

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dutasteride Medical Valley 0,5 mg myke kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 0,5 mg dutasterid.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver kapsel inneholder lecitin (som kan inneholde soyaolje) (E322) og 299,46 mg propylenglykolmonokaprylat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk.

Dutasteride Medical Valley er lysegule, avlange, myke gelatinkapsler (omtrent 16,5 x 5,6 mm) som er fylt med gjennomsiktig væske

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av moderate til alvorlige symptomer ved benign prostata hyperplasi (BPH).

Redusere risikoen for akutt urinretensjon (AUR) og kirurgiske inngrep hos pasienter med moderate til alvorlige symptomer ved BPH.

For informasjon om effekten av behandlingen og pasientpopulasjoner undersøkt i kliniske studier, se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dutasteride Medical Valley kan administreres alene eller i kombinasjon med alfablokkeren tamsulosin (0,4 mg) (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Dosering

Voksne (inkludert eldre):

Den anbefalte dosen av Dutasteride Medical Valley er en kapsel (0,5 mg) tatt peroralt én gang daglig. Kapslene skal svelges hele og skal ikke tygges eller åpnes, da kontakt med innholdet i kapslene kan medføre irritasjon av slimhinnen i munn og svelg. Kapslene kan tas med eller uten mat. Selv om en viss bedring kan ses tidlig, kan det ta opptil 6 måneder før effekt av behandlingen oppnås. Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre.

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til dutasterid er ikke studert. Ingen dosejustering antas nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til dutasterid er ikke studert, så forsiktighet bør utvises hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er bruken av dutasterid kontraindisert (se pkt. 4.3).

4.3 Kontraindikasjoner

Dutasteride Medical Valley er kontraindisert hos:

- pasienter med overfølsomhet overfor dutasterid, andre 5-alfareduktasehemmere, soya, peanøtter eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- kvinner, barn og ungdom (se pkt. 4.6)
- pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Dette legemidlet inneholder lecitin (som kan inneholde soyaolje). Pasienter som har overfølsomhet mot peanøtter eller soya skal ikke bruke dette legemidlet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

På grunn av potensiell økning av risiko for bivirkninger (inkludert hjertesvikt) skal kombinasjonsterapi forskrives etter nøye vurdering av nytte-risiko, og etter vurdering av alternative behandlingsvalg inkludert monoterapi (se pkt. 4.2).

Kardiovaskulære bivirkninger

I to kliniske studier over 4 år var forekomsten av hjertesvikt (en sammensatt terminologi av rapporterte bivirkninger, hovedsakelig hjertesvikt og kongestiv hjertesvikt) høyere blant pasienter som tok kombinasjonen dutasterid og en alfablokker, primært tamsulosin, enn blant pasientene som ikke tok kombinasjonen. Forekomsten av kardiovaskulære bivirkninger i disse studiene var imidlertid lavere i alle behandlingsgruppene i forhold til placebo-gruppen, og andre tilgjengelige data for dutasterid eller alfa-blokkere tyder ikke på at de fører til økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger (se pkt. 5.1).

Prostata spesifikt antigen (PSA)

Konsentrasjonen av prostata spesifikt antigen (PSA) i serum er en viktig komponent for å oppdage prostatakreft. Dutasterid gir en reduksjon i gjennomsnittlig serumnivå av PSA med ca. 50 % etter 6 måneders behandling.

Pasienter som behandles med dutasterid, skal ha en ny PSA-baseline etablert etter 6 måneders behandling med dutasterid. Det er deretter anbefalt å kontrollere PSA-verdiene regelmessig. Enhver bekreftet økning fra laveste PSA-nivå under behandling med dutasterid, kan signalisere tilstedeværelse av prostatakreft (spesielt høygradig kreft) eller manglende compliance i dutasteridbehandlingen og skal evalueres grundig, selv om verdiene fremdeles er innenfor normalområdet for menn som ikke bruker 5-alfareduktasehemmer (se pkt. 5.1). Ved tolkning av PSA-verdien for en pasient som behandles med dutasterid, skal denne sammenlignes med tidligere PSA-verdier.

Behandling med dutasterid vil ikke forstyrre bruken av PSA som et verktøy til å assistere i diagnostisering av prostatakreft etter at en ny baseline har blitt etablert (se pkt. 5.1).

Total serumnivå av PSA går tilbake til baseline innen 6 måneder etter avsluttet behandling. Forholdet mellom fritt og totalt PSA forblir konstant selv ved bruk av dutasterid. Dersom klinikere velger å bruke prosentvis fritt PSA som et hjelpemiddel for påvisning av prostatakreft hos menn som gjennomgår behandling med dutasterid, synes ikke en verdijustering å være nødvendig.

Før behandling med dutasterid startes, og regelmessig under behandlingen, skal pasienten undersøkes med digital rektal undersøkelse, samt andre undersøkelser for prostatakreft.

Prostatakreft og høygradige tumorer

REDUCE-studien var en multisenter, randomisert, dobbel-blind, placebokontrollert studie som gikk over 4 år. Den undersøkte effekten av dutasterid 0,5 mg daglig sammenlignet med placebo hos pasienter med økt risiko for prostatakreft (inkluderte menn i alderen 50 til 75 år, med PSA-nivåer på 2,5 til 10 ng/ml og en negativ prostatabiopsi 6 måneder før inklusjon). Resultater fra denne studien viste en høyere insidens av prostatakreft med Gleason-score 8-10 hos menn behandlet med dutasterid (n = 29, 0,9 %) sammenlignet med de som fikk placebo (n = 19, 0,6 %). Sammenhengen mellom dutasterid og prostatakreft med Gleason-score 8-10 er ikke klarlagt. Menn som behandles med dutasterid må derfor regelmessig vurderes for prostatakreft (se pkt. 5.1).

