

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dutasteride/Tamsulosin Hexal 0,5 mg/0,4 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 0,5 mg dutasterid og 0,4 mg tamsulosinhydroklorid (tilsvarende 0,367 mg tamsulosin).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver kapsel inneholder lecitin (som kan inneholde soyaolje) Og paraoransje (E110). Hver kapsel inneholder ≤ 0.1 mg paraoransje.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

Avlange, ca. 24 mm lange, harde kapsler med en brun hoveddel og en oransje hette.

Hver harde kapsel inneholder tamsulosinhydroklorid pellets med modifisert frisettnings- og én dutasterid myk gelatinkapsel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

Reduksjon av 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 studert i kliniske studier, se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne (inkludert eldre)

Den anbefalte dosen av Dutasteride/Tamsulosin Hexal er én kapsel (0,5 mg/0,4 mg) én gang daglig.

Der det er passende kan Dutasteride/Tamsulosin Hexal brukes til å forenkle behandlingen ved å erstatte eksisterende behandling hvor dutasterid og tamsulosinhydroklorid gis separat.

Der det er klinisk passende kan det vurderes direkte bytte fra monoterapi med dutasterid eller tamsulosinhydroklorid til Dutasteride/Tamsulosin Hexal.

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til dutasterid-tamsulosin er ikke studert. Ingen dosejustering antas nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til dutasterid-tamsulosin er ikke studert, så forsiktighet bør utvises hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Bruken av Dutasteride/Tamsulosin Hexal er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Bruken av Dutasteride/Tamsulosin Hexal er kontraindisert hos barn under 18 år (se pkt. 4.3).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Pasienter bør instrueres i å svelge kapslene hele, omtrent 30 minutter etter det samme måltidet hver dag. Kapslene skal ikke tygges eller åpnes., Kontakt med innholdet i dutasteridkapselen som ligger inne i den harde ytterkapselen, kan forårsake irritasjon av slimhinnene i munn og svelg.

4.3 Kontraindikasjoner

Dutasteride/Tamsulosin Hexal er kontraindisert hos:

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kombinasjonsbehandling skal forskrives etter en nøye nytte-risiko vurdering med tanke på potensielt økt risiko for bivirkninger (inkludert hjertesvikt) og etter vurdering av behandlingalternativer inkludert monoterapier.

Prostatakreft og høygradige tumorer

REDUCE-studien, en multisenter, randomisert, dobbel-blind, placebokontrollert studie som gikk over 4 år, 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 i studien). Resultater fra denne studien viste en høyere forekomst 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 Dutasteride/Tamsulosin Hexal må derfor regelmessig vurderes for prostatakreft (se pkt. 5.1).

Prostata spesifikt antigen (PSA)

Serumkonsentrasjonen av prostata spesifikt antigen (PSA) er en viktig komponent for å oppdage prostatakreft. Dutasteride/Tamsulosin Hexal gir en reduksjon i gjennomsnittlig serum PSA-nivå med ca. 50 % etter 6 måneders behandling.

Pasienter som behandles med Dutasteride/Tamsulosin Hexal, skal få fastslått en ny PSA baseline etter 6 måneders behandling med Dutasteride/Tamsulosin Hexal. Det er anbefalt å kontrollere PSA-verdiene regelmessig deretter. Enhver bekreftet økning fra laveste PSA-nivå under behandling med Dutasteride/Tamsulosin Hexal, kan signalisere tilstedeværelse av prostatakreft eller manglende etterlevelse av Dutasteride/Tamsulosin Hexal-behandlingen 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-verdi for en pasient som behandles med dutasterid, skal denne sammenlignes med tidligere PSA-verdier.

Behandling med Dutasteride/Tamsulosin Hexal vil ikke forstyrre bruken av PSA som et verktøy til å assistere i diagnostisering av prostatakreft etter at en ny baseline har blitt fastslått.

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

Før behandling med Dutasteride/Tamsulosin Hexal startes, og regelmessig under behandlingen, skal pasienten undersøkes via digital rektal eksplorasjon, samt andre undersøkelser for prostatakreft.

Kardiovaskulære bivirkninger

I to kliniske studier over 4 år var forekomsten av hjertesvikt (et sammensatt begrep av rapporterte bivirkninger, hovedsakelig hjertesvikt og kongestiv hjertesvikt) marginalt høyere blant pasienter som tok kombinasjonen dutasterid og en alfa-1-blokker, primært tamsulosin, enn blant pasientene som ikke tok kombinasjonen. Forekomsten av hjertesvikt i disse studiene var imidlertid lavere i alle behandlingsgruppene i forhold til placebogruppen, og andre tilgjengelige data om dutasterid og alfa-1-blokkere tyder ikke på at de fører til økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger (se pkt. 5.1).

Brystneoplasi

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

Nedsatt nyrefunksjon

Behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <10 ml/min) bør gjøres med forsiktighet da disse pasientene ikke er studert.

Hypotension

Ortostatisk: Som med andre alfa-1-blokkere, kan det oppstå reduksjon i blodtrykk under behandling med tamsulosin, og som et resultat kan det i sjeldne tilfeller oppstå synkope. Pasienter som begynner behandling

med Dutasteride/Tamsulosin Hexal skal advares om at de må sette seg eller legge seg ned ved første tegn til ortostatisk hypotensjon (svimmelhet, svakhet) inntil symptomene har gått over.

For å minimere potensialet for å utvikle postural hypotensjon, bør pasienten være hemodynamisk stabil på en alfa-1-blokker før behandling med PDE5-hemmere påbegynnes.

