkninger**

Data anført her omhandler samtidig administration af dutasterid og tamsulosin i analysen efter 4 år i CombAT-studiet (Combination of Avodart and Tamsulosin), hvor der blev foretaget en sammenligning af 0,5 mg dutasterid og 0,4 mg tamsulosin én gang dagligt i 4 år som kombinationsbehandling eller som monoterapi. Der er påvist bioækvivalens mellem dutasterid/tamsulosin og samtidig administration af dutasterid og tamsulosin (se pkt. 5.2). Der er også anført oplysninger om bivirkningsprofilen for de enkelte aktive stoffer (dutasterid og tamsulosin). Bemærk, at ikke alle bivirkninger, der er indberettet med de enkelte aktive stoffer, også er indberettet med dutasterid/tamsulosin, men de er inkluderet her som information til den ordinerende læge.

Data fra det 4-årige CombAT-studie har vist, at forekomsten af bivirkninger, der efter investigators vurdering var lægemiddelrelaterede, i løbet af det første, andet, tredje og fjerde år af behandlingen var henholdsvis 22 %, 6 %, 4 % og 2 % ved kombinationsbehandling med dutasterid + tamsulosin, 15 %, 6 %, 3 % og 2 % ved monoterapi med dutasterid og 13 %, 5 %, 2 % og 2 % ved monoterapi med tamsulosin. Den øgede forekomst af bivirkninger i gruppen med kombinationsbehandling i det første år af behandlingen skyldtes en større forekomst af reproduktionsforstyrrelser, især ejakulationsforstyrrelser, i denne gruppe.

Investigator-vurderede, lægemiddelrelaterede bivirkninger er rapporteret med en hyppighed på ≥ 1 % i det første år af behandlingen i CombAT-studiet, kliniske studier af BPH-monoterapi og REDUCE-studiet, er vist i nedenstående tabel.

Nedenstående bivirkninger for tamsulosin er desuden baseret på offentligt tilgængelige oplysninger. Bivirkningernes hyppighed kan være højere ved anvendelse af kombinationsbehandling

Hyppigheder af bivirkninger set i kliniske studier:

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). Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkninger** | **Dutasterid+ tamsulosina** | **Dutasterid** | **Tamsulosinc** |
| Nervesystemet | Synkope | - | - | Sjælden |
| Svimmelhed | Almindelig | - | Almindelig |
| Hovedpine | - | - | Ikke almindelig |
| Hjerte | Hjerteinsufficiens (samlet betegnelse[[1]](#footnote-1)) | Ikke almindelig | Ikke almindeligd | - |
| Palpitationer | - | - | Ikke almindelig |
| Vaskulære sygdomme | Ortostatisk hypotension | - | - | Ikke almindelig |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Rhinitis | - | - | Ikke almindelig |
| Mave-tarm-kanalen | Forstoppelse | - | - | Ikke almindelig |
| Diarré | - | - | Ikke almindelig |
| Kvalme | - | - | Ikke almindelig |
| Opkastning | - | - | Ikke almindelig |
| Hud og subkutane væv | Angioødem | - | - | Sjælden |
| Stevens-Johnsons syndrom | - | - | Meget sjælden |
| Urticaria | - | - | Ikke almindelig |
| Udslæt | - | - | Ikke almindelig |
| Pruritus | - | - | Ikke almindelig |
| Det reproduktive system og mammae | Priapisme | - | - | Meget sjælden |
| Impotens3 | Almindelig | Almindeligb | - |
| Ændret (nedsat) libido3 | Almindelig | Almindeligb | - |
| Ejakulationsforstyrrelser3 ^ | Almindelig | Almindeligb | Almindelig |
| Brystsygdomme[[2]](#footnote-2) | Almindelig | Almindeligb | - |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Asteni | - | - | Ikke almindelig |

1. Dutasterid + tamsulosin: Fra CombAT-studiet – hyppigheder for disse bivirkninger falder med behandlingens varighed, fra år 1 til år 4.
2. Dutasterid: Fra kliniske studier af BPH-monoterapi.
3. Tamsulosin: Fra ’EU Core Safety Profile’ for tamsulosin.
4. REDUCE-studiet (se pkt.  5.1).