Kapsellekkasje

Dutasterid absorberes gjennom huden og derfor må kvinner, barn og ungdom unngå kontakt med kapsler som lekker (se pkt. 4.6). Hvis man har vært i kontakt med kapsler som lekker, må kontaktflaten vaskes umiddelbart med såpe og vann.

Nedsatt leverfunksjon

Dutasterid har ikke blitt studert hos pasienter med leversykdom. Forsiktighet bør utvises ved administrering av dutasterid til pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Brystneoplasi

Det har vært sjeldne rapporter om brystkreft hos menn som tar dutasterid i kliniske studier og i perioden etter markedsføring. Epidemiologiske studier viste imidlertid ingen økning i risikoen for å utvikle brystkreft hos menn ved bruk av 5-alfareduktasehemmere (se pkt. 5.1). Leger må instruere pasienter om å umiddelbart rapportere om endringer i brystvev slik som klumper eller utskillelse av væske fra brystvorten.

Dette legemidlet inneholder 299,46 mg propylenglykolmonokaprylat i hver kapsel.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Se pkt. 4.4 for informasjon om reduksjon i serumnivå av PSA under behandling med dutasterid og veiledning for å oppdage prostatakreft.

Andre legemidlers effekt på farmakokinetikken til dutasterid

Samtidig bruk av CYP3A4 og/eller P-glykoproteinhemmere:

Dutasterid blir hovedsakelig eliminert via metabolisme. *In vitro*-studier antyder at denne metabolismen katalyseres av CYP3A4 og CYP3A5. Ingen formelle interaksjonsstudier er gjort med potente CYP3A4-hemmere. I en farmakokinetisk populasjonsstudie var imidlertid serumkonsentrasjon av dutasterid i gjennomsnitt henholdsvis 1,6 til 1,8 ganger høyere hos et lite antall pasienter som fikk samtidig behandling med verapamil eller diltiazem (moderate hemmere av CYP3A4 og hemmer av P-glykoprotein) enn hos andre pasienter.

Langtidskombinasjon av dutasterid med legemidler som er potente hemmere av CYP3A4 (for eksempel ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol, ketokonazol administrert peroralt) kan øke serumkonsentrasjonen av dutasterid. Ytterligere hemming av 5-alfareduktase som følge av økt eksponering for dutasterid er ikke sannsynlig. Imidlertid kan en reduksjon i doseringsfrekvensen av dutasterid vurderes ved bivirkninger. Det bør legges merke til at ved tilfelle av enzymhemming kan den lange halveringstiden bli ytterligere forlenget, og det kan ta mer enn 6 måneder med samtidig behandling før ny steady state nås.

Administrasjon av 12 g kolestyramin én time etter en enkeltdose med 5 mg dutasterid påvirket ikke farmakokinetikken til dutasterid.

Effekt av dutasterid på andre legemidlers farmakokinetikk

Dutasterid har ingen effekt på farmakokinetikk av warfarin eller digoksin. Dette indikerer at dutasterid ikke hemmer/induserer CYP2C9 eller transportproteinet P-glykoprotein. *In vitro*-interaksjonsstudier indikerer at dutasterid ikke hemmer enzymene CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP3A4. I en mindre studie med friske menn (N = 24) med to ukers varighet hadde ikke dutasterid (0,5 mg daglig) effekt på farmakokinetikken til tamsulosin eller terazosin. Det var heller ingen indikasjon på farmakodynamisk interaksjon i denne studien.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Dutasterid er kontraindisert til bruk hos kvinner.

Graviditet

Slik som for andre 5-alfareduktasehemmere, hemmer dutasterid omdannelsen av testosteron til dihydrotestosteron. Dutasterid kan dermed hemme utviklingen av eksterne genitalia hos guttefoster hvis det gis til moren under graviditet (se pkt. 4.4). Små mengder dutasterid har blitt funnet i sæd hos personer som har tatt dutasterid 0,5 mg daglig. Det er ikke kjent hvorvidt et guttefoster vil bli uheldig påvirket om moren blir eksponert for sæd fra en pasient som blir behandlet med dutasterid. (Risikoen er størst i de første 16 ukene av graviditeten).

Som for alle 5-alfareduktasehemmere er det i anbefalt at pasienten unngår å eksponere partner for sæd, ved å bruke kondom, dersom pasientens partner er eller potensielt kan bli gravid.

For informasjon om prekliniske data, se pkt. 5.3.

Amming

Det er ikke kjent om dutasterid utskilles i morsmelk hos mennesker.

Fertilitet

Det er rapportert at dutasterid påvirker sædkvaliteten (reduert antall spermier, redusert sædvolum og nedsatt spermiemotilitet) hos friske menn (se pkt. 5.1). Nedsatt mannlig fertilitet kan ikke utelukkes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Basert på de farmakodynamiske egenskapene til dutasterid, antas det ikke at behandling med dutasterid vil innvirke på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Dutasterid som monoterapi

Omtrent 19 % av de 2167 pasientene som fikk dutasterid i de 2-årige placebokontrollerte Fase III-studiene fikk bivirkninger i løpet av første behandlingsår. Disse var hovedsakelige milde til moderate og forekom i reproduksjonssystemet. Det ble ikke sett endringer i bivirkningsprofilen etter ytterligere 2 år med åpne oppfølgingsstudier.