Symptomatisk: Forsiktighet anbefales ved samtidig administrasjon av alfablokkere inkludert tamsulosin og PDE5-hemmere (f.eks. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Alfa-1-blokkere og PDE5-hemmere er begge vasodilatorer som kan redusere blodtrykket. Samtidig bruk av disse to legemiddelgruppene kan potensielt forårsake symptomatisk hypotensjon (se pkt. 4.5).

”Intraoperative Floppy Iris Syndrome”

”Intraoperative Floppy Iris Syndrome” (IFIS, en variant av ”small pupil syndrome”) har blitt observert under kataraktkirurgi hos noen pasienter som behandles med eller tidligere har blitt behandlet med tamsulosin. IFIS kan føre til økt risiko for øyekomplikasjoner under og etter operasjonen. Det er derfor ikke anbefalt å starte opp Dutasteride/Tamsulosin Hexal-behandling hos pasienter som skal ha utført kataraktkirurgi.

Under den pre-operative vurderingen bør katarakt-kirurgen og det oftalmiske teamet undersøke om pasienten blir eller har blitt behandlet med Dutasteride/Tamsulosin Hexal, for å sikre at de har tilstrekkelige tiltak for å håndtere IFIS under operasjonen.

Seponering av tamsulosin 1-2 uker før kataraktkirurgi er muligens fordelaktig, men fordelen og lengden på tidsrommet hvor tamsulosin bør seponeres i forkant av kataraktkirurgi er ikke klarlagt.

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.

CYP3A4- og CYP2D6-hemmere

Bruk av tamsulosinhydroklorid sammen med sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol), eller i mindre grad, sterke CYP2D6-hemmere (f.eks. paroksetin), kan medføre økt eksponering av tamsulosin (se pkt. 4.5). Tamsulosinhydroklorid er derfor ikke anbefalt hos pasienter som bruker sterke CYP3A4-hemmere, og bør brukes med forsiktighet hos pasienter som bruker moderate CYP3A4-hemmere, sterke eller moderate CYP2D6-hemmere, en kombinasjon av både CYP3A4 og CYP2D6-hemmere, eller hos pasienter som er langsomme omsettere (”poor metabolisers”) av CYP2D6.

Nedsatt leverfunksjon

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

Dutasteride/Tamsulosin Hexal inneholder lecitin, paraoransje og natrium

Dette legemidlet inneholder lecitin fra soya, noe som kan inneholde soyaolje. Dersom du er allergisk overfor peanøtter eller soya må du ikke bruke dette legemidlet (se pkt. 4.3).

Dette legemidlet inneholder paraoransje (E 110), noe som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som ”natriumfritt”.

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført studier på legemiddelinteraksjon for Dutasteride/Tamsulosin Hexal. Følgende tekst er basert på informasjon som er tilgjengelig for hver av virkestoffene.

Dutasterid

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

Andre legemidlers effekt på farmakokinetikken til dutasterid

Dutasterid blir hovedsakelig eliminert via metabolisme. *In vitro*-studier antyder at denne metabolismen katalyseres av CYP3A4 og CYP3A5. Det er ikke utført formelle interaksjonsstudier 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 hemmere av P-glykoprotein) enn hos andre pasienter.

Langtidskombinasjon av dutasterid med legemidler som er potente hemmere av enzymet CYP3A4 (for eksempel ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol, ketokonazol administrert peroralt) kan øke serumkonsentrasjonene 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. Legg merke til at ved enzymhemming kan den lange halveringstiden bli ytterligere forlenget, og det kan ta mer enn 6 måneder med samtidig behandling før ny steady state nås.

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

Effekt av dutasterid på farmakokinetikken til andre legemidler

I en mindre studie med friske menn (n=24) på 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.

Dutasterid har ingen effekt på farmakokinetikken til 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.

Tamsulosin

Samtidig administrering av tamsulosinhydroklorid sammen med andre legemidler som kan redusere blodtrykket, inkludert anestesimidler, PDE5-hemmere og andre alfa-1-blokkere kan føre til økt hypotensiv effekt. Dutasterid-tamsulosin skal ikke kombineres med andre alfa-1-blokkere.

Samtidig administrering av tamsulosinhydroklorid og ketokonazol (en sterk CYP3A4-hemmer) resulterte henholdsvis i en 2,2-ganger og 2,8-ganger økning av C_{max} og AUC for tamsulosinhydroklorids. Samtidig administrering av tamsulosinhydroklorid og paroksetin (en sterk CYP2D6-hemmer) resulterte henholdsvis i en 1,3-ganger og 1,6-ganger økning av C_{max} og AUC for tamsulosinhydroklorid. Ved samtidig administrering av en sterk CYP3A4-hemmer er en lignende økning i eksponering forventet hos langsomme omsettere ("poor metabolisers") av CYP2D6 sammenlignet med raske omsettere ("extensive metabolisers"). Effektene av administrering av både CYP3A4- og CYP2D6-hemmere sammen med tamsulosinhydroklorid er ikke

undersøkt klinisk, men det er imidlertid risiko for en signifikant økning av eksponering for tamsulosin (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering av tamsulosinhydroklorid (0,4 mg) og cimetidin (400 mg hver sjette time i seks dager) ga redusert clearance (26 %) og økt AUC (44 %) for tamsulosinhydroklorid. Forsiktighet skal utvises når dutasterid-tamsulosin kombineres med cimetidin.

Det er ikke utført en definitiv interaksjonsstudie mellom tamsulosinhydroklorid og warfarin. Resultater fra begrensede *in vitro* og *in vivo* studier gir ikke entydige konklusjoner. Diklofenak og warfarin kan imidlertid øke eliminasjonshastigheten til tamsulosin. Forsiktighet må utvises når warfarin kombineres med tamsulosinhydroklorid.

