

 17. juni 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dutasteride "Krka", bløde kapsler**

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

30142

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dutasteride "Krka"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver blød kapsel indeholder 0,5 mg dutasterid.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hver blød kapsel indeholder 299,46 mg propylenglycol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Bløde kapsler

Aflange, lysegule, bløde gelatinekapsler (ca. 16,5×6,5 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.

For oplysninger om behandlingseffekt og patientgrupper, der indgik i kliniske studier, se pkt. 5.1.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dutasteride "Krka" kan gives 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 Dutasteride "Krka" er en kapsel (0,5 mg) oralt en gang daglig. Kapslerne skal synkes hele og ikke tygges eller åbnes, da kontakt med kapselindholdet kan resultere i irritation af den orofaryngeale slimhinde. Kapslerne kan tages med eller uden mad. Selv om bedring kan ses tidligt i behandlingsforløbet, kan det tage op til 6 måneder, før der opnås behandlingsrespons. Dosisjustering hos ældre er ikke påkrævet.

*Nedsat nyrefunktion*

Effekten af nedsat nyrefunktion på dutasterids farmakokinetik er ikke undersøgt.

Dosisjustering anses ikke for nødvendigt hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Effekten af nedsat leverfunktion på dutasterids farmakokinetik ikke er undersøgt, så forsigtighed bør udvises ved behandling af patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). Hos patienter med svært nedsat leverfunktion er dutasterid kontraindiceret (se pkt. 4.3).

**4.3 Kontraindikationer**

 Dutasteride "Krka" er kontraindikeret:

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

Kardiovaskulære bivirkninger

I to 4-årige kliniske studier var forekomsten af hjerteinsufficiens (en samlet betegnelse for forskellige indberettede hændelser, 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).

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

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

Koncentrationen af prostata-specifikt antigen (PSA) i serum er en vigtig komponent ved påvisningen 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 high grade 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 målt under behandlingen.

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

Der opnås samme totale 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 hos mænd i behandling med dutasterid, er justering af værdien ikke nødvendig.

Prostatacancer og high grade 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 regelmæssigt undersøges for prostatacancer (se pkt. 5.1).

Utætte kapsler

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

Nedsat leverfunktion

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

Neoplasi i brystet

Brystcancer er i sjældne tilfælde blevet rapporteret hos mænd, der fik dutasterid under 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 brystvorten.

Hjælpestof

Dette lægemiddel indeholder 299,46 mg propylenglycol i hver blød kapsel.

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

For oplysninger om nedsatte PSA-værdier under behandling med dutasterid og vejledning om påvisning af prostatacancer, se pkt. 4.4.

Andre lægemidlers effekt på dutasterids farmakokinetik

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

Dutasterid elimineres hovedsageligt via metabolisme. *In vitro*-studier viser, at metabolismen katalyseres af CYP3A4 og CYP3A5. Der er ikke foretaget formelle interaktionsstudier med potente CYP3A4-hæmmere. Dog viste et farmakokinetisk studie med et lille antal 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 af dutasterid kan øges ved langtidskombination af dutasterid 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 reducere doseringshyppigheden. Det bør bemærkes, at ved enzymhæmning kan den lange halveringstid muligvis blive yderligere forlænget, og det kan vare mere end 6 måneder med samtidig behandling, før en ny steady-state opnås.

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

Dutasterids effekt på andre lægemidlers farmakokinetik

Dutasterid har ingen effekt på farmakokinetikken for warfarin eller digoxin. Dette indikerer, at dutasterid ikke hæmmer/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) med raske mænd havde dutasterid (0,5 mg daglig) ingen virkning på farmakokinetikken for tamsulosin eller terazosin. Der var heller ingen tegn på farmakodynamisk interaktion i dette studie.

**4.6 Graviditet og amning**

Dutasteride "Krka" er kontraindiceret til kvinder.

Graviditet

Som det er tilfældet med andre 5-α-reduktasehæmmere, hæmmer dutasterid 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 0,5 mg dutasterid daglig. Det vides ikke, hvorvidt et drengefoster skulle påvirkes negativt, hvis moderen har været i kontakt med sæd fra en person i behandling med dutasterid (risikoen er størst i de første 16 uger af graviditeten).

Som det gælder for alle 5-α-reduktasehæmmere, anbefales det at patienten bruger kondom for at undgå at eksponere sin partner for sæd, hvis patientens partner er eller kan blive gravid.

For information om prækliniske data, se pkt. 5.3.