Følgende tabell viser bivirkninger fra kontrollerte kliniske studier og data etter markedsføring.

Bivirkningene hentet fra kliniske studier er vurdert av utprøver til å være legemiddelrelaterte hendelser (med forekomst mer enn eller lik 1 %), og er rapportert å forekomme hyppigere hos pasienter behandlet med dutasterid sammenlignet med placebo i løpet av det første behandlingsåret. Bivirkninger fra data etter markedsføring ble identifisert fra spontanrapporteringer og derfor er sann forekomst ikke kjent.

Svært vanlige ($\geq 1/10$); Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasse-system	Bivirkning	Forekomst fra kliniske forsøksdata	
		Forekomst i løpet av 1 års behandling (n = 2167)	Forekomst i løpet av 2 års behandling (n = 1744)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Impotens*	6,0 %	1,7 %
	Endret (nedsatt) libido*	3,7 %	0,6 %
	Ejakulasjonsforstyrrelser*^	1,8 %	0,5 %
	Brystsykdommer ⁺	1,3 %	1,3 %
Forstyrrelser i immunsystemet	Allergiske reaksjoner inkludert utslett, kløe, urtikaria, lokalt ødem og angioødem	Forekomst estimert ut ifra data etter markedsføring	
		Ikke kjent	
Psykiatriske lidelser	Depresjon	Ikke kjent	
Hud og underhudssykdommer	Alopeci (primært tap av kroppshår), hypertrikose	Mindre vanlige	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Smerter og hevelse i testiklene	Ikke kjent	

* Disse seksuelt relaterte bivirkningene er assosiert med dutasteridbehandling (inkludert monoterapi og kombinasjonsbehandling med tamsulosin). Disse bivirkningene kan vedvare etter seponering av behandling. Årsakssammenhengen med dutasterid er ikke kjent.

^ Inkluderer redusert sædvolum.

+ Inkluderer ømme bryst og brystforstørrelse.

Dutasterid i kombinasjon med alfablokkeren tamsulosin

Data fra den 4 år lange CombAT-studien som sammenlignet 0,5 mg dutasterid (n = 1623) og 0,4 mg tamsulosin (n = 1611) tatt én gang daglig alene, og i kombinasjon (n = 1610) viste at forekomsten av utprøvervurderte legemiddelrelaterte bivirkninger i løpet av første, andre, tredje og fjerde behandlingsår var henholdsvis 22 %, 6 %, 4 % og 2 % for kombinasjonsbehandling med dutasterid og tamsulosin, 15 %, 6 %, 3 % og 2 % for dutasterid som monoterapi og 13 %, 5 %, 2 % og 2 % for tamsulosin som monoterapi. Den økte forekomsten av bivirkninger i kombinasjonsterapigruppen i første behandlingsår skyldtes høyere forekomst av lidelser i kjønnsorganer, spesielt ejakulasjonsforstyrrelser, observert i denne gruppen.

De følgende utprøvervurderte legemiddelrelaterte bivirkningene har vært rapportert med en forekomst større enn eller lik 1 % i løpet av første behandlingsår av CombAT-studien. Forekomst av disse hendelsene i løpet av de fire behandlingsårene er vist i tabellen under:

Organklasser	Bivirkning	Forekomst i behandlingsperiodene			
		År 1	År 2	År 3	År 4
Nevrologiske sykdommer	Kombinasjon ^a (n)	(n = 1610)	(n = 1428)	(n = 1283)	(n = 1200)
	Dutasterid	(n = 1623)	(n = 1464)	(n = 1325)	(n = 1200)
	Tamsulosin	(n = 1611)	(n = 1468)	(n = 1281)	(n = 1112)
	Svimmelhet				
	Kombinasjon ^a	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 %
Hjertesykdommer	Hjertesvikt (sammensatt begrep ^b)				
	Kombinasjon ^a	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 %
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Impotens ^c				
	Kombinasjon ^a	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 %
	Endret (redusert) libido ^c				
	Kombinasjon ^a	5,3 %	0,8 %	0,2 %	0 %
	Dutasterid	3,8 %	1,0 %	0,2 %	0 %
	Tamsulosin	2,5 %	0,7 %	0,2 %	< 0,1 %
	Ejakulasjons- forstyrrelser ^{c^}				
	Kombinasjon ^a	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 %
	Brystsykdommer ^d				
	Kombinasjon ^a	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 Kombinasjon = 0,5 mg dutasterid en gang daglig pluss 0,4 mg tamsulosin en gang daglig.

^b Det sammensatte begrepet hjertesvikt omfatter kongestiv hjertesvikt, hjertesvikt, svikt i venstre ventrikel, akutt hjertesvikt, kardiogent sjokk, akutt svikt i venstre ventrikel, svikt i høyre ventrikel, akutt svikt i høyre ventrikel, ventrikkelsvikt, kardiopulmonal svikt, kongestiv kardiomyopati.

^c Disse seksuelt relaterte bivirkningene er assosiert med dutasteridbehandling (inkludert monoterapi og kombinasjonsbehandling med tamsulosin). Disse bivirkningene kan vedvare etter seponering av behandling. Årsakssammenhengen med dutasterid er ikke kjent.

^d Inkluderer ømme bryst og brystforstørrelse.