Det er ikke sett interaksjoner når tamsulosinhydroklorid er gitt samtidig med enten atenolol, enalapril, nifedipin eller teofyllin. Plasmakonsentrasjon av tamsulosin reduseres når det gis samtidig med furosemid, men da konsentrasjonen til tamsulosin forblir innenfor normalområdet er det ikke nødvendig å endre doseringen.

In vitro endrer verken diazepam, propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptylin, diklofenak, glibenklamid eller simvastatin den frie andelen tamsulosin i human plasma. Ingen doser av tamsulosin endrer den frie andelen av diazepam, propranolol, triklormetiazid eller klormadinon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Dutasteride/Tamsulosin Hexal er kontraindisert til bruk hos kvinner. Det er ikke gjort studier for å undersøke effekten av Dutasteride/Tamsulosin Hexal på graviditet, amming og fertilitet. Følgende informasjon er basert på data tilgjengelig fra studier for hver av virkestoffene (se pkt. 5.3).

Graviditet

Slik som for andre 5-alfareduktasehemmere, hemmer dutasterid omdannelsen av testosteron til dihydrotestosteron, og kan, dersom det gis til en kvinne som bærer et guttefoster, hemme utviklingen av eksterne genitalier hos fosteret (se pkt. 4.4). Små mengder dutasterid har blitt gjenfunnet i sæd hos personer som har tatt dutasterid. Det er ikke kjent hvorvidt et guttefoster vil bli uheldig påvirket dersom 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 anbefalt at pasienten unngår å eksponere partneren for sæd ved å bruke kondom, dersom pasientens partner er eller kan bli gravid.

Administrering av tamsulosinhydroklorid til drektige hunn-rotter og kaniner viste ingen evidens for føtal skade.

For informasjon om prekliniske data, se pkt. 5.3.

Amming

Der er ikke kjent om dutasterid eller tamsulosin skilles ut i morsmelk hos mennesker.

Fertilitet

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

Effekt av tamsulosinhydroklorid på antall spermier eller spermiefunksjonen er ikke undersøkt.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det antas at behandling med Dutasteride/Tamsulosin Hexal ikke påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter må likevel informeres om mulige forekomst av symptomer relatert til ortostatisk hypotensjon, som svimmelhet, mens man tar Dutasteride/Tamsulosin Hexal.

4.8 Bivirkninger

Data presentert her henviser til en 4 års analyse fra en studie hvor dutasterid og tamsulosin ble koadministrert; CombAT studien (Combination of Avodart and Tamsulosin), en sammenligning av dutasterid 0,5 mg og tamsulosin 0,4 mg en gang daglig i fire år som koadministrering eller som monoterapi. Bioekvivalens av kombinasjonen Dutasteride/Tamsulosin Hexal med referenskombinasjonen av dutasterid og tamsulosin er vist (se pkt. 5.2). Informasjon om bivirkningsprofilen for hver av virkestoffene (dutasterid og tamsulosin) er også vist. Det skal bemerkes at alle bivirkningene rapportert for hver av de individuelle virkestoffene ikke nødvendigvis er rapportert ved bruk av Dutasteride/Tamsulosin Hexal, men disse er inkludert i tabellen under til forskriverens informasjon.

Data etter 4 år av CombAT studien har vist at forekomsten av utprøver-vurderte legemiddelrelaterte bivirkninger under første, andre, tredje og fjerde år av behandlingen var henholdsvis 22 %, 6 %, 4 % og 2 % for dutasterid + tamsulosin kombinasjonsbehandling, 15 %, 6 %, 3 % og 2 % for dutasterid monoterapi og 13 %, 5 %, 2 % og 2 % for tamsulosin monoterapi. Den høyere forekomsten av bivirkninger i gruppen med kombinasjonsbehandling det første behandlingsåret var på grunn av høyere forekomst av reproduktive bivirkninger, mer spesifikt ejakulasjonsforstyrrelser, observert i denne gruppen.

Utprøver-vurderte legemiddelrelaterte bivirkninger er rapportert med en forekomst som er større enn eller lik 1 % under det første behandlingsåret i CombAT studien, kliniske studier med BPH monoterapi og i REDUCE-studien er vist i tabellen under.

Bivirkningene til tamsulosin i tabellen under er i tillegg basert på informasjon som er offentlig tilgjengelig. Frekvensen av bivirkninger kan være økt ved bruk av kombinasjonsbehandling.

Frekvensen av bivirkninger identifisert i kliniske studier:

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). Bivirkningene presenteres i henhold til synkende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvenskategori.

Organklasser	Bivirkninger	Dutasteride + Tamsulosin ^a	Dutasteride	Tamsulosin ^c
Nevrologiske sykdommer	Synkope	-	-	Sjeldne
	Svimmelhet	Vanlige	-	Vanlige
	Hodepine	-	-	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Hjertesvikt (Sammensatt term ¹)	Mindre vanlige	Mindre vanlige ^d	-
	Palpitasjoner	-	-	Mindre

Organklassesytem	Bivirkninger	Dutasteride + Tamsulosin ^a	Dutasteride	Tamsulosin ^c
				vanlige
Karsykdommer	Ortostatisk hypotensjon	-	-	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Rhinitt	-	-	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Obstipation	-	-	Mindre vanlige
	Diaré	-	-	Mindre vanlige
	Kvalme	-	-	Mindre vanlige
	Oppkast	-	-	Mindre vanlige
Hud- og underhuds-sykdommer	Angiødem	-	-	Sjeldne
	Stevens-Johnson Syndrom	-	-	Svært sjeldne
	Urtikaria	-	-	Mindre vanlige
	Utslett	-	-	Mindre vanlige
	Kløe	-	-	Mindre vanlige
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdomme	Priapisme	-	-	Svært sjeldne
	Impotens ³	Vanlige	Vanlige _b	-
	Endret (reduert) libido ³	Vanlige	Vanlige _b	-
	Ejakulasjonsforstyrrelser ^{3 ^}	Vanlige	Vanlige _b	Vanlige
	Brystsykdommer ²	Vanlige	Vanlige _b	-
Generelle lidelser og	Asteni	-	-	Sjeldne

