PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dutasteride Medical Valley 0,5 mg mjuka kapslar.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 0,5 mg dutasterid.

Hjälpämne med känd effekt:
Varje kapsel innehåller lecitin (kan innehålla sojaolja) (E322) och 299,46 mg propylenglykolmonokaprylat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, mjuk.

Dutasteride Medical Valley mjuka kapslar är avlånga mjuka gelatinkapslar (cirka 16,5 x 6,5 mm) med ljusgul färg, fyllda med genomskinlig vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttliga till svåra symtom av benign prostatahyperplasi (BPH).
Reduktion av risken för akut urinretention (AUR) och kirurgiska ingrepp hos patienter med måttliga till svåra symtom av BPH.
För information om behandlingseffekter och patientpopulationer som studerats i kliniska prövningar se avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dutasteride Medical Valley kan administreras ensamt eller kombinerat med alfablockeraren tamsulosin (0,4 mg) (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Dosering
Vuxna (inklusive äldre)
Den rekommenderade dosen av Dutasteride Medical Valley är en kapsel (0,5 mg) peroralt en gång per dag. Kapslarna ska sväljas hela och får inte tuggas eller öppnas eftersom kontakt med kapselns innehåll kan orsaka slemhinneirritation i munhåla och svalg. Kapslarna kan tas oberoende av måltid. Även om en förbättring kan noteras efter kort tid, kan det ta upp till 6

månader innan svar på behandlingen uppnås. Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Effekten av nedsatt njurfunktion på dutasterids farmakokinetik har inte studerats. Dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion förväntas inte vara nödvändig (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion
Effekten av nedsatt leverfunktion på dutasterids farmakokinetik har inte studerats så försiktighet bör iakttas hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och avsnitt 5.2). Hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion är användning av dutasterid kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

4.3 Kontraindikationer

Dutasteride Medical Valley är kontraindicerat för:
- Patienter med överkänslighet mot dutasterid, andra 5-alfa-reduktashämmare, soja, jordnötter eller mot något annat hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Kvinnor, barn och ungdomar (se avsnitt 4.6).
- Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Detta läkemedel innehåller lecitin (kan innehålla sojaolja). Patienter som är allergiska mot jordnötter eller soja ska inte använda detta läkemdel.

4.4 Varningar och försiktighet

Kombinationsbehandling ska förskrivas efter en noggrann risk-nytta bedömning på grund av den potentiellt ökade risken för biverkningar (inklusive hjärtsvikt) och efter övervägande av alternativa behandlingsval inklusive monoterapi (se avsnitt 4.2).

Kardiovaskulära biverkningar
I två kliniska studier som pågick under 4 år var incidensen av hjärtsvikt (termen omfattar huvudsakligen hjärtsvikt och hjärtinsufficiens) högre hos personer som tog en kombination av dutasterid och en alfa-blockerare, främst tamsulosin, än hos de som inte tog kombinationen. Incidensen av hjärtsvikt i dessa studier var dock lägre i alla aktiva behandlingsgrupper jämfört med placebogruppen, och annan data tillgänglig för dutasterid eller alfablockerare stöder inte en slutsats om ökade kardiovaskulära risker (se avsnitt 5.1).

Prostataspecifikt antigen (PSA)
Koncentrationen av prostataspecifikt antigen (PSA) i serum är en viktig komponent i detektionen av prostatacancer. Dutasterid orsakar en minskning av PSAs medelvärdet i serum med cirka 50 % efter 6 månaders behandling.

Patienter som får dutasterid ska få ett nytt utgångsvärde för PSA fastställt efter 6 månaders behandling med dutasterid. Därefter rekommenderas regelbunden kontroll av PSA värdena. Varje bekräftad ökning från lägsta PSA värde medan patienten står på dutasterid kan signalera förekomsten av prostatacancer (särskilt höggradig cancer) eller att patienten inte följer ordinationen med dutasterid. Ökningen ska noggrant utvärderas även om dessa värden

fortfarande är inom det normala intervallet för män som inte tar en 5-alfa-reduktashämmare (se avsnitt 5.1).Vid tolkningen av ett PSA värde för en patient som tar dutasterid ska det tidigare PSA värdet uppsökas för jämförelse.

Behandlingen med dutasterid påverkar inte användningen av PSA som ett verktyg för att underlätta diagnos av prostatacancer efter att ett nytt utgångsvärde för PSA har fastställts (se avsnitt 5.1).

Serumnivåerna av totalt PSA återgår till utgångsvärdena inom 6 månader efter avbruten behandling. Förhållandet mellan fritt och totalt PSA förblir konstant även under påverkan av dutasterid . Om man väljer att använda procent fritt PSA som en hjälp att upptäcka prostatacancer hos män som genomgår dutasterid -behandling, tycks inte någon justering av värdet vara nödvändig.

Rektalpalpation liksom andra undersökningar för att utesluta prostatacancer måste utföras på patienter innan behandling med dutasterid påbörjas och regelbundet därefter.