[^] Inkluderer redusert sædvolum.

Andre data

REDUCE-studien viste en høyere insidens av Gleason 8-10 prostatakraft hos menn behandlet med dutasterid sammenlignet med de som fikk placebo (se pkt. 4.4 og 5.1). Hvorvidt effekten av dutasterid til å redusere prostatavolum eller studierelaterte faktorer påvirket resultatet av denne studien er ikke klarlagt.

Følgende er rapportert i kliniske studier og i perioden etter markedsføring: brystkreft hos menn (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I dutasteridstudier med frivillige ble enkeltdoser med dutasterid opptil 40 mg daglig (80 ganger terapeutisk dose) gitt i 7 dager uten signifikant betydning vedrørende sikkerheten. I kliniske studier er doser på 5 mg daglig gitt til personer i 6 måneder uten forekomst av andre bivirkninger enn de som er sett ved terapeutiske doser på 0,5 mg. Det finnes ingen spesifikk antidot for dutasterid. Ved mistanke om overdosering skal det derfor gis nødvendig symptomatisk og støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot benign prostatahyperplasi, Testosteron-5-alfareduktasehemmere, ATC kode: G04C B02.

Dutasterid reduserer sirkulerende nivå av dihydrotestosteron (DHT) ved å hemme både type 1 og type 2 isoenzymer av 5-alfareduktase, som er ansvarlig for omdannelsen av testosteron til DHT.

Dutasterid som monoterapi

Effekt på DHT/testosteron:

Effekten av daglige doser med dutasterid på reduksjonen av DHT er doseavhengig og ses innen 1-2 uker (henholdsvis 85 % og 90 % reduksjon).

Hos pasienter med BPH behandlet med 0,5 mg dutasterid daglig, var den mediane reduksjonen i serum DHT 94 % etter 1 år og 93 % etter 2 år og den mediane økningen av testosteron i serum var 19 % etter både 1 og 2 år.

Effekt på prostatavolum:

Signifikant reduksjon i prostatavolum er sett så tidlig som én måned etter behandlingsstart og reduksjonen fortsatte til 24. måned ($p < 0,001$). Dutasterid førte til en gjennomsnittlig reduksjon av totalt prostatavolum på 23,6 % (fra 54,9 ml til 42,1 ml) ved 12 måneder sammenlignet med gjennomsnittlig reduksjon på 0,5 % (fra 54,0 ml til 53,7 ml) i placebogruppen. Signifikante ($p < 0,001$) reduksjoner oppsto også i volumet i overgangssonen (transitional zone) så tidlig som etter en måned og fortsatte til måned 24, med en gjennomsnittlig reduksjon i overgangssonen på 17,8 % (fra 26,8 ml til 21,4 ml) i dutasteridgruppen sammenlignet med gjennomsnittlig økning på 7,9 % (fra 26,8 ml til 27,5 ml) i placebogruppen ved 12 måneder. Reduksjonen i prostatavolumet som ble sett i løpet av den første 2-årige dobbeltblindede behandlingen ble opprettholdt gjennom ytterligere 2 års åpne oppfølgingsstudier. Reduksjon av prostatastørrelse fører til forbedring av symptomer og reduserer risiko for akutt urinretensjon (AUR) og kirurgiske inngrep relatert til BPH.

Klinisk effekt og sikkerhet

Dutasterid 0,5 mg daglig eller placebo ble studert hos 4325 menn med moderate til alvorlige symptomer på BPH som hadde prostata > 30 ml og en PSA-verdi innenfor området 1,5-10 ng/ml i tre multisentre, multinasjonale, placebokontrollerte og dobbeltblinde primæreffektstudier over 2 år. Studiene fortsatte videre som åpne studier til 4 år hvor alle pasientene som var igjen i studien mottok 0,5 mg dutasterid. 37 % av de opprinnelige placebo-randomiserte pasientene og 40 % av de dutasterid-randomiserte pasientene fortsatte å være i studien i 4 år. Majoriteten (71 %) av de 2340 pasientene i den åpne oppfølgingsstudien fullførte ytterligere 2 år med åpen behandling.

De viktigste kliniske effektparametrene var American Urological Association Symptom Index (AUA-SI), maksimal urinflow ($Q_{\max}$) og insidensen av akutt urinretensjon og BPH-relatert kirurgi.

AUA-SI er et spørreskjema som består av 7 spørsmål om BPH-relaterte symptomer med en maksimum score på 35. Ved begynnelsen av studiene hadde pasientene en gjennomsnittlig score på ca. 17. Etter 6 måneder, ett og to års behandling, hadde placebogruppen en gjennomsnittlig forbedring på henholdsvis

2,5, 2,5 og 2,3 poeng, mens dutasteridgruppen fikk en forbedring på henholdsvis 3,2, 3,8 og 4,5 poeng. Forskjellene mellom gruppene var statistisk signifikant. Forbedringen i AUA-SI som ble sett i løpet av de første 2 årene av den dobbeltblindede behandlingen ble opprettholdt gjennom ytterligere 2 år med åpne oppfølgingsstudier.

Q_{max} (maksimal urinflow):

Gjennomsnittlig basislinje for Q_{max} i studiene var ca. 10 ml/sek (normal Q_{max} ≥ 15 ml/sek). Etter ett og to års behandling var urinflow i placebogruppen forbedret med henholdsvis 0,8 og 0,9 ml/sek, og henholdsvis 1,7 og 2,0 ml/sek i dutasteridgruppen. Forskjellen mellom gruppene var statistisk signifikant fra første til 24. måned. Økningen i maksimum hastighet av urinflow som ble sett i løpet av de første 2 årene med dobbeltblindet behandling ble opprettholdt gjennom ytterligere 2 år med åpne oppfølgingsstudier.