Organklasser	Bivirkninger	Dutasterid + Tamsulosin ^a	Dutasterid	Tamsulosin ^c
reaksjoner på administrasjonsstedet				

^a Dutasterid + tamsulosin fra CombAT studien – frekvensene av disse bivirkningene reduseres i løpet av behandlingsperioden (fra år 1 til år 4).

^b Dutasterid: fra kliniske studier med BPH monoterapi.

^c Tamsulosin: fra EU Core Safety profilen til tamsulosin.

^d REDUCE-studien (se pkt. 5.1)

¹ Den sammensatte termen hjertesvikt omfatter kongestiv hjertesvikt, hjertesvikt, svikt i venstre ventrikkel, akutt hjertesvikt, kardiogent sjokk, akutt svikt i venstre ventrikkel, svikt i høyre ventrikkel, akutt svikt i høyre ventrikkel, ventrikkelsvikt, kardiopulmonal svikt, kongestiv kardiomyopati.

² Inkluderer ømme bryst og forstørrede bryst.

³ Disse seksuelt relaterte bivirkningene er assosiert med dutasterid-behandling (inkludert monoterapi og kombinasjonsbehandling med tamsulosin). Disse bivirkningene kan vedvare etter seponering av behandling. Årsakssammenhengen med dutasterid er ikke kjent.

[^] Inkluderer redusert sædvolum.

ANDRE DATA

REDUCE-studien viste en høyere forekomst av prostatakreft med Gleason-score 8–10 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).

Data fremkommet etter markedsføring

Bivirkninger som har fremkommet etter markedsføring over hele verden er identifisert fra spontanrapporter; den reelle forekomsten er derfor ikke kjent.

Dutasterid

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent: Allergiske reaksjoner inkludert utslett, kløe, urtikaria, lokalt ødem og angioødem.

Psykiatriske lidelser

Ikke kjent: Depresjon.

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: Alopesi (primært tap av kroppshår), hypertrikose.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Ikke kjent: Smerter og hevelse i testiklene.

Tamsulosin

Under bivirkningsovervåkning etter markedsføring har rapporter om ”Intraoperative Floppy Iris Syndrome” (IFIS, en variant av ”small pupil syndrome”) under kataraktkirurgi blitt assosiert med behandling med alfa-1-blokkere, inkludert tamsulosin (se pkt. 4.4).

Atrieflimmer, arytmi, takykardi, dyspné, epistaksis, sløret syn, svekket syn, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, ejakulasjonsforstyrrelser, retrograd ejakulasjon, ejakulasjonssvikt og munntørrehet har i tillegg blitt rapportert i forbindelse med bruk av tamsulosin. Frekvens av disse hendelsene og årsaksammenheng med tamsulosin kan ikke fastslås med sikkerhet.

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ingen tilgjengelige data med hensyn på overdosering av Dutasteride/Tamsulosin Hexal. Følgende tekst er basert på informasjon som er tilgjengelig for hver av virkestoffene.

Dutasterid

I studier 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 intet spesifikt antidot for dutasterid. Ved mistanke om overdosering skal det derfor gis nødvendig symptomatisk og støttende behandling.

Tamsulosin

Akutt overdose med 5 mg tamsulosinhydroklorid er rapportert. Akutt hypotensjon (systolisk blodtrykk 70 mm Hg), oppkast og diaré ble observert, hvilket ble behandlet med væskeerstatning og pasienten kunne skrives ut samme dag. I tilfelle akutt hypotensjon etter overdosering, bør kardiiovaskulær støttebehandling gis. Blodtrykket kan gjenopprettes og hjerterytmen bringes tilbake til normalen ved å legge pasienten ned. Dersom dette ikke hjelper, så kan volumekspanderende midler og om nødvendig vasopressorer benyttes. Nyrefunksjonen bør overvåkes og generell støttebehandling gis. Det er usannsynlig at dialyse vil hjelpe siden tamsulosin bindes til plasmaproteiner i svært høy grad.

Når store kvanta er involvert, kan medisinsk kull og et osmotisk laksativ som natriumsulfat kan administreres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Alfablokkere, ATC-kode: G04C A52

Dutasterid-tamsulosin er en kombinasjon av to legemidler: dutasterid, en dobbel 5-alfareduktasehemmer (5-ARI) og tamsulosinhydroklorid, en antagonist av α_{1A} - og α_{1D} -adrenoreseptorer. Disse legemidlene har komplementære virkningsmekanismer som hurtig forbedrer symptomer, urinflow og reduserer risiko for akutt urinretensjon (AUR) og behov for BPH-relatert kirurgi.

Dutasterid reduserer sirkulerende nivåer av dihydrotestosteron (DHT) ved å hemme både type 1 og type 2 av 5-alfareduktaseisoenzymer, som er ansvarlige for omdanningen av testosteron til DHT. DHT er det

androgenet som hovedsakelig er ansvarlige for prostatavekst og BHP utvikling. Tamsulosin hemmer α_{1a} og α_{2a} adrenerge reseptorer i stromal glatt muskulatur i prostata og i blærehalsen. Omtrent 75 % av α_{1-} reseptorene i prostata er av α_{1a} -subtypen.