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

2. Herunder ømhed af bryst og gynækomasti.

3. Disse seksuelle bivirkninger er associeret med behandling med dutasterid (herunder 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.

ANDRE DATA

REDUCE-studiet viste en højere forekomst af Gleason 8–10-prostatacancer hos de mænd, der blev behandlet med dutasterid, end hos de mænd, der fik 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 i kliniske studier og ved anvendelse efter markedsføring: Brystcancer hos mænd (se pkt. 4.4).

Data efter markedsføring

Bivirkningerne stammer fra spontane globale indberetninger efter markedsføringen, og den faktiske hyppighed kendes derfor ikke.

Dutasterid

*Immunsystemet*

Ikke kendt: Allergiske reaktioner, herunder udslæt, pruritus, urticaria, lokaliseret ødem og angioødem.

*Psykiske forstyrrelser*

Ikke kendt: Depression

*Hud og subkutane væv*

Ikke almindelig: Alopeci (primært tab af kropsbehåring), hypertrikose.

*Det reproduktive system og mammae*

Ikke kendt: Testikelsmerter og -hævelse

Tamsulosin

Under overvågning efter markedsføring er indberetninger om IFIS (Intraoperative Floppy Iris Syndrome), som er en variant af lille pupil-syndrom, under kataraktkirurgi blevet forbundet med behandling med α1-adrenoreceptorantagonister, herunder tamsulosin (se pkt. 4.4).

Atrieflimmer, arytmi, takykardi, dyspnø, epistaxis, sløret syn, synsnedsættelse, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitis, ejakulationsforstyrrelser, retrograd ejakulation, ejakulationssvigt samt tør mund, er desuden rapporteret i forbindelse med anvendelse af tamsulosin. Hyppigheden af disse bivirkninger og tamsulosins rolle i forbindelse med disse kan ikke bestemmes med sikkerhed.

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

**4.9 Overdosering**

Der foreligger ingen oplysninger om overdosering af dutasterid/tamsulosin. Informationerne nedenfor afspejler de foreliggende oplysninger om de enkelte aktive stoffer.

*Dutasterid*

I studier med frivillige er dutasterid givet i enkeltdoser på op til 40 mg dagligt (80 gange den terapeutiske dosis) i 7 dage uden væsentlige sikkerhedsmæssige problemer. I kliniske studier har patienter fået doser på 5 mg daglig i 6 måneder, uden at der er set andre bivirkninger end dem, der er set ved brug af 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.

*Tamsulosin*

Der er rapporteret akut overdosering med 5 mg tamsulosinhydrochlorid. Der blev observeret akut hypotension (systolisk blodtryk på 70 mmHg), opkastning og diarré, som blev behandlet med væskesubstitution, og patienten kunne udskrives samme dag. I tilfælde af akut hypotension efter overdosering skal der ydes understøttende kardiovaskulær behandling. Blodtrykket og hjertefrekvensen kan normaliseres ved at lægge patienten ned. Hvis det ikke hjælper, kan der anvendes volumenekspanderende midler og eventuelt vasopressorer, hvis det er nødvendigt. Nyrefunktionen skal monitoreres, og der skal anvendes generelle støtteforanstaltninger. Dialyse har sandsynligvis ingen effekt, da tamsulosin i meget høj grad er bundet til plasmaproteiner.

Emese eller lignende tiltag kan anvendes for at hæmme absorptionen. Ved overdosering med store mængder kan der foretages ventrikeltømning, og der kan administreres aktivt kul og et osmotisk laksantium, f.eks. natriumsulfat.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: G 04 CA 52. Urologica, α-adrenoreceptorantagonister.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Dutasterid/tamsulosin er en kombination af to lægemidler: dutasterid, som er en dobbelt 5-α-reduktasehæmmer (5-ARI), og tamsulosinhydrochlorid, som er en antagonist af α1a- og α1d-adrenoreceptoren. Disse lægemidlers virkningsmekanismer supplerer hinanden, hvilket fører til hurtig symptomlindring og forbedring af urinflowet samt reduktion af risikoen for akut urinretention (AUR) og behovet for BPH-relateret kirurgi.