Akutt urinretensjon og kirurgisk intervensjon

Etter to års behandling var insidensen av AUR 4,2 % i placebogruppen mot 1,8 % i dutasteridgruppen (57 % reduksjon i risiko). Denne forskjellen er statistisk signifikant og betyr at 42 pasienter (95 % KI 30-73) trenger behandling i to år for å unngå ett tilfelle av AUR.

Forekomsten av BPH-relatert kirurgi etter to år var 4,1 % i placebogruppen og 2,2 % i dutasteridgruppen (48 % reduksjon i risiko). Denne forskjellen er statistisk signifikant og betyr at 51 pasienter (95 % KI 33-109) trenger behandling i to år for å unngå en kirurgisk intervensjon.

Hårvekst

Effekten av dutasterid på hårvekst ble ikke formelt studert under Fase III-programmet, men 5-alfareduktasehemmere kan redusere hårtap og indusere hårvekst hos pasienter med hårtap etter mannlig mønster (alopecia androgenica).

Tyroideafunksjon

Tyroideafunksjon ble evaluert hos friske menn i en studie av ett års varighet. Nivået av fritt tyroksin var stabilt under dutasteridbehandlingen, men TSH-nivået var lettere forhøyet (med 0,4 MCIU/ml) sammenlignet med placebo, etter ett år med behandling. Selv om TSH-nivåene var variable, forble median TSH-området (1,4-1,9 MCIU/ml) innenfor normalgrensene (0,5-5/6 MCIU/ml), nivået av fritt tyroksin var stabilt innenfor normalområdet og lik for både placebo og dutasteridbehandling. Endringene i TSH ble ikke ansett som klinisk signifikante. Ingen av de kliniske studiene antydte at dutasterid har negativ innvirkning på tyroideafunksjon.

Brystneoplasi

I de kliniske studiene av 2 års varighet ble 3374 pasienter eksponert for dutasterid og ved registrering, ble i tillegg studien åpnet (open label) og utvidet med 2 år. Det ble rapportert om 2 tilfeller av brystkreft hos pasienter behandlet med dutasterid og 1 tilfelle av brystkreft hos pasient som fikk placebo. I de 4 år lange kliniske studiene CombAT og REDUCE var det 17 489 pasientår med eksponering overfor dutasterid, og 5027 pasientår med eksponering overfor kombinasjonen dutasterid og tamsulosin. Det ble ikke rapportert noen tilfeller av brystkreft i noen av behandlingsgruppene.

To epidemiologiske, kasus-kontrollstudier av helseregistre i USA (n = 339 brystkrefttilfeller og n = 6780 kontroller) og Storbritannia (n = 398 brystkrefttilfeller og n = 3930 kontroller), viste ingen økning i risikoen for å utvikle brystkreft hos menn ved bruk av 5-alfareduktasehemmere (se pkt. 4.4). Resultatene fra den første studien viste ikke en positiv sammenheng for brystkreft hos menn (relativ risiko for ≥ 1 års bruk før brystkreftdiagnose sammenlignet med < 1 års bruk: 0,70: 95 % KI 0,34 til 1,45). I den andre studien, var estimerte odds ratio for brystkreft forbundet med bruk av 5-alfareduktasehemmere sammenlignet med ikke-bruk 1,08: 95 % KI 0,62 til 1,87).

En årsakssammenheng mellom brystkreft hos menn og langtidsbruk av dutasterid er ikke fastslått.

Effekt på mannlig fertilitet

Effektene av 0,5 mg dutasterid daglig på sædkvalitet ble undersøkt hos friske, frivillige mellom 18 og 52 år (n = 27 dutasterid, n = 23 placebo) i 52 uker med behandling og i 24 uker med oppfølging etter behandlingen. Etter 52 uker var den gjennomsnittlige prosentvise reduksjonen fra baseline i totalt antall spermier, sædvolum og spermiemotilitet henholdsvis 23 %, 26 % og 18 % i dutasteridgruppen, når denne var justert for avvik fra baseline i placebogruppen. Spermkonsentrasjon og spermmorfologi var uforandret. Etter 24 uker med oppfølging, var den gjennomsnittlige prosentvise endring i totalt antall spermier i dutasteridgruppen fortsatt 23 % lavere enn baseline. Selv om gjennomsnittsverdiene for alle parametere til alle tidspunkt lå innenfor normalverdiene og derfor ikke svarte til de predefinerte kriterier for klinisk signifikant endring (30 %), var antallet av spermier hos to av forsøkspersonene i dutasteridgruppen redusert med mer enn 90 % i forhold til baseline etter 52 uker, med delvis rekonvalesens etter 24 ukers oppfølging. Nedsatt mannlig fertilitet kan ikke utelukkes.