Koadministrasjon av dutasterid og tamsulosin

Følgende utsagn reflekterer tilgjengelig informasjon om samtidig administrasjon av dutasterid og tamsulosin.

Dutasterid 0,5 mg/dag (n = 1623), tamsulosin 0,4 mg/dag (n = 1611) eller koadministreringen av dutasterid 0,5 mg pluss tamsulosin 0,4 mg (n = 1610) ble undersøkt hos menn med moderat til alvorlige symptomer på BPH som hadde prostata ≥ 30 ml og en PSA verdi innen området 1,5 – 10 ng/ml i en 4 års multisenter, multinasjonal, randomisert, dobbelblind, parallellgruppestudie. Omtrent 53 % av pasientene hadde tidligere fått behandling med 5-alfareduktasehemmer eller α -1-blokker. Det primære effektendepunktet for de første 2 årene av studien var endring i International Prostate Symptom Score (IPSS), et vurderingsverktøy bestående av 8 deler basert på AUA-SI med et tilleggsspørsmål om livskvalitet. Sekundære effektendepunkter ved 2 år inkluderte maksimal urin flow rate (Qmax) og prostatavolum. Kombinasjonen oppnådde signifikans for IPSS fra måned 3 sammenlignet med dutasterid og fra måned 9 sammenlignet med tamsulosin. For Qmax oppnådde kombinasjonen signifikans fra måned 6 sammenlignet med både dutasterid og tamsulosin.

Kombinasjonen dutasterid og tamsulosin gir overlegen forbedring i symptomer sammenlignet med hver av komponentene gitt i monoterapi. Etter 2 års behandling viste kombinasjonsbehandlingen statistisk signifikant justert gjennomsnittsförbedring i symptom score fra baseline på -6,2 enheter.

Den justerte gjennomsnittsförbedringen i flow rate fra baseline var 2,4 ml/sek for kombinasjonsbehandlingen, 1,9 ml/sek for dutasterid og 0,9 ml/sek for tamsulosin. Den justerte gjennomsnittsförbedringen i "BPH Impact Index" (BII) fra baseline var -2,1 enheter for kombinasjonsbehandlingen, -1,7 for dutasterid og -1,5 for tamsulosin. Disse förbedringene i flow rate og BII var statistisk signifikante for kombinasjonsbehandlingen sammenlignet med begge monoterapiene.

Reduksjonen i totalt prostatavolum og overgangssonevolum etter 2 års behandling var statistisk signifikant for kombinasjonsbehandlingen sammenlignet med tamsulosin monoterapi alene.

Det primære effekt-endepunktet ved 4 års behandling var tid til første AUR eller BHP-relaterte kirurgi. Etter 4 års behandling reduserte kombinasjonsbehandlingen statistisk signifikant risiko for AUR eller BHP-relatert kirurgi (65,8 % risikoreduksjon $p < 0,001$ [95 % KI 54,7 % til 74,1 %]) sammenlignet med tamsulosin monoterapi. Forekomst 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 monoterapi reduserte kombinasjonsbehandling risiko for AUR eller BPH-relatert kirurgi med 19,6 % ($p = 0,18$ [95 % KI -10,9 % til 41,7 %]). Forekomst av AUR eller BPH-relatert kirurgi ved år 4 var 5,2 % for dutasterid. Sekundære effekt-endepunkter etter 4 års behandling inkluderte tid til klinisk progresjon (definert som en sammensetning av: förverring i IPSS med ≥ 4 poeng, BPH-relaterte hendelser av AUR, inkontinens, urinveisinfeksjon (UVI), og nyreinsuffiensen), endring i International Prostate Symptom Score (IPSS), maksimal urinflow rate (Qmax) og prostatavolum. IPSS er et vurderingsverktøy bestående av 8 deler basert på AUA-SI med et tilleggsspørsmål om livskvalitet. Resultat etter 4 års behandling er vist nedenfor:

Parameter	Tidspunkt	Kombinasjon	Dutasterid	Tamsulosin
-----------	-----------	-------------	------------	------------

AUR eller BPH relatert kirurgi (%)	Forekomst ved måned 48	4,2	5,2	11,9a
Klinisk progresjon* (%)	Måned 48	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (enheter)	[Baseline] Måned 48 (Endring fra baseline)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Qmax (ml/sek)	[Baseline] Måned 48 (Endring fra baseline)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Prostatavolum (ml)	[Baseline] Måned 48 (Endring fra baseline)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Volum av prostata overgangssone (ml)#	[Baseline] Måned 48 (Endring fra baseline)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
BPH Impact Index (BII) (enheter)	[Baseline] Måned 48 (Endring fra baseline)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
IPSS spørsmål 8 (BPH-relatert helsestatus) (enheter)	[Baseline] Måned 48 (Endring fra baseline)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Baseline verdier er gjennomsnittsverdier og endringer fra baseline er justerte gjennomsnittsendringer.

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

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

- Kombinasjonen oppnådde signifikans ($p < 0,001$) vs. tamsulosin ved måned 48
- Kombinasjonen oppnådde signifikans ($p < 0,001$) vs. dutasterid ved måned 48

Dutasterid

Dutasterid 0,5 mg daglig eller placebo ble evaluert 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 multisenter, multinasjonale, placebokontrollerte og dobbeltblinde primæreffektstudier av 2 års varighet. Studiene fortsatte videre som åpne studier til 4 år hvor alle gjenværende pasienter i studien mottok dutasterid i samme 0,5 mg dose. 37 % av de opprinnelige placebo-randomiserte pasientene og 40 % av de dutasterid-randomiserte pasientene var fortsatt i studien ved 4 år. Majoriteten (71 %) av de 2340 forsøkspersonene i den åpne oppfølgingsstudien fullførte de ekstra 2 årene med åpen behandling.