Prostatacancer och höggradiga tumörer
Studien REDUCE, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie som pågick i 4 år, undersökte effekten av dutasterid 0,5 mg dagligen på patienter med hög risk för prostatacancer (inkluderande män i åldern 50 till 75 år med PSA-nivåer på 2,5 till 10 ng/ml och en negativ prostatabiopsi 6 månader före rekrytering till studien) jämfört med placebo. Resultaten av denna studie visade en högre incidens av prostatacancer med Gleason score 8-10 hos dutasteridbehandlade män (n=29, 0,9 %) jämfört med placebo (n=19, 0,6 %). Sambandet mellan dutasterid och prostatacancer med Gleason score 8-10 är inte klarlagt. Män som tar dutasterid ska därför regelbundet utvärderas för prostatacancer (se avsnitt 5.1).

Läckande kasplar
Dutasterid absorberas genom huden. Kvinnor, barn och ungdomar måste därför undvika kontakt med läckande kapslar (se avsnitt 4.6). Om kontakt sker med läckande kapslar, ska kontaktområdet omedelbart tvättas med tvål och vatten.

Nedsatt leverfunktion
Dutasterid har inte studerats på patienter med leversjukdom. Försiktighet bör iakttas vid administrering av dutasterid till patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, avsnitt 4.3 och avsnitt 5.2).

Bröst neoplasi
Bröstcancer har rapporterats hos män som tagit dutasterid i kliniska prövningar och efter lansering. Emellertid visar epidemiologiska studier ingen ökad risk för utveckling av manlig bröstcancer vid användning av 5-alfa-reduktashämmare (se avsnitt 5.1).
Läkare ska instruera sina patienter att omgående rapportera alla förändringar i bröstvävnaden såsom knölar eller utsöndring från bröstvårtan.

Humörsvängningar och depression

Humörsvängningar inklusive nedstämdhet, depression och mindre ofta, självmordstankar, har rapporterats hos patienter behandlade med en annan oral 5-alfa-reduktashämmare. Patienter ska rådas att söka läkarvård om något av dessa symtom uppstår.

Detta läkemedel innehåller 299,46 mg propylenglykolmonokaprylat per kapsel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

För information om minskningen av PSAs serumnivåer under behandling med dutasterid och vägledning angående detektion av prostatacancer, se avsnitt 4.4.

Effekter av andra läkemedel på dutasterids farmakokinetik

Användning tillsammans med CYP3A4 och/eller P-glykoproteinhämmare:
Dutasterid elimineras främst genom metabolism. *In vitro*-studier indikerar att denna metabolism katalyseras av CYP3A4 och CYP3A5. Inga formella interaktionsstudier har utförts med potenta CYP3A4-hämmare. I en populationskinetisk studie förekom dock ett litet antal patienter som samtidigt behandlades med antingen verapamil eller diltiazem (måttliga CYP3A4-hämmare och P-glykoproteinhämmare). Dessa individer hade i medeltal 1,6 respektive 1,8 gånger högre serumkoncentrationer än övriga patienter.

Långvarig kombination av dutasterid med läkemedel som är potenta hämmare av enzymet CYP3A4 (t ex ritonavir, indinavir, nefazodon, itrakonazol, ketokonazol administrerat oralt) kan öka serumkoncentrationerna av dutasterid. Ytterligare 5-alfa-reduktashämning är ej trolig vid ökad exponering av dutasterid. En reduktion av doseringsfrekvensen av dutasterid kan dock övervägas vid uppkomst av biverkningar. Observera att vid enzymhämning kan den långa halveringstiden ytterligare förlängas och det kan ta mer än 6 månader innan nytt steady state uppnås.

Administrering av 12 g kolestyramin 1 timme efter en 5 mg enkeldos av dutasterid påverkade inte dutasterids farmakokinetik.

Effekter av dutasterid på andra läkemedels farmakokinetik
Dutasterid har inga effekter på warfarins eller digoxins farmakokinetik. Detta indikerar att dutasterid inte hämmar/inducerar CYP2C9 eller transportproteinet P-glykoprotein. *In vitro*-interaktionsstudier indikerar att dutasterid inte hämmar enzymerna CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4.
I en liten studie (N=24), med två veckors duration på friska män hade dutasterid (0,5 mg dagligen) ingen effekt på farmakokinetiken för tamsulosin eller terazosin. Det fanns inte heller någon indikation på farmakodynamiska interaktioner i denna studie.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Dutasterid är kontraindicerat för användning av kvinnor.

Graviditet

Liksom andra 5-alfa-reduktashämmare hämmar dutasterid omvandlingen av testosteron till dihydrotestosteron och kan, administrerat till en kvinna som bär på ett foster av manligt kön, hämma utvecklingen av fostrets yttre genitalia (se avsnitt 4.4). Små mängder dutasterid har återfunnits i sädesvätskan hos individer som fått dutasterid 0,5 mg dagligen. Det är inte känt om ett foster av manligt kön påverkas negativt om modern exponeras för sädesvätska från en patient som behandlats med dutasterid (risken är som störst under de första 16 graviditetsveckorna).

Liksom för alla 5-alfa-reduktashämmare rekommenderas att patienten undviker att exponera sin partner för sädesvätska genom att använda kondom när patientens partner är eller kan tänkas vara gravid.

För information om prekliniska data, se avsnitt 5.3.

Amning
Det är okänt om dutasterid passerar över i modersmjölken.