Dutasterid hæmmer både type 1 og type 2 af isoenzymet 5-α-reduktase, som omdanner testosteron til dihydrotestosteron (DHT). DHT er det androgen, der primært er ansvarligt for prostatavækst og udvikling af BPH. Tamsulosin hæmmer α1a- og α1d-adrenerge receptorer i den glatte muskulatur i prostata og i blærehalsen. Omtrent 75 % af α1-receptorerne i prostata er af α1a-undertypen.

*Samtidig administration af dutasterid og tamsulosin*

Informationerne nedenfor afspejler de foreliggende oplysninger om samtidig administration af dutasterid og tamsulosin.

Dutasterid 0,5 mg dagligt (n=1.623), tamsulosin 0,4 mg dagligt (n=1.611) eller samtidig administration 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 4-årigt, multinationalt, randomiseret, dobbeltblindet multicenterstudie med parallelgrupper. Ca. 53 % af forsøgspersonerne var tidligere behandlet med 5-α-reduktasehæmmere eller α1-adrenoceptorantagonister. 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 maksimal hastighed af urinflow d (Qmax) og prostatavolumen. Med kombinationen blev der opnået signifikans på IPPS fra måned 3 sammenlignet med dutasterid og fra måned 9 sammenlignet med tamsulosin. Med kombinationen blev der opnået signifikans fra måned 6, hvad angik Qmax, sammenlignet med både dutasterid og tamsulosin.

Kombinationen af dutasterid og tamsulosin giver en større forbedring af symptomerne end hvert af de to aktive stoffer givet alene. Efter 2 års behandling sås der ved kombinationsbehandling en statistisk signifikant, justeret, gennemsnitlig forbedring af symptomscorerne i forhold til baseline på -6,2 enheder.

Den justerede, gennemsnitlige forbedring af flowhastigheden i forhold til baseline var 2,4 ml/s for kombinationsbehandling, 1,9 ml/s for dutasterid og 0,9 ml/s for tamsulosin. Den justerede, gennemsnitlige forbedring i BPH Impact Index (BII) i forhold til baseline var -2,1 enheder for kombinationsbehandling, -1,7 enheder for dutasterid og -1,5 enheder for tamsulosin. Disse forbedringer af flowhastigheden og BII var statistisk signifikante for kombinationsbehandlingen i forhold til begge typer af monoterapi.

Reduktionen i total prostatavolumen og transitionszonevolumen efter 2 års behandling var statistisk signifikant for kombinationsbehandlingen sammenlignet med tamsulosin som monoterapi.

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 som monoterapi. Forekomsten 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 som 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 ved år 4 var 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 i International Prostate Symptom Score (IPSS), maksimal hastighed af urinflow (Qmax) og prostatavolumen. IPSS er et evalueringsskema med 8 spørgsmål, der er baseret på AUA-SI med et tillægsspørgsmål om livskvalitet. 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] -3,8a |
| 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 i % ift. baseline) | [54,7] -27,3 | [54,6] -28,0 | [55,8] +4,6a |
| Prostatavolumen, transtionszone (ml)# | [Baseline]  Måned 48 (ændring i % 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 helbreds-  status) (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 på udvalgte centre (13 % af de randomiserede patienter).

1. Kombinationsbehandlingen opnåede signifikans (p<0,001) ift. tamsulosin ved måned 48.
2. Kombinationsbehandlingen opnåede signifikans (p<0,001) ift. dutasterid ved måned 48.