Dutasterid i kombinasjon med alfablokkeren tamsulosin

Dutasterid 0,5 mg/dag (n = 1623), tamsulosin 0,4 mg/dag (n = 1611) eller kombinasjonene av 0,5 mg dutasterid og 0,4 mg tamsulosin (n = 1610) ble evaluert hos menn med moderate til alvorlige symptomer av BPH som hadde prostata ≥ 30 ml og en PSA-verdi innenfor området 1,5 – 10 ng/ml i en multisenter, multinasjonal, randomisert, dobbeltblind, parallellgruppestudie (CombAT studien). Omtrent 53 % av pasientene hadde tidligere vært eksponert for 5-alfareduktasehemmer eller alfablokkerbehandling. Det primære effektendepunktet i løpet av de første 2 behandlingsårene var endringer i International Prostate Symptom Score (IPSS), som er et selvevalueringsskjema med 8 spørsmål, basert på AUA-SI med et tilleggsspørsmål om hvordan symptomene påvirker livskvaliteten. Sekundære effektendepunkter ved 2 år inkluderte maksimum urinstrøm (Q_{max}) og prostatavolum. Kombinasjonen viste signifikant forskjell i IPSS fra måned 3 sammenlignet med dutasterid, og fra måned 9 sammenlignet med tamsulosin. Kombinasjonen viste signifikant forskjell i Q_{max} fra måned 6 sammenlignet med både dutasterid og tamsulosin.

Det primære effektendepunktet ved 4 års behandling var tid til første AUR eller BPH-relaterte kirurgi. Etter 4 års behandling reduserte kombinasjonsbehandlingen statistisk signifikant risiko for AUR eller BPH-relatert kirurgi (65,8 % risikoreduksjon $p < 0,001$ [95 % KI 54,7 % til 74,1 %]) sammenlignet med tamsulosin som monoterapi. Forekomsten av AUR eller BPH-relatert kirurgi ved år 4 var 4,2 % for kombinasjonsbehandlingen og 11,9 % for tamsulosin ($p < 0,001$). Sammenlignet med dutasterid som monoterapi reduserte kombinasjonsbehandlingen risiko for AUR eller BPH-relatert kirurgi med 19,6 % ($p = 0,18$ [95 % KI -10,9 % til 41,7 %]). Forekomsten av AUR eller BPH-relatert kirurgi ved år 4 var 4,2 % for kombinasjonsbehandlingen og 5,2 % for dutasterid.

Sekundære effektendepunkter etter 4 års behandling inkluderte tid til klinisk progresjon (definert som en sammensetning av: forverring i IPSS med ≥ 4 poeng, BPH-relatert hendelse av AUR, inkontinens, urinveisinfeksjon (UVI), og nedsatt nyrefunksjon), endring i International Prostate Symptom Score (IPSS), maksimal urinstrøm (Q_{max}) og prostatavolum. Resultat etter 4 års behandling er vist nedenfor:

Parameter	Tidspunkt	Kombinasjon	Dutasterid	Tamsulosin
AUR eller BPH relater kirurgi (%)	Forekomst ved måned 48	4,2	5,2	11,9 ^a
Klinisk progresjon* (%)	Måned 48	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a
IPSS (enheter)	[Baseline]	[16,6]	[16,4]	[16,4]
	Måned 48 (endring fra baseline)	-6,3	-5,3 ^b	-3,8 ^a
Q_{max} (ml/sek)	[Baseline]	[10,9]	[10,6]	[10,7]
	Måned 48 (endring fra baseline)	2,4	2,0	0,7 ^a
Prostatavolum (ml)	[Baseline]	[54,7]	[54,6]	[55,8]
	Måned 48 (% endring fra baseline)	-27,3	-28,0	+4,6 ^a
Prostata	[Baseline]	[27,7]	[30,3]	[30,5]

overgangssone volum (ml)	Måned 48 (% endring fra baseline)	-17,9	-26,5	18,2 ^a
BPH Impact Index (BII) (enheter)	[Baseline] Måned 48 (endring fra baseline)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a
IPSS spørsmål 8 (BPH-relatert helsestatus) (enheter)	[Baseline] Måned 48 (endring fra baseline)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

Baselineverdier er gjennomsnittsverdier og endringer fra baselineverdier er justerte gjennomsnittsendringer.

* Klinisk progresjon var definert som en sammensetning av: IPSS forverring med ≥ 4 poeng, BPH-relaterte hendelser av AUR, inkontinens, UVI og nedsatt nyrefunksjon.

Målt på utvalgte sentra (13 % av de randomiserte pasientene).

a. Kombinasjonsbehandlingen oppnådde signifikans ($p < 0,001$) vs. tamsulosin ved måned 48.

b. Kombinasjonsbehandlingen oppnådde signifikans ($p < 0,001$) vs. dutasterid ved måned 48.

Kardiovaskulære bivirkninger:

I en 4-årig BPH-studie av dutasterid i kombinasjon med tamsulosin hos 4844 menn (CombAT-studien) var forekomsten av den kombinerte termen hjertesvikt høyere i kombinasjonsgruppen (14/1610, 0,9 %) enn i monoterapigruppene: dutasterid, (4/1623, 0,2 %) og tamsulosin, (10/1611, 0,6 %).

I en separat 4-årig studie av 8231 menn i alderen 50 til 75 år (REDUCE-studien), med tidligere negativ biopsi for prostatakreft og PSA-baseline mellom 2,5 ng/ml og 10,0 ng/ml for menn i alderen 50 til 60 år, eller mellom 3 ng/ml og 10,0 ng/ml for menn eldre enn 60 år, var det en høyere forekomst av den kombinerte termen hjertesvikt hos individer som fikk dutasterid 0,5 mg daglig (30/4105; 0,7 %) sammenlignet med individer som fikk placebo (16/4126; 0,4 %). En post-hoc analyse av denne studien viste en høyere forekomst av den kombinerte termen hjertesvikt hos individer som tok dutasterid og en alfablokker samtidig (12/1152; 1,0 %) sammenlignet med individer som tok dutasterid og ingen alfablokker (18/2953; 0,6 %), placebo og en alfablokker (1/1399; $< 0,1$ %) eller placebo og ingen alfablokker (15/2727; 0,6 %) (se pkt. 4.4).