Fertilitet
Dutasterid har rapporterats påverka sädesvätskans egenskaper (reducerat spermieantal, volym sädesvätska och spermierörlighet) hos friska män (se avsnitt 5.1). En möjlig reduktion av manlig fertilitet kan inte uteslutas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Baserat på dutasterids farmakodynamiska egenskaper förväntas inte dutasterid påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Dutasterid som monoterapi
Av 2167 patienter som fick dutasterid i de placebokontrollerade tvååriga fas III prövningarna utvecklade cirka 19 % biverkningar under det första behandlingsåret. Majoriteten av händelserna var milda till måttliga och uppträdde i reproduktionsorganen. Ingen ändring i biverkningsprofilen var märkbar under ytterligare två år i öppna förlängningsstudier.

Följande tabell visar biverkningar rapporterade i kontrollerade kliniska studier och efter lansering. De noterade biverkningarna i kliniska studier är händelser där prövarna bedömt att dessa är relaterade till läkemedlet (med en incidens större än eller lika med 1 %) som har rapporterats med en högre incidens i dutasteridgrupperna än i placebogrupperna under första behandlingsåret. Biverkningar rapporterade efter lansering har härrörts från spontana rapporter efter lansering. Därför är den sanna incidensen inte känd.

Mycket vanliga (≥1/10), Vanliga (≥1/100, <1/10), Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), Mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	**Biverkning**	**Incidens utifrån data från kliniska prövningar**

		Incidens under förstabehandlingsåret (n=2167)	**Incidens under andrabehandlingsåret (n=1744)**
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Impotens*	6,0 %	1,7 %
	Förändrad (minskad) libido*	3,7 %	0,6 %
	Ejakulationsstörningar*^	1,8 %	0,5 %
	Bröstkörtelbesvär+	1,3 %	1,3 %
Immunsystemet	Allergiska reaktioner inkluderande hudutslag, pruritus,urtikaria, lokalt ödemoch angioödem.	**Estimerad incidens utifrån data efter lansering**	
		Inte känd	
Psykiska störningar	Depression	Inte känd	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (främst håravfall från kroppen), hypetrikos	Mindre vanlig	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Testikelsmärta och svullnad	Inte känd	

* Dessa sexuella biverkningar är förenade med dutasteridbehandling (inklusive monoterapi och kombinationsbehandling med tamsulosin). Dessa biverkningar kan kvarstå efter avslutad behandling. Dutasterids påverkan på biverkningarnas varaktighet är okänd.

^ Omfattar minskad spermavolym.

+ Omfattar ömma bröst och bröstförstoring.

Dutasterid kombinerat med alfablockeraren tamsulosin

Data från år 4 i CombAT studien, där dutasterid 0,5 mg (n=1623) och tamsulosin 0,4 mg (n=1611) en gång per dag som monoterapi och i kombination (n=1610) jämfördes har visat att incidensen av biverkningar, bedömda av prövare som läkemedelsrelaterade, under första, andra, tredje och fjärde årets behandling var 22 %, 6 %, 4 % respektive 2 % för dutasterid/tamsulosin kombinationsbehandling, 15 %, 6 %, 3 % respektive 2 % för dutasterid vid monoterapi och 13 %, 5 %, 2 % respektive 2 % för tamsulosin vid monoterapi. Den högre incidensen av biverkningar i gruppen med kombinationsbehandling under första behandlingsåret berodde på en högre incidens av rubbningar i reproduktionsorganen, särskilt ejakulationsstörningar, observerades i denna grupp.

Följande biverkningar, bedömda av prövare som läkemedelsrelaterade, har rapporterats med en incidens som är större än eller lika med 1 % under första behandlingsåret i CombAT-studien; incidens en av dessa händelser under de fyra behandlingsåren visas i följande tabell:

Organsystem	**Biverkning**	**Incidens under behandlingstiden**			
		År 1	År 2	År 3	År 4
	Kombination[a] (n) Dutasterid Tamsulosin	(n=1610) (n=1623) (n=1611)	(n=1428) (n=1464) (n=1468)	(n=1283) (n=1325) (n=1281)	(n=1200) (n=1200) (n=1112)
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Kombination[a] Dutasterid Tamsulosin	 1,4 % 0,7 % 1,3 %	 0,1 % 0,1 % 0,4 %	 <0,1 % <0,1 % <0,1 %	 0,2 % <0,1 % 0 %
Hjärtat	Hjärtsvikt (sammansatt term[b]) Kombination[a] Dutasterid Tamsulosin	 0,2 % <0,1 % 0,1 %	 0,4 % 0,1 % <0,1 %	 0,2 % <0,1 % 0,4 %	 0,2 % 0 % 0,2 %
Reproduktions-organ och bröstkörtel	Impotens[c] Kombination[a] Dutasterid Tamsulosin	 6,3 % 5,1 % 3,3 %	 1,8 % 1,6 % 1,0 %	 0,9 % 0,6 % 0,6 %	 0,4 % 0,3 % 1,1 %
	Förändrad (minskad)libido[c] Kombination[a] Dutasterid Tamsulosin	 5,3 % 3,8 % 2,5 %	 0,8 % 1,0 % 0,7 %	 0,2 % 0,2 % 0,2 %	 0 % 0 % <0,1 %
	Ejakulations-störningar[c ^] Kombination[a] Dutasterid Tamsulosin	 9,0 % 1,5 % 2,7 %	 1,0 % 0,5 % 0,5 %	 0,5 % 0,2 % 0,2 %	 <0,1 % 0,3 % 0,3 %
	Bröstkörtel-besvär[d] Kombination[a] Dutasterid Tamsulosin	 2,1 % 1,7 % 0,8 %	 0,8 % 1,2 % 0,4 %	 0,9 % 0,5 % 0,2 %	 0,6 % 0,7 % 0 %

[a] Kombination = dutasterid 0,5 mg en gång dagligen plus tamsulosin 0,4 mg en gång dagligen.