Dutasterid

I tre primære effektstudier (2-årige, multinationale, placebokontrollerede, dobbeltblindede multicenterstudier) blev dutasterid 0,5 mg dagligt 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. Studierne blev så fortsat med en forlængelse til 4 år med ublindet behandling, hvor alle de patienter, der stadig var i studiet, fik dutasterid i samme dosis på 0,5 mg. 37 % af de patienter, der oprindeligt blev randomiseret til placebo, og 40 % af de dutasterid-randomiserede patienter forblev i studiet i alle 4 år. De fleste (71 %) af de 2.340 patienter i den ublindede forlængelse gennemførte de 2 års supplerende ublindede behandling.

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

AUA-SI er et spørgeskema med syv spørgsmål om BPH-relaterede symptomer. Det højeste opnåelige pointtal er 35. Ved baseline var den gennemsnitlige score ca. 17 point. Efter behandling i seks måneder, 1 år og 2 år havde placebogruppen en gennemsnitlig forbedring på henholdsvis 2,5, 2,5 og 2,3 point. Dutasteridgruppen blev forbedret med henholdsvis 3,2, 3,8 og 4,5 point. Forskellene mellem grupperne var statistisk signifikante. Forbedringen i AUA-SI fra de 2 første år med dobbeltblindet behandling blev opretholdt i de efterfølgende 2-årige ublindede forlængelsesstudier.

*Qmax (maksimalt urinflow)*

Gennemsnitlig Qmax ved baseline var cirka 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 måned 1 til måned 24. Den stigning, der blev set i maksimal hastighed af urinflow i de første 2 år med dobbeltblindet behandling, blev opretholdt i de efterfølgende 2-årige ublindede forlængelsesstudier.

*Akut urinretention og operation*

Efter 2 års behandling var forekomsten af AUR 4,2 % i placebogruppen mod 1,8 % i dutasteridgruppen (risikoreduktion på 57 %). 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.

Forekomsten af BPH-relateret operation efter 2 år var 4,1 % i placebogruppen og 2,2 % i dutasteridgruppen (risikoreduktion på 48 %). 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-studierne, men 5-α-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 thyroxinværdier var stabile under behandling med dutasterid, men TSH-værdierne var lettere forhøjet (0,4 μIE/ml) i forhold til placeboværdierne ved slutningen af den 1-årige behandling. Ændringerne i TSH-værdierne blev imidlertid ikke betragtet som klinisk signifikante, eftersom TSH-værdierne varierede, og de gennemsnitlige TSH-intervaller (1,4-1,9 μIE/ml) forblev inden for normalværdierne (0,5-5/6 μIE/ml), og de frie thyroxinværdier forblev stabile inden for normalværdierne og var ensartede for både placebo- og dutasteridbehandling. Der har ikke i nogen af de kliniske studier været tegn på, at thyreoideafunktionen blev påvirket negativt af dutasterid.

*Neoplasi i brystet*

I de 2-årige kliniske studier af dutasterid, som svarede til 3.374 patientårs eksponering for dutasterid, og på tidspunktet for registrering i den 2-årige forlængelse med åben behandling var der rapporteret to tilfælde af brystcancer hos mænd, der fik dutasterid, og ét tilfælde hos en patient på placebo. I de 4-årige kliniske studier CombAT og REDUCE, svarende til 17.489 patientårs eksponering for dutasterid og 5027 patientårs eksponering for kombineret dutasterid og tamsulosin, blev der ikke rapporteret nogen tilfælde af brystcancer i nogen af behandlingsgrupperne.

To epidemiologiske case-kontrol-studier, det ene gennemført via en amerikansk (n=339 brystcancertilfælde og n=6.780 kontroller) og det andet via en britisk (n=398 brystcancertilfælde og n=3.930 kontroller) sundhedsdatabase, viste ingen stigning i risikoen for at udvikle brystcancer hos mænd ved anvendelse af 5-ARI’er (se pkt. 4.4).

Resultaterne fra det første studie viste ingen 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 anvendelse af 5-ARI’er sammenlignet med ikke-anvendelse 1,08: 95 % CI 0,62; 1,87).