Amning

Det vides ikke, om dutasterid udskilles i modermælk.

Fertilitet

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

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

Ikke mærkning.

På baggrund af dutasterids farmakodynamiske egenskaber forventes det ikke, at behandling med dutasterid påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Dutasterid monoterapi

Ca. 19 % af de 2.167 patienter, som fik dutasterid i de 2-årige placebokontrollerede kliniske fase III-studier, 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 open-label extension-studier.

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

*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=2.167)** | **Hyppighed i løbet af det andet år af behandlingen (n=1.744)** |
| Det reproduktive system og mammae | Impotens\* | 6,0 % | 1,7 % |
| Ændret (nedsat) libido\* | 3,7 % | 0,6 % |
| Ejakulationsforstyrrelser\*^ | 1,8 % | 0,5 % |
| Brystsygdom+ | 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 | Smerter og hævelse i testikler | Ikke kendt |

\* Disse seksuelle bivirkninger er associeret med dutasteridbehandling (inklusive monoterapi og kombination med tamsulosin). Disse bivirkninger kan fortsætte efter behandlingens ophør. Dutasterids rolle i den vedvarende effekt er ukendt.

^ Inkluderer nedsat sædvolumen.

+ inkluderer brystømhed og brystforstørrelse.

Dutasterid i kombination med α-blokkeren tamsulosin

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

Følgende investigator-vurderede, lægemiddelrelaterede bivirkninger er rapporteret med en incidens på ≥ 1 % i det første år af behandlingen i CombAT-studiet. Hyppigheden af disse bivirkninger i løbet af den 4-årige behandlingsperiode vises i nedenstående tabel:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Organklasse** | **Bivirkning** | **Hyppighed i behandlingsperioden** |
| År 1 | År 2 | År 3 | År 4 |
| Kombinationa (n) | (n=1.610) | (n=1.428) | (n=1.283) | (n=1.200) |
| Dutasterid  | (n=1.623) | (n=1.464) | (n=1.325) | (n=1.200) |
| Tamsulosin  | (n=1.611) | (n=1.468) | (n=1.281) | (n=1.112) |
| Nerve­systemet | Svimmel­hed |  |  |  |  |
| Kombinationa | 1,4 % | 0,1 % | < 0,1 % | 0,2 % |
| Dutasterid | 0,7 % | 0,1 % | < 0,1 % | < 0,1 % |
| Tamsulosin | 1,3 % | 0,4 % | < 0,1 % | 0 %  |
| Hjerte | Hjerteinsufficiens (samlet betegnelseb)  |  |  |  |  |
| Kombinationa | 0,2 % | 0,4 % | 0,2 % | 0,2 % |
| Dutasterid | < 0,1 % | 0,1 % | < 0,1 % | 0 % |
| Tamsulosin | 0,1 % | < 0,1 % | 0,4 % | 0,2 % |
| Det reproduktive system og mammae | Impotensc |  |  |  |  |
| Kombinationa | 6,3 % | 1,8 %  | 0,9 % | 0,4 % |
| Dutasterid | 5,1 % | 1,6 %  | 0,6 % | 0,3 % |
| Tamsulosin | 3,3 % | 1,0 %  | 0,6 % | 1,1 %  |
| Ændret (nedsat) libidoc |  |  |  |  |
| Kombinationa | 5,3 % | 0,8 % | 0,2 % | 0 % |
| Dutasterid | 3,8 % | 1,0 % | 0,2 % | 0 % |
| Tamsulosin | 2,5 % | 0,7 % | 0,2 % | < 0,1 %  |
| Ejakulations­lidelser c^ |  |  |  |  |
| 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 %  |
| Brystsygdomd |  |  |  |  |
| 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 chok, akut venstresidig hjerteinsufficiens, højresidig hjerteinsufficiens, akut højresidig hjerteinsufficiens, ventrikel insufficiens, kardiopulmonal insufficiens, kongestiv kardiomyopati.

c Disse seksuelle bivirkninger er associeret med dutasteridbehandling (inklusive monoterapi og kombination med tamsulosin). Disse bivirkninger kan fortsætte efter behandlingens ophør. Dutasterids rolle i den vedvarende effekt er ukendt.

d Herunder ømhed af bryst og brystforstørrelse.

^ Inkluderer nedsat sædvolumen.

Andre data

REDUCE-studiet viste en højere incidens 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 effekt 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 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**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

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

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

**Dutasterid som monoterapi**

Effekt 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).