[b] Hjärtsvikt, sammansatt term som omfattar kronisk hjärtsvikt, hjärtsvikt,vänsterkammarsvikt, akut hjärtsvikt, kardiogen chock, akut vänsterkammarsvikt, högerkammarsvikt, akut högerkammarsvikt, ventrikulärsvikt, kardiopulmonalsvikt, kronisk kardiomyopati.

[c] Dessa sexuella biverkningar är förenade med dutasteridbehandling (inklusive monoterapi och kombinationsbehandling med tamsulosin). Dessa biverkningar kan kvarstå efter avslutad behandling. Dutasterids påverkan på biverkningarnas varaktighet är okänd.

[^] Inklusive minskad spermavolym.

[d] Inklusive bröstförstoring och/eller ömhet i brösten.

Andra data
Resultaten från REDUCE-studien påvisade en högre incidens av prostatacancer med Gleason score 8-10 hos män som behandlades med dutasterid jämfört med placebo (se avsnitt 4.4 och 5.1). Huruvida studieresultaten påverkades av effeken av dutasterid för att minska prostatavolymen eller studierelaterade faktorer har inte fastställts.

Följande har rapporterats i kliniska prövningar och efter lansering: manlig bröstcancer (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

I studier med dutasterid på friska frivilliga har dagliga engångsdoser av dutasterid på upp till 40 mg/dag (80 gånger den terapeutiska dosen) administrerats i 7 dagar utan signifikanta säkerhetsproblem. I kliniska studier har doser på 5 mg dagligen administrerats till patienter i 6 månader utan ytterligare biverkningar än de som sågs vid terapeutiska doser på 0,5 mg. Det finns ingen specifik antidot mot dutasterid. Därför ska, när så är lämpligt, symtomatisk och stödjande behandling ges vid misstänkt överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: testosteron-5-alfa-reduktashämmare, ATC-kod: G04CB02
Dutasterid minskar cirkulerande nivåer av dihydrotestosteron (DHT) genom att hämma både typ 1 och typ 2, 5-alfa-reduktasisoenzymer, vilka svarar för omvandlingen av testosteron till DHT.

Dutasterid som monoterapi
Effekter på DHT/testosteron:
Effekter av dagliga doser dutasterid på minskningen av DHT är dosberoende och observeras inom 1-2 veckor (85 % respektive 90 % reduktion).
Hos patienter med BPH som behandlades med dutasterid 0,5 mg/dag var medianminskningen av DHT i serum 94 % efter ett år och 93 % efter två år. Medianökningen av serumtestosteron var 19 % såväl efter ett som två år.

Effekt på prostatavolym

Signifikanta minskningar av prostatavolymen har noterats så tidigt som en månad efter påbörjad behandling och minskningarna fortsatte till och med månad 24 ($p<0,001$). Dutasterid-behandlingen ledde till en genomsnittlig minskning av totala prostatavolymen med 23,6 % (från 54,9 ml vid baseline till 42,1 ml) vid månad 12 jämfört med en genomsnittlig minskning med 0,5 % (från 54,0 ml till 53,7 ml) i placebogruppen. Signifikanta ($p<0,001$) minskningar noterades också i volymen av prostatas övergångszon så tidigt som en månad efter påbörjad behandling. Minskningarna fortsatte till och med månad 24 med en medelreduktion i volymen av prostatas övergångszon på 17,8 % (från 26,8 ml vid baseline till 21,4 ml) i dutasterid-gruppen jämfört med medelökningen på 7,9 % (från 26,8 ml till 27,5 ml) i placebogruppen vid månad 12. Minskningen av prostatavolymen som sågs under de första två åren med dubbelblind-behandling bibehölls under ytterligare två år i öppna förlängningsstudier. Minskningen av prostatans storlek leder till en förbättring av symtom och en minskning av risken för AUR och BPH-relaterad kirurgi.

Klinisk effekt och säkerhet

Dutasterid 0,5 mg/dag har utvärderats mot placebo i tre primära effektstudier. Dessa multinationella studier har varit multicenter, dubbelblindstudier och har pågått under 2 år och omfattat 4 325 män med måttliga till svåra symtom av BPH vilka hade prostatavolym ≥30 ml och ett PSA-värde inom intervallet 1,5-10 ng/ml. Studierna fortsatte sedan med en öppen förlängning till 4 år där alla kvarstående patienter fick dutasterid i samma dosering på 0,5 mg. Vid 4 år var 37 % av patienterna som initialt randomiserades till placebo och 40 % av de som randomiserades till dutasterid kvar i studien. Majoriteten (71 %) av de 2340 patienterna i de öppna förlängningsstudierna fullföljde de ytterligare två åren med öppen behandling.

De viktigaste kliniska effektmåtten var American Urological Association Symptom Index (AUA-SI), det maximala urinflödet (Q_{max}) samt incidensen av akut urinretention och BPH-relaterad kirurgi.