De viktigste kliniske effektparametrene var American Urological Association Symptom Index (AUA- SI), maksimal urinflow (Qmax) og forekomsten 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 baseline var gjennomsnittsscore 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 hadde 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 den 2 års åpne oppfølgingsstudien.

Qmax (maksimal urinflow):

Gjennomsnittlig baseline for Qmax i studiene var ca. 10 ml/sek (normal Qmax ≥ 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 forekomsten 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 hårtapsmønster (alopecia androgenica).

Tyreoideafunksjon:

Tyreoideafunksjon ble evaluert hos friske menn i en studie av ett års varighet. Nivået av fritt tyroksin var stabilt under dutasteridbehandlingen, men TSH-nivåene var lettere forhøyet (med 0,4 MCIU/ml) sammenliknet med placebo etter ett års behandling. Selv om TSH-nivåene var variable, forble imidlertid median TSH-variasjonsbredde (1,4-1,9 MCIU/ml) innenfor normale grenser (0,5-5/6 MCIU/ml), nivå av fritt tyroksin var stabilt innenfor normalområdet og liknende for både placebo og dutasterid behandling. Endringene i TSH ble ikke ansett som klinisk signifikante. Det var ikke evidens for at dutasterid har negativ innvirkning på tyreoideafunksjon i noen av de kliniske studiene.

Brystneoplasi:

I de kliniske studiene av 2-års varighet som omfattet 3374 pasientår med eksponering for dutasterid, og ved tidspunkt for registrering i den 2-års åpne studieforlengelsen, ble det rapportert om 2 tilfeller av brystkreft hos menn behandlet med dutasterid og 1 tilfelle av brystkreft hos en pasient som fikk placebo. De 4 år lange kliniske studiene CombAT og REDUCE omfattet 17 489 pasientår med eksponering for dutasterid, og 5027 pasientår med eksponering for 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 risiko 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) gjennom 52 uker med behandling og 24 uker med oppfølging etter behandlingen. Etter 52 uker var den gjennomsnittlige prosentvise reduksjonen fra baseline i totalt

antall spermier, sædvolum og spermimotoilitet henholdsvis 23 %, 26 % og 18 % i dutasteridgruppen, når denne var justert for endring fra baseline i placebogruppen. Spermkonsentrasjon og spermmorfologi var upåvirket. Etter 24 uker med oppfølging, var den gjennomsnittlige prosentvise endring i totalt antall spermier i dutasteridgruppen fortsatt 23 % lavere enn baseline. Mens gjennomsnittsverdiene for alle parametere til alle tidspunkt lå innenfor normalverdiene og derfor ikke svarte til de predefinerte kriterier for klinisk signifikant endring (30 %), hadde to av forsøkspersonene i dutasteridgruppen en reduksjon i antallet av spermier på mer enn 90 % i forhold til baseline etter 52 uker, med delvis rekonvalesens ved oppfølgingen etter 24 uker. Muligheten for nedsatt mannlig fertilitet kan ikke utelukkes.

Kardiovaskulære bivirkninger

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

I en separat 4-års studie av 8231 menn i alderen 50 til 75 år (REDUCE studien), med tidligere negativ biopsi for prostatakraft 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 alfa-1-blokker samtidig (12/1152; 1,0 %) sammenlignet med individer som tok dutasterid og ingen alfa-1-blokker (18/2953; 0,6 %), placebo og en alfa-1-blokker (1/1399; <0,1 %) eller placebo og ingen alfa-1-blokker (15/2727; 0,6 %).

En meta-analyse av 12 randomiserte, placebo- eller komparatorkontrollerte kliniske studier (n=18802) evaluerte risiko for utvikling av kardiovaskulære bivirkninger etter bruk av dutasterid (ved sammenligning av kontroller), fant ingen statistisk signifikant økning av 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).

Prostatakraft og høygradige tumorer:

I en 4-års sammenligning av placebo og dutasterid hos 8231 menn i alderen 50 til 75 år, med tidligere negativ biopsi for prostatakraft 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 (REDUCE studien), hadde 6706 individer prostata nålebiopsi (hovedsakelig påkrevet fra protokoll) tilgjengelig for å bestemme Gleason score. I studien ble det diagnostisert 1517 tilfeller av prostatakraft. Majoriteten av biopsi-påviselig prostatakraft i begge terapigruppene ble diagnostisert som lavgradig (Gleason 5-6, 70 %).

Det var høyere forekomst av prostatakraft med Gleason-score 8-10 i dutasteridgruppen (n=29; 0,9 %) sammenlignet med placebogruppen (n=19; 0,6 %) (p=0,15). I år 1-2 var antallet individer med Gleason 8-10 kreft likt i dutasteridgruppen (n=17, 0,5 %) og placebogruppen (n=18, 0,5 %). I år 3-4 ble det diagnostisert flere tilfeller av Gleason 8-10 prostatakraft 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 prostatakraft. Prosentdelen av individer som ble diagnostisert med Gleason 8-10 prostatakraft 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 forekomsten av Gleason 7-10 prostatakraft (p=0,81).

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

I en 4-års BHP-studie (CombAT) hvor det i følge 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 prostatakreft (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.

Sammenhengen mellom dutasterid og høygradig prostatakreft er ikke klarlagt.