Der er ikke fastslået nogen årsagssammenhæng mellem forekomsten af brystcancer hos mænd og længere tids anvendelse af dutasterid.

*Påvirkning af den mandlige fertilitet*

Virkningen af dutasterid 0,5 mg dagligt på sædkvaliteten blev evalueret hos raske frivillige i alderen 18-52 år (n=27 dutasterid, n=23 placebo) i 52 uger med behandling og 24 uger med opfølgning. Efter 52 uger var den gennemsnitlige procentvise reduktion i forhold til baselineværdierne i spermatozoantal, sædvolumen og spermatozomotilitet hhv. 23 %, 26 % og 18 % i dutasteridgruppen efter justering for ændringer i forhold til baseline i placebogruppen. Spermatozokoncentrationen og -morfologien blev ikke påvirket. Efter 24 ugers opfølgning var den gennemsnitlige procentvise ændring i totalt spermatozoantal stadig 23 % under baseline. De gennemsnitlige værdier for alle parametre forblev konstant 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 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.

*Kardiovaskulære bivirkninger*

I et 4-årigt BPH-studie med 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 af monoterapigrupperne: 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 50-75 år (REDUCE-studiet) med tidligere negativ biopsi for prostatacancer og baseline-PSA 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 over 60 år, var der en højere forekomst af den samlede betegnelse hjerteinsufficiens hos de forsøgspersoner, som fik dutasterid 0,5 mg én gang dagligt (30/4.105; 0,7 %), sammenlignet med de 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 de forsøgspersoner, der fik dutasterid sammen med en α1-adrenoreceptorantagonist (12/1.152; 1,0 %), sammenlignet med de forsøgspersoner, der fik dutasterid uden en α1-adrenoreceptorantagonist (18/2.953; 0,6 %), placebo og en α1-adrenoreceptorantagonist (1/1.399, < 0,1 %) eller placebo uden en α1-adrenoreceptorantagonist (15/2.727; 0,6 %).

I en meta-analyse af 12 randomiserede, placebo- eller komparator-kontrollerede kliniske studier (n=18.802), som evaluerede risikoen for at udvikle kardiovaskulære bivirkninger ved anvendelse af dutasterid (ved sammenligning med kontroller), blev der ikke fundet nogen 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 baseline-PSA 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 over 60 år forelå der tilgængelige data fra nålebiopsier (primært påkrævet ud fra studieprotokollen) fra 6.706 forsøgspersoner til bestemmelse af Gleason-score. 1.517 forsøgspersoner i studiet blev diagnosticeret med prostatacancer. Størstedelen af de biopsi-påviste tilfælde af prostatacancer 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 foreligger ingen data vedrørende virkningen af dutasterid efter 4 år hos mænd med risiko for prostatacancer. Procentdelen af forsøgspersoner, der blev diagnosticeret med Gleason 8–10-cancer, var konsistent på tværs af studieperioderne (år 1-2 og år 3-4) i dutasteridgruppen (0,5 % i hver periode), mens procentdelen af forsøgspersoner, der blev 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 det ekstra 2-årige opfølgningsstudie i REDUCE-studiet blev der ikke identificeret nogen nye tilfælde af Gleason 8–10-prostatacancer.

I et 4-årigt BHP-studie (CombAT), hvor der ifølge protokollen ikke var nogen 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=11; 0,7 %), for tamsulosin (n=5; 0,3 %) og for kombinationsbehandling (n=5; 0,3 %).

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 anvendelsen af 5-α-reduktasehæmmere ikke er forbundet med forekomsten af højmalign prostatacancer, og heller ikke med prostatacancer eller samlet dødelighed.

Sammenhængen mellem dutasterid og højmalign prostatacancer er ikke klarlagt.

*Påvirkning af den seksuelle funktion*

Effekten af dutasterid/tamsulosin på den seksuelle funktion blev vurderet i et dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie hos seksuelt aktive mænd med BPH (n=243 dutasterid/tamsulosin, 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 primært relateret til en forværring på ejakulationsområdet og det overordnede tilfredshedsområde frem for erektionsområdet. Disse virkninger påvirkede ikke studiedeltagernes opfattelse af dutasterid/tamsulosin, 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 forsvandt inden for 6 måneder efter behandlingen.