AUA-SI, som innehåller sju frågor om BPH-relaterade symtom, kan ge maximalt 35 poäng. Vid baseline var genomsnittet ca 17 poäng. Efter sex månaders, ett och två års behandling hade placebogruppen i genomsnitt förbättrats 2,5, 2,5 respektive 2,3 poäng medan dutasterid-gruppen förbättrats 3,2, 3,8 respektive 4,5 poäng. Skillnaderna mellan grupperna var statistiskt signifikant. Förbättringen i AUA-SI som sågs under de första två åren med dubbelblind-behandling bibehölls under ytterligare två år i de öppna förlängningsstudierna.

Q_{max} (maximalt urinflöde):

Q_{max} vid baseline var i genomsnitt ca 10 ml/s (normalt Qmax ≥15 ml/s). Efter ett och två års behandling hade flödet i placebogruppen förbättrats med 0,8 respektive 0,9 ml/s och 1,7 respektive 2,0 ml/s i dutasterid-gruppen. Skillnaden mellan grupperna var statistiskt signifikant från månad 1 till månad 24. Ökningen av maximalt urinflöde som sågs under de första två åren med dubbelblind-behandling bibehölls under ytterligare två år i de öppna förlängningsstudierna.

Akut urinretention och kirurgisk intervention

Efter två års behandling var incidensen av AUR i placebogruppen 4,2 % jämfört med 1,8 % i dutasterid-gruppen (57 % riskreduktion). Denna skillnad är statistiskt signifikant och innebär att 42 patienter (95 % CI 30-73) behöver behandlas i två år för att undvika ett fall av AUR.

Incidensen av BPH-relaterad kirurgi var efter två år 4,1% i placebogruppen och 2,2 % i dutasterid-gruppen (48 % riskreduktion). Skillnaden är statistiskt signifikant och innebär att 51 patienter (95 % CI 33-109) måste behandlas under två år för att undvika ett kirurgiskt ingrepp.

Hårtillväxt
Effekten av dutasterid på hårtillväxt studerades inte formellt under fas III-programmet. 5-alfa-reduktashämmare kan dock minska håravfall och eventuellt inducera hårväxt hos individer med manligt håravfall (manlig androgen alopeci).

Sköldkörtelfunktion
Sköldkörtelfunktion utvärderades i en ettårsstudie av friska män. Fria tyroxinnivåer var stabila under dutasteridbehandling men TSH-nivåerna var något förhöjda (med 0,4 MCIU/ml) jämfört med placebo vid slutet av ettårsbehandlingen. Emellertid varierade TSH-nivåerna, dock bibehölls median TSH intervallet (1,4-1,9 MCIU/ml) inom normala gränser (0,5-5,6 MCIU/ml). Ändringarna i TSH betraktades inte som kliniskt signifikanta. Fria tyroxinnivåer var stabila inom det normala intervallet för både placebo- och dutasteridgrupperna. Inte i någon av de kliniska studierna har det funnits bevis på att dutasterid har negativ effekt på sköldkörtelfunktionen.

Bröstneoplasi
I de kliniska prövningar som pågick under 2 år och som gav 3374 patientår av exponering för dutasterid, och vid tiden för samtycke till den tvååriga öppna förlängningen av prövningen, rapporterades två fall av bröstcancer bland dutasteridbehandlade patienter och ett fall hos en patient som fick placebo. I de kliniska prövningarna som pågick i 4 år, CombAT och REDUCE, och som gav 17 489 patientår av exponering för dutasterid och 5027 patientår av exponering för en kombination av dutasterid och tamsulosin rapporterades inga fall av bröstcancer i någon av behandlingsgrupperna.

Två epidemiologiska fall-kontrollstudier, en utförd i USA (n=339 bröstcancerfall och n=6 780 kontroller) och den andra i en brittisk (n=398 bröstcancerfall och n=3 930 kontroller) vårddatabas, visade ingen ökad risk för utveckling av manlig bröstcancer vid användning av 5-alfa-reduktashämmare (se avsnitt 4.4). Resultaten från den första studien visade inte något positivt samband för manlig bröstcancer (relativ risk under ≥ 1-års användning före bröstcancerdiagnosen jämfört med < 1-års användning: 0,70: 95 % CI 0,34, 1,45). I den andra studien var den beräknade oddskvoten för bröstcancer associerad med användning av 5-alfa-reduktashämmare jämfört med utan användning 1,08: 95 % CI 0,62, 1,87).

Något orsakssamband mellan förekomsten av manlig bröstcancer och långtidsbehandling av dutasterid har inte fastställts.

Effekter på manlig fertilitet

Effekterna av 0,5 mg dutasterid/dag på sädesvätskans egenskaper har utvärderats hos friska frivilliga i åldern 18 till 52 år (n=27 dutasterid, n=23 placebo) under 52 veckors behandling och 24 veckors uppföljning efter avslutad behandling. Den genomsnittliga, procentuella reduktionen i totalt spermieantal, volym sädesvätska och spermierörlighet vid 52 veckor, jämfört med vid behandlingens start, var 23 %, 26 % respektive 18 % i dutasterid-gruppen när justering gjorts för ändringar i placebogruppen över samma tidsperiod. Spermiekoncentrationen och spermiemorfologin var opåverkad. I dutasteridgruppen förblev den genomsnittliga, procentuella förändringen i totalt spermieantal oförändrat 23 % lägre efter 24 veckors uppföljning jämfört med vid behandlingens start. Medan medelvärden för alla parametrar avseende sädesvätskan fanns inom normalintervallet vid alla mätpunkter och inte uppfyllde fördefinierade kriterier för kliniskt signifikant förändring (30 %), uppvisade två personer i dutasterid-gruppen minskningar i spermieantal större än 90% vid 52 veckor jämfört med vid behandlingens start, med partiellt återhämtande vid 24-veckors uppföljningen. En möjlig reduktion av manlig fertilitet kan inte uteslutas.