Effekter på seksuell funksjon:

Effektene av Dutasterid/Tamsulosin på seksuell funksjon ble vurdert i en dobbeltblind, placebokontrollert studie hos seksuelt aktive menn med BPH (n=243 Dutasterid-tamsulosin GSK, 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 forverring av områdene ejakulasjon og generell tilfredshet heller enn spørsmålene om ereksjon. Disse effektene påvirket ikke studiedeltakernes oppfatning av Dutasterid/Tamsulosin, som ble vurdert med større statistisk signifikant tilfredshet i løpet av 12 måneder 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.

Tamsulosin

Tamsulosin øker den maksimale uringjennomstrømmingen ved å relaksere glatt muskulatur i prostata og uretra, og letter derved blæretømmingen. Det forbedrer også lagringssymptomer hvor blæreinstabilitet spiller en viktig rolle. Disse effektene på lagrings- og tømmingssymptomene vedvarer under langtidsbehandling. Behovet for kirurgi eller bruk av kateter forsinkes signifikant.

Alfa-1-blokkere kan redusere blodtrykket ved å redusere perifer motstand. Det ble ikke observert endringer i blodtrykk av klinisk relevans i studier med tamsulosin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er vist bioekvivalens mellom dutasterid-tamsulosin og samtidig dosering med dutasterid og tamsulosin i egne separate kapsler.

Bioekvivalensstudien av enkeltdose ble utført både fastende og etter inntak av mat. Det ble observert en 30 % reduksjon i C_{max} for tamsulosinkomponenten av dutasterid-tamsulosin når tatt sammen med mat sammenlignet med uten mat. Matinntak hadde ingen effekt på AUC av tamsulosin.

Absorpsjon

Dutasterid

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

Tamsulosin

Tamsulosinhydroklorid absorberes fra tarmen og biotilgjengeligheten er nesten fullstendig. Både raten og utstrekningen av absorpsjon av tamsulosin er redusert når tatt innen 30 minutter etter et måltid. Jevn absorpsjon kan sikres ved at pasienten alltid tar Dutasteride/Tamsulosin Hexal etter det samme måltidet. Tamsulosin viser doseavhengig plasmaeksposering.

Maksimal plasmanivåer nås ca. 6 timer etter en enkeltdose tamsulosin tatt etter et måltid, og i steady state som nås innen dag 5 ved gjentatte doseringer, er C_{max} for steady state hos pasienter ca. to tredjedeler høyere enn det som oppnås etter en enkeltdose. Selv om dette ble observert hos eldre, forventes samme resultat hos yngre pasienter.

Distribusjon

Dutasterid

Dutasterid har et stort distribusjonsvolum (300 til 500 l) og har høy plasmaproteinbindingsgrad (> 99,5 %). Etter daglig dosering oppnås serumkonsentrasjon av dutasterid lik 65 % av konsentrasjonen ved steady state etter 1 måned og ca. 90 % etter 3 måneder. Steady state serumkonsentrasjon (C_{ss}) på ca. 40 ng/ml oppnås etter 6 måneder med 0,5 mg én gang daglig. Overgang av dutasterid fra serum til sæd er gjennomsnittlig 11,5 %.

Tamsulosin

Hos mennesker har tamsulosin 99 % plasmaproteinbinding. Distribusjonsvolumet er lavt (omkring 0,2 l/kg).

Biotransformasjon

Dutasterid

Dutasterid er i stor grad metabolisert *in vivo*. Dutasterid metaboliseres *in vitro* av cytokrom P450 (CYP) 3A4 og 3A5 til tre monohydroksylerte metabolitter og én dihydroksylert metabolitt.

Etter oral dosering av dutasterid 0,5 mg daglig til steady state, blir 1,0 % til 15,4 % (gjennomsnittlig 5,4 %) av den administrerte dosen utskilt som uforandret dutasterid i feces. Resten skilles ut i feces 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) er detektert i urin hos mennesker.

Tamsulosin.

Det er ingen enantiomerisk biokonversjon fra tamsulosinhydroklorid [R(-) isomer] til S(+) isomeren hos mennesker. Tamsulosinhydroklorid metaboliseres i stor grad av CYP-enzymene i leveren og mindre enn 10 %

av dosen skilles ut uforandret i urinen. Den farmakokinetiske profilen hos mennesker er imidlertid ikke etablert. *In vitro* resultater indikerer at CYP3A4 og CYP2D6 er involvert i metabolisme av tamsulosin i tillegg til mindre bidrag fra andre CYP-isoenzymer. Hemming av de hepatiske metabolisme-enzymene kan føre til økt eksponering for tamsulosin (se pkt. 4.4 og 4.5). Metabolittene av tamsulosinhydroklorid gjennomgår utstrakt konjugering til glukuronid eller sulfat før renal utskillelse.

Eliminasjon

Dutasterid

Eliminasjonen av dutasterid er doseavhengig og prosessen synes å være to parallelle eliminasjonsveier. Én som kan mettes ved klinisk relevante konsentrasjoner og én som ikke kan mettes. Ved lave serumkonsentrasjoner (mindre enn 3 ng/ml) blir dutasterid eliminert raskt via både den konsentrasjonsavhengige og den konsentrasjonsuavhengige eliminasjonsveien. Enkeltdoser på 5 mg eller mindre viste antydning til rask eliminering og en 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 ca. 3–5 uker.

Tamsulosin

Tamsulosin og dens metabolitter skilles i hovedsak ut i urinen hvor omtrent 9 % av dosen skilles ut som uforandret virkestoff.

Etter administrering av intravenøs eller oral formulering med hurtig frisetting er halveringstiden for tamsulosin i plasma mellom 5 og 7 timer. På grunn av absorpsjonsrate-kontrollert farmakokinetikk med tamsulosin kapsler med modifisert frisetting, er halveringstiden når tatt sammen med mat omtrent 10 timer og ved steady state er den omtrent 13 timer.