Dutasterid/tamsulosin-kombination 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

Tamsulosin

Tamsulosin øger den maksimale urinflowhastighed. Det afhjælper obstruktion ved at relaksere den glatte muskulatur i prostata og urethra, hvorved vandladningssymptomerne lindres. Det forbedrer også reservoirsymptomer, hvor en ustabil blære spiller en vigtig rolle. Disse virkninger på reservoir- og vandladningssymptomerne opretholdes ved langvarig behandling. Behovet for operation eller kateterisering udsættes signifikant

α-1-adrenoreceptorantagonister kan sænke blodtrykket ved at nedsætte den perifere modstand. Der er ikke observeret klinisk signifikante blodtryksfald i studier med tamsulosin.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Der er påvist bioækvivalens mellem dutasterid/tamsulosin og samtidig dosering af dutasterid og tamsulosin i separate kapsler.

Der er udført studier med enkeltdoser til undersøgelse af bioækvivalensen i både fastende og ikke-fastende tilstand. Der blev observeret en reduktion af Cmax af tamsulosin-komponenten i dutasterid/tamsulosin på 30 % i ikke-fastende tilstand sammenlignet med fastende tilstand. Mad havde ingen effekt på tamsulosins AUC.

Absorption

*Dutasterid*

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

*Tamsulosin*

Tamsulosin absorberes fra tarmen og er næsten fuldstændigt biotilgængeligt. Både absorptionshastigheden og -graden reduceres, når tamsulosin tages inden for 30 minutter efter et måltid. Hvis patienten altid tager Dutasterid/Tamsulosinhydrochlorid "Betapharm" efter samme måltid, opnås der en mere jævn absorption. Plasmaeksponeringen for tamsulosin er dosisafhængig

Efter administration af en enkeltdosis tamsulosin i ikke-fastende tilstand opnås den maksimale plasmakoncentration efter ca. 6 timer, og ved steady state, som opnås efter 5 dages gentagen administration, er den gennemsnitlige Cmax ca. to tredjedele højere end den, der opnås efter en enkelt dosis. Dette er observeret hos ældre patienter, men resultatet forventes at være det samme hos yngre patienter.

Fordeling

*Dutasterid*

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 dagligt. Gennemsnitligt 11,5 % af dutasterid udskilles fra serum til sæd.

*Tamsulosin*

Hos mennesker binder ca. 99 % af tamsulosin sig til plasmaproteiner. Fordelingsvoluminet er lavt (ca. 0,2 l/kg).

Biotransformation

*Dutasterid*

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 dagligt indtil steady state bliver 1,0-15,4 % (gennemsnitligt 5,4 %) af dosis udskilt uomdannet gennem fæces. Resten udskilles i fæces som 4 større metabolitter, der udgør henholdsvis 39 %, 21 %, 7 % og 7 % lægemiddelbeslægtet materiale, og 6 mindre metabolitter (mindre end 5 % hver). Der er kun fundet spormængder af uomdannet dutasterid (mindre end 0,1 % af dosis) i human urin.

*Tamsulosin*

Der sker ingen enantiomerisk biokonversion fra tamsulosinhydrochlorid [R(-)-isomer] til S(+)-isomeren hos mennesker. Tamsulosinhydrochlorid metaboliseres i udstrakt grad af cytokrom P450-enzymerne i leveren, og under 10 % af dosis udskilles uomdannet i urinen. Metabolitternes farmakokinetiske profil hos mennesker er imidlertid ikke fastlagt. *In vitro*-resultater viser, at CYP3A4 og CYP2D6 er involveret i metaboliseringen af tamsulosin, og andre CYP-isoenzymer er også involveret i begrænset omfang. Hæmning af lægemiddel-metaboliserende enzymer i leveren kan føre til øget eksponering for tamsulosin (se pkt. 4.4 og 4.5). Tamsulosinhydrochlorids metabolitter konjugeres i udtalt grad til glucuronid eller sulfat, inden de udskilles via nyrerne.