Dutasterid i kombination med alfablockeraren tamsulosin

Behandling med dutasterid 0,5 mg/dag (n=1623), tamsulosin 0,4 mg/dag (n=1611) eller kombinationen av dutasterid 0,5 mg plus tamsulosin 0,4 mg (n=1610) utvärderades hos manliga patienter med måttliga till svåra symtom av BPH som hade prostata ≥30 ml och ett PSA-värde inom intervallet 1,5-10 ng/ml i en multicenter, multinationell, randomiserad, dubbelblind, parallellgruppstudie (CombAT studien). Ungefär 53 % av patienterna hade tidigare genomgått behandling med 5-alfareduktashämmare eller alfablockerare. Det primära effektmåttet under de första två behandlingsåren var ändringar i International Prostate Symtom Score (IPSS). IPSS är ett frågeformulär med 8 frågor baserat på AUA-SI med ytterligare en fråga om livskvalité. Det sekundära effektmåttet vid 2 år inkluderade maximalt urinflödeshastighet (Qmax) och prostatavolym. Kombinationsbehandlingen uppnådde signifikans för IPSS från månad 3 jämfört med dutasterid och från månad 9 jämfört med tamsulosin. För Qmax uppnådde kombinationen signifikans från månad 6 jämfört med både dutasterid respektive Tamsulosin.

Det primära effektmåttet vid 4 års behandling var tiden till första tillfället av AUR eller BPH-relaterad kirurgi. Efter 4 års behandling med kombinationsbehandlingen uppnåddes statistisk signifikant riskreduktion av AUR eller BPH-relaterad kirurgi (65,8 % riskreduktion p<0,001 [95 % CI 54,7 % to 74,1 %]) jämfört med tamsulosin i monoterapi. Incidensen av AUR eller BPH-relaterad kirurgi var 4,2% vid år 4 för kombinationsbehandlingen och 11,9 % för tamsulosin (p<0.001). Jämfört med dutasterid i monoterapi minskade kombinationsbehandlingen risken för AUR eller BPH-relaterad kirurgi med 19,6 % (p=0,18 [95 % CI -10,9 % to 41,7 %]). Incidensen av AUR eller BPH-relaterad kirurgi vid år 4 var 4,2% för kombinationsbehandlingen och 5,2 % för dutasterid.

Det sekundära effektmåttet efter 4 års behandling inkluderade tid till klinisk progression (definierat som en sammansättning av: IPSS-försämring ≥4 poäng, BPH-relaterade händelser av AUR, inkontinens, urinvägsinfektion (UVI) och njurinsufficiens), ändringar i International Prostate Symtom Score (IPSS), det maximala urinflödet (Qmax) och prostatavolym. Resultat efter 4 års behandling visas nedan:

Parameter	Tidpunkt	Kombination	Dutasterid	Tamsulosin
AUR ellerBPH-relateradkirurgi (%)	Incidens vid månad 48	4,2	5,2	11,9[a]
Klinisk progression* (%)	Månad 48	12,6	17,8[b]	21,5[a]
IPSS (enheter)	[Baslinjen] Månad 48 (ändring från baslinjen)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3[b]	[16,4] -3,8[a]
Qmax (ml/s)	[Baslinjen] Månad 48 (ändring från baslinjen)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7[a]
Prostata-volym (ml)	[Baslinjen] Månad 48 (% ändring från baslinjen)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6[a]
Prostata övergångs-zonvolym (ml)#	[Baslinjen] Månad 48 (% ändring från baslinjen)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2[a]
BPH Impact Index (BII) (enheter)	[Baslinjen] Månad 48 (ändring från baslinjen)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8[b]	[5,3] -1,2[a]
IPSS Fråga 8 (BPH relaterad hälsostatus) (enheter)	[Baslinjen] Månad 48 (ändring från baslinjen)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3[b]	[3,6] -1,1[a]

Baslinjevärdena är medelvärden och ändringar är justerade medeländringar.

[*] Klinisk progression definierades som en sammansättning av: IPSS-försämring ≥4 poäng, BPH-relaterade händelser av AUR, inkontinens, UVI och njurinsufficiens.

[#] Mättes vid utvalda prövningsställen (13 % av de randomiserade patienterna)

[a] Kombinationen uppnådde signifikans (p<0,001) mot tamsulosin vid månad 48

[b] Kombinationen uppnådde signifikans (p<0,001) mot Dutasteride Medical Valley vid månad 48

Kardiovaskulära biverkningar

I en studie som pågick under 4 år på BPH, där 4844 män som fick dutasterid i kombination med tamsulosin (CombAT studien), var incidensen av den sammansatta termen hjärtsvikt i kombinationsgruppen (14/1610; 0,9 %) högre än i vardera monoterapigrupp: dutasterid (4/1623; 0,2 %) och tamsulosin (10/1611; 0,6 %).