Hos patienter med BPH i behandling med 0,5 mg dutasterid daglig var den mediane reduktion i serum-DHT 94 % efter 1 år og 93 % efter 2 år, og den mediane forøgelse af serumtestosteron var 19 % efter både 1 og 2 år.

Effekt på prostatavolumen

Signifikant reduktion i prostatavolumen er set allerede en måned efter behandlingsstart, og reduktionen fortsatte frem til 24. måned (p<0,001). Dutasterid medførte en gennemsnitlig reduktion af total prostatavolumen efter 12 måneder på 23,6 % (fra 54,9 ml ved baseline til 42,1 ml) sammenlignet med en gennemsnitlig reduktion på 0,5 % (fra 54,0 ml til 53,7 ml) i placebogruppen. Signifikante reduktioner (p<0,001) forekom også i prostatas transitions­zonevolumen allerede efter 1 måned, og frem til 24. måned med en gennemsnitlig reduktion i prostatas transitionszonevolumen på 17,8 % (fra 26,8 mlved baseline til 21,4 ml) i dutasterid-gruppen sammenlignet med placebogruppen, hvor der var en gennemsnitlig stigning på 7,9 % (fra 26,8 ml til 27,5 ml) i 12. måned. Den reduktion, der blev observeret i prostatavolumen i løbet af de første 2 år af den dobbeltblindede behandling, blev opretholdt i yderligere 2 års open-label extension-studier. Reduktion af prostatastørrelsen, medfører forbedrede symptomer og nedsat risiko for AUR og BPH-relateret operation.

Klinisk virkning og sikkerhed

I tre primære effektstudier (2-årige, multicenter, multinationale, placebokontrollerede, dobbeltblindede studier) blev dutasterid 0,5 mg daglig eller placebo undersøgt 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 videreført som open-label extension-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 placebo-randomiserede patienter og 40 % af de dutasterid-randomiserede patienter forblev i studiet i alle 4 år. De fleste (71 %) af de 2.340 patienter i open-label extension-studierne gennemførte de yderligere 2 års open-label extension 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 med en maksimum score på 35. Ved baseline var den gennemsnitlige score ca. 17. Efter 6 måneder, et og to års behandling, havde placebogruppen en gennemsnitlig bedring på henholdsvis 2,5, 2,5 og 2,3 point. Dutasterid-gruppen blev forbedret med henholdsvis 3,2, 3,8 og 4,5 point. Forskellen mellem grupperne var statistisk signifikant. Forbedringen i AUA-SI fra de 2 første års dobbeltblindede behandlinger blev opretholdt i de følgende 2 års open-label extension-studier.

Qmax (maksimalt urinflow)

Den gennemsnitlige baselineværdi i studierne for Qmax var ca. 10 ml/sek. (normal Qmax ≥ 15 ml/s). Efter 1 og 2 års behandling var flowet i placebogruppen forbedret med henholdsvis 0,8 og 0,9 ml/sek. mod henholdsvis 1,7 og 2,0 ml/sek. i dutasterid-gruppen. Forskellen mellem de to grupper var statistisk signifikant fra første måned til 24. måned. Den forøgelse af Qmax, der blev observeret i de første 2 år af den dobbeltblindede behandling blev opretholdt i de følgende 2 års open-label extension-studier.

Akut urinretention og kirurgisk indgreb

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

Incidensen af BPH-relateret operation efter 2 år var 4,1 % i placebogruppen og 2,2 % i dutasterid-gruppen (48 % risikoreduktion). Forskellen er statistisk signifikant og betyder, at der skal behandles 51 patienter (95 % konfidensinterval 33-109) i 2 år for at undgå en operation.

Hårvækst

Effekten af dutasterid på hårvækst blev ikke formelt vurderet i fase III-programmet, men 5-α-reduktasehæmmere kan reducere hårtab og kan øge hårvækst hos personer med hårtab, der skyldes reduktion i de mandlige kønshormoner (alopeci androgenica).

Thyroideafunktion

Thyroideafunktionen blev vurderet i et 1-årigt studie med raske mænd. Frie thyroxin-niveauer var stabile under behandling med dutasterid, men TSH-værdierne var lettere forhøjet (0,4 MCIU/ml) sammenlignet med placebo ved slutningen af behandlingen. Selv om TSH-niveauerne var varierende, forblev de mediane TSH-intervaller (1,4‑1,9 MCIU/ml) inden for normalværdierne (0,5-5/6 MCIU/ml), de frie thyroxin-niveauer forblev stabile inden for normalværdierne, og det var gældende for både placebo- og dutasterid-behandlingsgrupperne, at ændringerne i TSH-værdierne ikke blev betragtet som klinisk signifikante. I alle de kliniske studier har der ikke været evidens på, at thyroideafunktionen blev påvirket negativt af dutasterid.