Elimination

*Dutasterid*

Eliminationen 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 (under 3 ng/ml) udskilles dutasterid hurtigt, både via den koncentrationsafhængige og -uafhængige vej. Ved administration af enkeltdoser på 5 mg eller derunder sås der en hurtig clearance og en kort halveringstid på 3-9 dage.

Ved terapeutiske koncentrationer efter gentagne doser på 0,5 mg dagligt dominerer den langsommere lineære eliminationsvej, og halveringstiden er ca. 3-5 uger.

*Tamsulosin*

Tamsulosin og dets metabolitter udskilles primært i urinen, og ca. 9 % af en dosis kan genfindes i form af uomdannet aktivt stof.

Efter intravenøs eller oral administration af en lægemiddelform med hurtig udløsning varierer eliminationshalveringstiden for tamsulosin i plasma fra 5 til 7 timer. Eftersom farmakokinetikken ved administration af tamsulosin i kapsler med modificeret udløsning afhænger af absorptionshastigheden, er den tilsyneladende eliminationshalveringstid for tamsulosin ca. 10 timer i ikke-fastende tilstand og ca. 13 timer ved steady state.

Ældre

*Dutasterid*

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 eksponeringen for dutasterid, men halveringstiden var kortere hos mænd under 50 år. Der var ingen statistisk signifikant forskel i halveringstiden for aldersgruppen 50-69-år og aldersgruppen over 70 år.

*Tamsulosin*

En sammenligning af den samlede eksponering for tamsulosinhydrochlorid (AUC) og tamsulosinhydrochlorids halveringstid i flere studier indikerer, at den farmakokinetiske fordeling af tamsulosinhydrochlorid kan tage lidt længere tid hos ældre mænd sammenlignet med raske frivillige unge mænd. Den endogene clearance er ikke afhængig af tamsulosinhydrochlorids binding til AAG, men falder med alderen, hvilket betyder, at personer mellem 55 og 75 år har en samlet eksponering (AUC), der er 40 % højere end hos personer mellem 20 og 32 år.

Nedsat nyrefunktion

*Dutasterid*

Dutasterids farmakokinetik ved nedsat nyrefunktion er ikke undersøgt. Under 0,1 % af koncentrationen ved steady state efter 0,5 mg dutasterid er fundet i urinen, hvilket tyder på, at der ikke bør forventes klinisk signifikant forøget plasmakoncentrationen af dutasterid hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

*Tamsulosin*

Tamsulosinhydrochlorids farmakokinetik er blevet sammenlignet hos 6 forsøgspersoner med mildt til moderat (30 ≤ CLcr < 70 ml/min/1,73 m2) eller moderat til svært (10 ≤ CLcr < 30 ml/min/1,73 m2) nedsat nyrefunktion og 6 forsøgspersoner med normal nyrefunktion (CLcr > 90 ml/min/1,73 m2). Selvom der blev observeret en ændring i den samlede plasmakoncentration af tamsulosinhydrochlorid som følge af en ændret binding til AAG, forblev den ubundne (aktive) koncentration og den endogene clearance relativt konstante. Det er derfor ikke nødvendigt at ændre dosis af tamsulosinhydrochlorid i kapselform hos patienter med nedsat nyrefunktion. Dog er patienter med nyresygdom i slutstadiet (CLcr < 10 ml/min/1,73 m2) ikke blevet undersøgt.