I en annan studie som pågick under 4 år där 8231 män i åldern 50-75 år med tidigare negativ biopsi för prostatacancer samt ett utgångsvärde för PSA mellan 2,5 ng/ml och 10,0 ng/ml för män mellan 50 till 60 år, eller mellan 3 ng/ml och 10,0 ng/ml för män över 60 år, ingick

(REDUCE studien), sågs en högre incidens av den sammansatta termen hjärtsvikt hos patienter som tog 0,5 mg dutasterid en gång dagligen (30/4105, 0,7 %) jämfört med patienter som tog placebo (16/ 4126, 0,4 %). En post-hoc analys av denna studie visade en högre incidens av den sammansatta termen hjärtsvikt hos patienter som tog dutasterid och en alfa-blockare samtidigt (12/1152, 1,0 %), jämfört med patienter som endast tog dutasterid och ingen alpa-blockare (15/2727, 0,6 %) (se avsnitt 4.4).

I en metaanalys av 12 randomiserade, jämförande eller placebokontrollerade kliniska studier (n=18 802) som utvärderade riskerna för utveckling av kardiovaskulära biverkningar vid användning av dutasterid (genom jämförelse med kontroller), konstaterades ingen konsekvent, statistiskt signifikant ökning av risken för hjärtsvikt (RR 1,05; 95 % CI 0,71, 1,57), akut hjärtinfarkt (RR 1,00; 95 % CI 0,77, 1,30) eller stroke (RR 1,20; 95 % CI 0,88, 1,64).

Prostatacancer och höggradiga tumörer
I en 4-årig jämförelsestudie där dutasterid jämfördes med placebo och där 8231 män i åldern 50-75 år med tidigare negativ biopsi för prostatacancer samt ett utgångsvärde för PSA mellan 2,5 ng/ml och 10,0 ng/ml för män mellan 50 till 60 år, eller mellan 3 ng/ml och 10,0 ng/ml för män över 60 år, ingick (REDUCE studien) fanns data från 6706 personers prostatabiopsi (primärt förbestämt i studieprotokollet) tillgängliga för analys för att bestämma Gleason score. I studien diagnostiserades 1517 patienter med prostatacancer. Majoriteten av prostatacancer som detekterades med biopsi i båda behandlingsgrupperna diagnostiserades som låggradig (Gleason score 5-6, 70 %).

I gruppen som tog dutasterid (n=29 0,9 %) var incidensen av prostatacancer Gleason score 8-10 högre jämfört med gruppen som fick placebo (n=19, 0,6%) (p=0,15). Under år 1-2, var antalet patienter med Gleason score 8-10 cancer liknande i dutasterid-gruppen (n=17, 0,5 %) och i placebogruppen (n=18, 0,5 %). Under år 3-4, diagnostiserades fler med Gleason score 8-10 cancer i dutasterid-gruppen (n=12, 0,5 %) jämfört med placebogruppen (n=1, <0,1 %) (p=0,0035). Det finns inga tillgängliga data om påverkan av dutasterid på män med risk för prostatacancer efter 4 års behandling. Den procentuella andelen patienter som diagnostiserades med cancer Gleason score 8-10 var jämn mellan studieperioderna (år 1-2 samt år 3-4) i dutasterid-gruppen (0,5 % i varje tidsperiod). I placebogruppen var däremot andelen patienter som diagnostiserades med cancer Gleason score 8-10 lägre under år 3-4 än under år 1-2 (<0,1 % mot respektive 0,5 %) (se avsnitt 4.4). Det fanns ingen skillnad i incidensen av cancer med Gleason score 7-10 (p=0,81).

I REDUCE-studiens 2-åriga uppföljningsstudie identifierades inga nya fall av prostatacancer med Gleason score 8-10.

I en 4 årig BHP studie (CombAT) där inga biopsier fanns förbestämda i studieprotokollet och alla diagnoser av prostatacancer byggde på föranledda biopsier var frekvensen av cancer med Gleason score 8-10 (n=8, 0,5 %) för dutasterid, (n=11, 0,7 %) för tamsulosin samt (n=5, 0,3 %) för kombinationsbehandling.

Fyra olika epidemiologiska, populationsbaserade studier (varav två byggde på en total population med 174 895, en på en population med 13 892 och en på en population med 38 058) visade att användning av 5-alfa-reduktashämmare inte är associerad med förekomst av höggradig prostatacancer, och inte heller med prostatacancer eller total mortalitet.

Sambandet mellan dutasterid och höggradig prostatacancer är inte klartlagt.

Effekter på sexuell funktion:
Effekterna av en fast doskombination av dutasterid-tamsulosin på sexuell funktion bedömdes i en dubbelblind, placebokontrollerad studie på sexuellt aktiva män med BPH (n=243 kombinationsbehandling med dutasterid-tamsulosin, n=246 placebo). En statistiskt signifikant ($p<0,001$) större minskning (försämring) av poängen för Men´s Sexual Health Questionnaire (MSHQ) observerades månad 12 i gruppen som fick kombinationsbehandling. Minskningen utgjordes främst av försämringar inom domänerna ejakulationsförmåga och övergripande tillfredsställelse, inte i erektionsdomänerna. Dessa effekter påverkade inte studiedeltagarnas uppfattning om kombinationsbehandlingen, som bedömdes ge statistiskt signifikant större tillfredsställelse under hela studien jämfört med placebo ($p<0,05$). I denna studie uppkom de sexuella biverkningarna under de 12 behandlingsmånaderna och cirka hälften av dem hade försvunnit 6 månader efter avslutad behandling.