Neoplasi i brystet

I de 2-årige kliniske studier, som fremskaffede 3.374 patientårs eksponering for dutasterid, og på registreringstidspunktet, i det 2-årige open-label extension-studie, blev der rapporteret to tilfælde af brystcancer hos patienter, der fik dutasterid og ét tilfælde hos en patient som fik placebo. Under de 4-årige kliniske studier CombAT og REDUCE, som leverede 17.489 patientårs eksponering for dutasterid og 5.027 patientårs eksponering over for kombinationen af dutasterid og tamsulosin, blev der ikke rapporteret tilfælde af brystcancer i nogen 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 % konfidensinterval 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 % konfidensinterval 0,62, 1,87).

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

Påvirkning af den mandlige fertilitet

Effekterne af 0,5 mg dutasterid daglig på sædegenskaber blev evalueret hos raske frivillige i alderen 18-52 år (n=27 dutasterid, n=23 placebo) gennem 52 ugers behandling og 24 ugers opfølgning. Efter 52 uger var den gennemsnitlige, procentvise reduktion fra baseline for det totale spermtal, sædvolumen og motiliteten henholdsvis 23 %, 26 % og 18 % i dutasterid-gruppen, efter justering for ændringer fra baseline i placebogruppen. Spermkoncentrationen og spermmorfologien var upåvirket. Efter 24 ugers opfølgning var den gennemsnitlige ændring i det totale spermtal stadig 23 % under baseline. De gennemsnitlige værdier for alle parametre til alle tidspunkter forblev inden for normalområdet, og mødte ikke det prædefinerede kriterium for en klinisk signifikant ændring (30 %). Efter 52 uger var der to personer i dutasterid-gruppen med et reduceret spermtal, som var nedsat med mere end 90 % i forhold til baseline, med delvis bedring efter 24 ugers opfølgning. Muligheden for nedsat mandlig fertilitet kan ikke udelukkes.

**Dutasterid i kombination med α-blokkeren tamsulosin**

Dutasterid 0,5 mg daglig (n=1.623), tamsulosin, 0,4 mg daglig (n=1.611) eller kombinationen af dutasterid 0,5 mg plus tamsulosin 0,4 mg (n=1.610) blev vurderet hos mandlige forsøgspersoner med moderate til svære symptomer på BPH, som havde en prostata på ≥ 30 ml og en PSA-værdi i intervallet 1,5-10 ng/ml i et multinationalt, randomiseret, dobbeltblindet multicenterstudie i parallelgruppen (CombAT-studiet). Ca. 53 % af forsøgspersonerne var tidligere behandlet med 5-α-reduktase-hæmmere eller α-blokkere. Det primære effekt-endepunkt 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 effekt-endepunkter efter 2 år inkluderede maksimalt urinflow (Qmax) og prostatavolumen.

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

Det primære effekt-endepunkt efter 4 års behandling var tid til første tilfælde af AUR eller BPH-relateret operation. Efter 4 års behandling reducerede kombinationsbehandlingen statistisk signifikant risikoen for AUR eller BPH-relateret operation (65,8 % reduktion i risiko p <0,001 [95 % konfidensinterval: 54,7 % til 74,1 %]) sammenlignet med tamsulosin monoterapi. Forekomsten af AUR eller BPH-relateret operation på 4. år var 4,2 % for kombinationsbehandlingen og 11,9 % for tamsulosin (p<0,001). Sammenlignet med dutasterid-monoterapi reducerede kombinationsbehandlingen risikoen for AUR eller BPH-relateret operation med 19,6 % (p=0,18 [95 % konfidensinterval: 10,9 % til 41,7 %]). Forekomsten af AUR eller BPH-relateret operation på 4. år var 4,2 % for kombinationsbehandlingen og 5,2 % for dutasterid.