Eldre

Dutasterid

Farmakokinetikken til dutasterid ble undersøkt hos 36 friske menn mellom 24 og 87 år etter administrering 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 år med de som var eldre enn 70 år.

Tamsulosin

En sammenligning mellom studier av eksponering (AUC) og halveringstid for tamsulosinhydroklorid indikerer at den farmakokinetiske eksponeringen av tamsulosinhydroklorid er litt forlenget hos eldre menn sammenlignet med unge friske, mannlige frivillige. Reell clearance er avhengig av bindingsgraden til tamsulosin til AAG, men reduseres med alder og resulterer i 40 % samlet høyere eksponering (AUC) hos pasienter mellom 55 og 75 år sammenlignet med pasienter mellom 20 og 32 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Dutasterid

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 til dutasterid er forventet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Tamsulosin

Farmakokinetikken til tamsulosin er undersøkt hos 6 pasienter med mild til moderat ($30 \leq CL_{cr} < 70$ ml/min/1,73 m²) eller moderat til alvorlig ($10 \leq CL_{cr} < 30$ ml/min/1,73 m²) nedsatt nyrefunksjon, og sammenliknet med 6 pasienter med normal nyrefunksjon ($CL_{cr} > 90$ ml/min/1,73 m²). Mens det ble observert en endring i samlet plasmakonsentrasjon av tamsulosinhydroklorid som et resultat av endret binding til AAG, var konsentrasjon av ubundet (aktivt) tamsulosinhydroklorid og reell clearance relativt konstant. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering av kapsler med tamsulosinhydroklorid for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med terminal nyresykdom ("end stage renal disease") ($CL_{cr} < 10$ ml/min/1,73 m²) er ikke studert.

Nedsatt leverfunksjon

Dutasterid

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

Tamsulosin

Farmakokinetikken til tamsulosinhydroklorid er undersøkt hos 8 pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh's klassifisering: Grad A og B), og sammenliknet med 8 pasienter med normal leverfunksjon. Mens det ble observert endring i samlet plasmakonsentrasjon for tamsulosinhydroklorid som et resultat av endret binding til AAG, var konsentrasjon av ubundet (aktivt) tamsulosinhydroklorid ikke signifikant endret, og det ble observert kun moderat (32 %) endring i reell clearance av ubundet tamsulosinhydroklorid. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering av tamsulosinhydroklorid for pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Tamsulosinhydroklorid er ikke studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke utført ikke-kliniske studier med Dutasteride/Tamsulosin Hexal. Dutasterid og tamsulosinhydroklorid har i stor utstrekning blitt studert hver for seg i toksikologiske tester hos dyr, og funnene var samsvarende med de kjente farmakologiske virkningene av 5-alfareduktasehemmere og alfa-1-blokkere. Følgende tekst er basert på informasjon som er tilgjengelig fra hver av virkestoffene.

Dutasterid

Aktuelle studier for generell toksisitet, gentoksisitet 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.

Som for andre 5-alfareduktasehemmere, er det sett feminisering av foster av hannkjønn hos rotter og kaniner når dutasterid ble gitt under drektighetsperioden. Dutasterid er funnet i blod hos 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 hannkjønn 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.

Tamsulosin

Studier av generell toksisitet og gentoksisitet viste ingen spesiell risiko for mennesker annet enn det som er relatert til de farmakologiske egenskapene av tamsulosin.

I karsinogenitetsstudier hos rotter og mus viste tamsulosinhydroklorid en økt risiko for proliferative endringer i melkekjertlene hos hunnrotter. Disse funnene er sannsynligvis medierte av hyperprolaktinemi og forekommer kun ved høye doser, og er ikke ansett som klinisk relevante.

Høye doser av tamsulosinhydroklorid resulterte i en reversibel reduksjon i fertilitet hos hannrotter. Dette ble vurdert som muligens på grunn av endringer i sædinnhold eller svekket ejakulasjon. Effekten til tamsulosin på spermtall eller spermiefunksjon er ikke undersøkt.

Administrering av tamsulosinhydroklorid til drektige rotter og kaniner ved doser over terapeutisk dose viste ingen evidens for skade på fosteret.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Hardt kapselskall:

Hypromellose

Karragenan (E 407)

Kaliumklorid

Titandioksid (E 171)

Rødt jernoksid (E 172)

Paraoransje (E 110)

Dutasterid i myk kapsel:

Innhold i kapselen:

Glyserolmonokaprylkaprat Butylhydroksytoluen (E 321)

Mykt kapselskall:

Gelatin

Glyserol

Titandioksid (E 171)

Gult jernoksid (E 172)

Triglyserider av middels kjedelengde

Lecitin (kan inneholde soyaolje) (E 322)

Tamsulosin-pellets:

Mikrokrystallinsk cellulose

Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1) dispersjon 30 %

Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1) Magnesiumstearat

Natriumhydroksid

Triacetin

Talkum

Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

For HDPE-boks med 30 kapsler, bruk ikke lenger enn 6 uker etter åpning av boksen og for boks med 90 kapsler bruk ikke lenger enn 18 uker etter åpning av boksen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE), forseglet med aluminiumfolie med barnesikret lokk av polypropylen.

Aluminium/aluminium blister.

De er tilgjengelig i pakninger som inneholder 7, 30 og 90 kapsler pakket i plastboks (HDPE) eller aluminium-aluminium-blister.

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 vært i 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

Hexal A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

20-13619

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. januar 2021

Dato for siste fornyelse: 9. august 2024

10. OPPDATERINGSDATO

01.03.2024