Det är känt att kombinationsbehandling med dutasterid-tamsulosin och monoterapi med dutasterid orsakar biverkningar på sexuell funktion (se avsnitt 4.8).

Som observerats i andra kliniska studier, däribland CombAT och REDUCE, minskar incidensen av biverkningar relaterade till sexuell funktion med tiden vid fortsatt behandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Efter peroralt intag av singeldos 0,5 mg dutasterid är tiden till peak-koncentration i serum för dutasterid 1 till 3 timmar. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 60 %. Dutasterids biotillgänglighet påverkas inte av föda.

Distribution
Dutasterid har en stor distributionsvolym (300 till 500 l) och är höggradigt bundet till plasmaproteiner (>99,5 %). Vid daglig dosering uppnås efter 1 månad 65 % och efter 3 månader ca 90 % av dutasterids serumkoncentration vid steady state.
Steady state-serumkoncentrationer (Css) på cirka 40 ng/ml uppnås efter 6 månaders behandling med 0,5 mg en gång per dag. Dutasterids fördelning från serum till sädesvätska uppgick i genomsnitt till 11,5 %.

Eliminering
Dutasterid metaboliseras i stor utsträckning *in vivo*. *In vitro* metaboliseras dutasterid av cytokrom P450 3A4 och 3A5 till tre monohydroxylerade metaboliter och en dihydroxylerad metabolit.

Efter peroral dosering av dutasterid 0,5 mg/dag till steady state utsöndras 1,0 % till 15,4 % (medeltal 5,4 %) av den administrerade dosen som oförändrat dutasterid i feces. Återstoden utsöndras i feces som fyra huvudmetaboliter om vardera 39 %, 21 %, 7 % och 7 % av läkemedelsrelaterat material och sex övriga metaboliter (mindre än 5 % vardera). Endast spårmängder av oförändrat dutasterid (mindre än 0,1 % av dosen) kan påvisas i human urin.

Dutasterids elimination är dosberoende och processen förefaller kunna beskrivas av två parallella eliminationsvägar; en som mättas vid kliniskt relevanta koncentrationer och en som inte mättas. Vid låga serumkoncentrationer (mindre än 3 ng/ml) elimineras dutasterid snabbt via både den koncentrationsberoende och den koncentrationsoberoende elimineringsvägen. Engångsdoser på 5 mg eller mindre visade tecken på snabb clearance och en kort halveringstid på 3 till 9 dagar.

Vid terapeutiska koncentrationer, efter upprepade doser av 0,5 mg/dag, dominerar den långsammare, linjära eliminationsvägen och halveringstiden uppgår till ca 3-5 veckor.

Äldre patienter
Dutasterids farmakokinetik utvärderades hos 36 friska manliga individer mellan 24 och 87 år efter administrering av en engångsdos dutasterid på 5 mg. Inga signifikanta effekter av ålder sågs på exponeringen av dutasterid men halveringstiden var kortare hos män under 50 år. Halveringstiden var inte statistiskt avvikande för åldersgruppen 50-69 år vid jämförelse med åldersgruppen över 70 år.

Nedsatt njurfunktion
Effekten av nedsatt njurfunktion på dutasterids farmakokinetik har inte studerats. Då mindre än 0,1 % av en dos på 0,5 mg dutasterid vid steady state återfinns i human urin, förväntas inte någon kliniskt signifikant ökning av plasmakoncentrationerna av dutasterid hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion
Effekten på dutasterids farmakokinetik vid nedsatt leverfunktion har inte studerats (se avsnitt 4.3). Eftersom dutasterid elimineras främst genom metabolism förväntas plasmanivåerna av dutasterid vara förhöjda i dessa patienter och dutasterids halveringstid vara förlängd (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxikologiska studier på hanråttor har visat en minskad vikt av prostata och sädesblåsor, minskad sekretion från accessoriska könskörtlar och en minskning av fertilitetsindex (orsakat av dutasterids farmakologiska effekt). Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd.

Liksom för andra 5-alfa-reduktashämmare har feminisering av foster av hankön hos råttor och kaniner noterats vid administrering av dutasterid under dräktigheten. Dutasterid har återfunnits i blod från honråttor efter parning med dutasteridbehandlade hanar. När dutasterid administrerades till primater under dräktighetsperioden, sågs ingen feminisering av foster av hankön vid exponering i blod väl överstigande förväntade nivåer via human sädesvätska. Det är inte troligt att foster av hankön kommer att bli negativt påverkade vid överföring av dutasterid via sädesvätska.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll:
Propylenglykolmonokaprylat
Butylhydroxitoluen

Kapselhölje:
Gelatin
Glycerol
Titandioxid (E171)
Triglycerider, medellångkedjiga
Lecitin (kan innehålla sojaolja) (E322)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.
Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinligt triplex-(PVC-PE-PVDC)/aluminiumblister
10, 30, 50, 60 och 90 kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Dutasterid absorberas genom huden och därför måste kontakt med läckande kapslar undvikas. Om kontakt sker med läckande kapslar ska kontaktområdet omedelbart tvättas med tvål och vatten (se avsnitt 4.4).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

52816

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2016-11-17/2021-02-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-09-10