De sekundære effekt-endepunkter 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 vist 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/sek.) | [Baseline]Måned 48 (ændring ift. baseline) | [10,9]2,4 | [10,6]2,0 | [10,7]0,7a |
| Prostatavolumen (ml) | [Baseline] Måned 48 (% ændring ift. baseline) | [54,7]-27,3 | [54,6]-28,0 | [55,8]+4,6a |
| Prostatavolumen, grænseområde (ml)# | [Baseline]Måned 48 (% ændring ift. baseline) | [27,7]-17,9 | [30,3]-26,5 | [30,5]18,2a |
| BPH Impact Index (BII) (enheder) | [Baseline]Måned 48 (ændring ift. baseline) | [5,3]-2,2 | [5,3]-1,8b | [5,3]-1,2a |
| IPSS spørgsmål 8 (BPH-relateret helbredstilstand) (enheder) | [Baseline]Måned 48 (ændring ift. baseline) | [3,6]-1,5 | [3,6]-1,3b | [3,6]-1,1a |

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

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

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

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

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

Kardiovaskulære bivirkninger

I et 4-års BPH-studie af dutasterid i kombination med tamsulosin i 4.844 mænd (CombAT-studiet) var incidensen af den samlet betegnelse hjerteinsufficiens 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 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 3,0 ng/ml og 10,0 ng/ml, for mænd ældre end 60 år (REDUCE-studiet), var der en højere incidens af den samlede betegnelse hjerteinsufficiens hos forsøgspersoner, som fik dutasterid 0,5 mg en 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 incidens 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 % konfidensinterval 0,71; 1,57), akut myokardieinfarkt (RR 1,00; 95 % konfidensinterval 0,77; 1,30) eller slagtilfælde (RR 1,20; 95 % konfidensinterval 0,88; 1,64).

Prostatacancer og high grade tumorer

I en 4-årig sammenligning af placebo og dutasterid hos 8.231 mænd i alderen 50-75 år 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 (REDUCE-studiet), havde 6.706 forsøgspersoner data fra prostata nålebiopsi (primært påkrævet ud fra studieprotokollen) tilgængelig til at kunne bestemme Gleason score. 1.517 forsøgspersoner blev diagnosticeret med prostatacancer i studiet. Størstedelen af tilfældene af prostatacancer, påvist ved biopsi i begge behandlingsgrupper, blev diagnosticeret som low-grade (Gleason 5-6, 70 %).

Der var en højere incidens af Gleason 8-10 prostatacancer i dutasterid-gruppen (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 dutasterid-gruppen (n=17, 0,5 %) og placebogruppen (n=18; 0,5 %). I år 3-4 blev der diagnosticeret flere Gleason 8‑10 cancertilfælde i dutasterid-gruppen (n=12; 0,5 %) sammenlignet med placebogruppen (n=1; < 0,1 %) (p=0,0035). Der er ingen data tilgængelig for effekten 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 dutasterid-gruppen (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 incidensen af Gleason 7-10 cancer (p=0,81).

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

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 high-grade prostatacancer er ikke klarlagt.

Påvirkning af den seksuelle funktion

Effekten af dutasterid-tamsulosinkombination 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 kombinationen, 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.

Fordeling

Dutasterid har et stort fordelingsvolumen (300-500 l) og er i høj grad bundet til plasmaproteiner (> 99,5 %). Ved daglig dosering opnås en serumkoncentration af dutasterid på 65 % af steady-state koncentrationen 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 en gang daglig. Gennemsnitligt 11,5 % dutasterid blev udskilt fra serum til sæd.

Biotransformation

Dutasterid metaboliseres i udstrakt grad *in vivo. In vitro* metaboliseres dutasterid af cytochrom 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 % lægemiddelrelateret 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-og den koncentrationsuafhængige eliminationsvej. 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. Halveringstiden afveg ikke statistisk, når man sammenligner gruppen 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 dutasterid plasmakoncentration hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

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

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Aktuelle studier af generel toksicitet, genotoksicitet og karcinogent potentiale viste ingen speciel risiko for mennesker.

Reproduktionsstudier hos hanrotter har vist nedsat vægt af prostata og sædblærer, nedsat sekretion fra de indre genitalier 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 vil blive påvirket negativt som følge af dutasterid overført via sæd.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

Propylenglycolmonocaprylat, type II

Butylhydroxytoluen (E321)

Kapselskal

Gelatine

Glycerol

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevar blister i den ydre emballage for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Gennemsigtig Triplex (PVC/PE-PVDC)/Aluminiumblister, i æske.

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

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 huden straks vaskes med vand og sæbe (se pkt. 4.4).

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

Medborgarplatsen 25

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

57210

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. december 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

17. juni 2021