En meta-analyse av 12 randomiserte, placebo- eller komparatorkontrollerte kliniske studier ($n=18\,802$) som evaluerte risikoene for utvikling av kardiovaskulære bivirkninger etter bruk av dutasterid (ved sammenligning av kontroller), fant ingen statistisk signifikant økning i risiko for hjertesvikt (RR 1,05, 95 % KI 0,71 til 1,57), akutt hjerteinfarkt (RR 1,00, 95 % KI 0,77 til 1,30) eller slag (RR 1,20, 95 % KI 0,88 til 1,64).

Prostatakreft og høygradige tumorer

I en 4-årig sammenligning av placebo og dutasterid hos 8231 menn i alderen 50 til 75 år (REDUCE-studien), med tidligere negativ biopsi for prostatakreft og PSA-baseline mellom 2,5 ng/mL og 10,0 ng/mL for menn i alderen 50 til 60 år, eller 3 ng/mL til 10,0 ng/mL for menn eldre enn 60 år, hadde 6706 individer prostatanålebiopsi (hovedsakelig påkrevet fra studieprotokollen) tilgjengelig for å bestemme Gleason score. I studien ble 1517 individer diagnostisert med prostatakreft. Majoriteten av biopsipåviselig prostatakreft i begge terapigruppene ble diagnostisert som lavgradige (Gleason 5-6, 70 %).

Det var høyere forekomst av Gleason 8-10 prostatakreft i dutasteridgruppen ($n = 29$; 0,9 %) sammenlignet med placebogruppen ($n = 19$; 0,6 %) ($p = 0,15$). I år 1 til 2 var antallet individer med Gleason 8-10 kreft likt i dutasteridgruppen ($n = 17$, 0,5 %) og placebogruppen ($n = 18$, 0,5 %). I år 3 til 4 ble det diagnostisert flere tilfeller av Gleason 8-10 kreft i dutasteridgruppen ($n = 12$, 0,5 %) sammenlignet med placebogruppen ($n = 1$, $< 0,1$ %) ($p = 0,0035$). Det er ingen data tilgjengelig om effekten av dutasterid etter 4 år hos menn med risiko for prostatakreft. Prosentandelen av individer som ble diagnostisert med Gleason 8-10 kreft var jevn gjennom studieperiodene (1-2 år og 3-4 år) i dutasteridgruppen (0,5 % i hver periode), mens prosentdelen av individer som ble diagnostisert med Gleason 8-10 i placebogruppen var lavere i 3.-4. år enn i 1.-2. år (henholdsvis $< 0,1$ mot 0,5 %) (se pkt. 4.4). Det var ingen forskjell i insidensen av Gleason 7-10 kreft ($p = 0,81$).

Den påfølgende 2-års oppfølgingsstudien av REDUCE viste ingen nye tilfeller av prostatakreft med Gleason-score 8-10.

I en 4-årig BHP-studie (CombAT) hvor det ifølge protokollen ikke var noen obligatoriske biopsier og alle diagnosene med prostatakreft var basert på biopsier tatt ved mistanke om kreft, var frekvensen av Gleason 8-10 kreft (n = 8, 0,5 %) for dutasterid, (n = 11, 0,7 %) for tamsulosin og (n = 5, 0,3 %) for kombinasjonsbehandling.

Resultatene av fire epidemiologiske, populasjonsbaserte studier (hvor to av dem var basert på en total populasjon på 174 895, en var basert på en populasjon på 13 892, og en med en populasjon på 38 058) viste at bruk av 5-alfareduktasehemmere ikke er forbundet med utvikling av høygradig prostatakreft, prostatakreft eller generell dødelighet.

Forholdet mellom dutasterid og høygradig prostatakreft er ikke klarlagt.

Effekter på seksuell funksjon:

Effektene av fastdosekombinasjon dutasterid-tamsulosin på seksuell funksjon ble vurdert i en dobbeltblind, placebokontrollert studie hos seksuelt aktive menn med BPH (n = 243 dutasterid-tamsulosin kombinasjon, n = 246 placebo). En statistisk signifikant ($p < 0,001$) større reduksjon (forverring) i Men's Sexual Health Questionnaire (MSHQ) score ble observert ved 12 måneder i kombinasjonsgruppen. Reduksjonen var hovedsakelig knyttet til en forverrelse av områdene ejakulasjon og generell tilfredshet, heller enn spørsmålene om ereksjon. Disse effektene påvirket ikke studiedeltakernes oppfatning av kombinasjonen, som ble vurdert med større statistisk signifikant tilfredshet gjennom varigheten av studien sammenlignet med placebo ($p < 0,05$). I denne studien oppstod seksuelle bivirkninger i løpet av den 12 måneder lange behandlingsperioden og omtrent halvparten av disse var borte innen 6 måneder etter behandling.

Dutasterid-tamsulosinkombinasjon og dutasterid monoterapi er kjent for å forårsake uønskede effekter på seksuell funksjon (se pkt. 4.8).