Nedsat leverfunktion

*Dutasterid*

Dutasterids farmakokinetik ved nedsat leverfunktion er ikke undersøgt (se pkt. 4.3). Plasmaniveauet og halveringstiden forventes at være forøget hos disse patienter, da dutasterid hovedsageligt elimineres via metabolisme (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

*Tamsulosin*

Tamsulosinhydrochlorids farmakokinetik er blevet sammenlignet hos 8 forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A og B) og 8 forsøgspersoner med normal leverfunktion. Selvom der blev observeret en ændring i den samlede plasmakoncentration af tamsulosinhydrochlorid som følge af en ændret binding til AAG, blev den ubundne (aktive) koncentration ikke ændret signifikant, og der blev kun set en beskeden (32 %) ændring i den endogene clearance af ubundet tamsulosinhydrochlorid. Det er derfor ikke nødvendigt at ændre dosis af tamsulosinhydrochlorid hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Tamsulosinhydrochlorid er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke udført prækliniske studier med dutasterid/tamsulosin. Der er foretaget omfattende evalueringer af dutasterid og tamsulosinhydrochlorid hver for sig i dyretoksicitetsstudier, og resultaterne stemte overens med de kendte farmakologiske virkninger af 5-α-reduktasehæmmere og α1-adrenoreceptorantagonister. Informationerne nedenfor afspejler de foreliggende oplysninger om de enkelte aktive stoffer.

*Dutasterid*

Aktuelle studier af den generelle toksicitet, genotoksiciteten og karcinogeniciteten viste ingen særlig risiko for mennesker.

Reproduktionsstudier hos hanrotter har vist nedsat vægt af prostata og sædblærer, nedsat sekretion fra sekundære kønskirtler og reduceret fertilitetsindeks (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 der blev givet dutasterid 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 blev der ikke set feminisering af hanfostre ved blodeksponeringer, der var tilstrækkeligt højere end den eksponering, der kan forventes via human sæd. Det er usandsynligt, at et drengefoster ville blive påvirket negativt som følge af dutasterid overført via sæd

*Tamsulosin*

Studier af den generelle toksicitet og genotoksiciteten viste ingen særlig risiko for mennesker ud over de risici, der er relateret til tamsulosins farmakologiske egenskaber.

I karcinogenicitetsstudier med rotter og mus forårsagede tamsulosinhydrochlorid en øget forekomst af proliferative forandringer i hundyrenes mælkekirtler. Disse fund, som sandsynligvis var medieret af hyperprolaktinæmi, og som kun forekom ved høje doser, anses ikke for at være klinisk relevante.

Høje doser af tamsulosinhydrochlorid resulterede i en reversibel forringelse af fertiliteten hos hanrotter, hvilket muligvis skyldtes ændringer i sædindholdet eller ejakulationsbesvær. Tamsulosins virkning på spermatozoantal og -funktion er ikke blevet vurderet.

Der er ikke påvist fosterskader ved administration af tamsulosinhydrochlorid til drægtige hunrotter og kaniner i doser, der er højere end den terapeutiske dosis.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Hård kapselskal:

Sort jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

Gelatine

Indhold i den bløde kapsel med dutasterid:

Propylenglycolmonocaprylat, type II

Butylhydroxytoluen (E321)

Blød kapselskal:

Gelatine

Glycerol

Titandioxid (E171)

Triglycerider (middelkædelængde)

Lecithin (kan indeholde sojaolie).

Pellets med tamsulosin:

Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1) dispersion 30 % (indeholder natriumlaurilsulfat, polysorbat 80)

Mikrokrystallinsk cellulose

Dibutylsebacat

Polysorbat 80

Kolloid silica

Calciumstearat

Sort blæk:

Shellac (E904)

Sort jernoxid (E172)

Propylenglycol (E1520)

Koncentreret ammoniakopløsning (E527)

Kaliumhydroxid (E525)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

HDPE-beholder med tørremiddel af silicagel i låg af polypropylen.

Pakningsstørrelser:

7 hårde kapsler i 35 ml-beholder

30 hårde kapsler i 100 ml-beholder

90 hårde kapsler i 250 ml-beholder

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

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

Betapharm Arzneimittel GmbH

Kobelweg 95

86156 Augsburg

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

61080

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

25. september 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

18. august 2020

1. [↑](#footnote-ref-1)
2. [↑](#footnote-ref-2)