Som observert i andre kliniske studier, inkludert CombAT og REDUCE, reduseres forekomsten av uønskede effekter på seksuell funksjon over tid med kontinuerlig behandling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter en peroral enkeltdose på 0,5 mg dutasterid oppnås maksimal serumkonsentrasjon for dutasterid etter 1 til 3 timer. Den absolutte biotilgjengeligheten er ca. 60 %. Biotilgjengeligheten til dutasterid påvirkes ikke av mat.

Biotransformasjon

Dutasterid har et stort distribusjonsvolum (300 til 500 liter) og har høy plasmaproteinbindingsgrad (> 99,5 %). Etter daglig dosering oppnås serumkonsentrasjon av dutasterid tilsvarende 65 % av konsentrasjonen ved steady state etter 1 måned og ca. 90 % etter 3 måneder.

Steady state-serumkonsentrasjon (Css) på ca. 40 ng/ml oppnås etter 6 måneder med dosering på 0,5 mg én gang daglig. Overgangen av Dutasterid fra serum til sæd er gjennomsnittlig 11,5 %.

Eliminasjon

Dutasterid metaboliseres i stor grad *in vivo*. *In vitro* metaboliseres dutasterid av cytokrom P450 3A4 og 3A5 til tre monohydroksylerte metabolitter og en dihydroksylert metabolitt.

Etter peroral dosering av 0,5 mg dutasterid daglig til steady state, blir 1,0 % til 15,4 % (gjennomsnittlig 5,4 %) av den administrerte dose utskilt som uforandret dutasterid i faeces. Resten skilles ut i faeces som 4 hovedmetabolitter bestående av 39 %, 21 %, 7 % og 7 % hver av legemiddelrelatert materiale og 6 mindre metabolitter (mindre enn 5 % hver). Bare spormengder av uforandret dutasterid (mindre enn 0,1 % av dosen) forekommer i urinen.

Eliminasjonen av dutasterid er doseavhengig og prosessen synes å være to parallelle eliminasjonsveier. En som kan mettes ved klinisk relevante konsentrasjoner og en som ikke kan mettes. Ved lave serumkonsentrasjoner (mindre enn 3 ng/ml), blir dutasterid eliminert raskt via både den konsentrasjonsavhengige og den konsentrasjonuavhengige eliminasjonsveien. Enkeltdoser på 5 mg eller mindre viste antydning til rask clearance og kort halveringstid på 3-9 dager.

Ved terapeutiske konsentrasjoner, etter gjentatt dosering på 0,5 mg daglig, er den langsommere, lineære eliminasjonsveien dominerende og halveringstiden er ca. 3-5 uker.

Eldre

Farmakokinetikken til dutasterid ble evaluert hos 36 friske menn mellom 24 og 87 år etter administrasjon av en enkeltdose med 5 mg dutasterid. Alder ble ikke sett å ha signifikant betydning for eksponeringen av dutasterid, men halveringstiden var kortere for menn under 50 år. Halveringstiden var ikke statistisk forskjellig når man sammenlignet aldersgruppen 50-69 med de som var eldre enn 70 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til dutasterid ved nedsatt nyrefunksjon er ikke studert. Mindre enn 0,1 % av en steady state-dose på 0,5 mg dutasterid blir imidlertid gjenfunnet i human urin, så ingen klinisk signifikant økning i plasmakonsentrasjonen av dutasterid er forventet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til dutasterid ved nedsatt leverfunksjon er ikke studert (se pkt. 4.3). Siden dutasterid hovedsakelig blir eliminert via metabolisme, forventes det at plasmanivå av dutasterid vil være forhøyet hos disse pasientene og at halveringstiden til dutasterid vil være forlenget (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Aktuelle studier for generell toksisitet, genotoksisitet og karsinogenitet viste ingen spesiell risiko for mennesker.

Reproduksjonsstudier for toksisitet hos hannrotter har vist redusert vekt av prostata og sædblærer, redusert sekresjon fra bitestikler og redusert fertilitet (forårsaket av den farmakologiske effekten av dutasterid). Den kliniske relevansen for disse funnene er ukjent.

Slik som for andre 5-alfareduktasehemmere, er det sett feminisering av foster av hankjønn hos rotter og kaniner når dutasterid ble gitt under drektighetsperioden. Dutasterid er funnet i blod fra hunnrotter etter parring med hannrotter som ble behandlet med dutasterid. Når dutasterid ble gitt til primater under drektighetsperioden ble det ikke sett feminisering av foster av hankjønn ved eksponering i blod som oversteg de nivåer man kan forvente oppnå via human sæd. Det er lite sannsynlig at dutasterid overført fra sæd vil kunne ha en uheldig effekt på et guttefoster.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapslene inneholder:

Propylenglykolmonokaprylat

Butylhydroksytoluen

Kapslenes skall:

Gelatin
Glyserol
Titandioksid (E171)
Triglyserider, middels kjedelengde
Lecitin (kan inneholde soyaolje)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

36 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C
Oppbevar blister i den ytre pappemballasjen for å beskytte mot lys

6.5 Emballasje (type og innhold)

Transparent Triplex (PVC-PE-PVDC)/Aluminiumblister
10, 30, 50, 60 og 90 kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dutasterid absorberes gjennom huden, derfor må kontakt med kapsler som lekker unngås. Hvis man har hatt kontakt med kapsler som lekker, må kontaktflaten vaskes umiddelbart med såpe og vann (se pkt. 4.4).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28, 236 32 Höllviken
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

15-10656

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

7. november 2016

10. OPPDATERINGSDATO

29.03.2022