

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm 0,5 mg/0,4 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 0,5 mg dutasteridia ja 0,4 mg tamsulosiinihydrokloridia (vastaten 0,367 mg tamsulosiinia).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Jokainen kapseli sisältää 299,46 mg tyypin II propyleeniglykolimonokaprylaattia, ja painomuste sisältää propyleeniglykolin jäämiä. Lääkevalmiste sisältää lisäksi alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli sekä lesitiinijäämiä (saattaa sisältää soijaöljyä).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Pitkänomaiset, noin 24 mm pitkät, kovat kapselit, joissa on ruskea runko-osa ja beige kansi, ja joihin on painettu merkintä ”C001” mustalla musteella.

Jokainen kova kapseli sisältää tamsulosiinihydrokloridia säädellysti lääkeainetta vapauttavissa rakeissa sekä dutasteridia sisältävän pehmeän liivatekapselin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun (BPH) kohtalaisten ja vaikeiden oireiden hoito.

Akuutin virtsaummen ja kirurgisten toimenpiteiden tarpeen riskin pienentäminen potilailla, joilla on kohtalaisia tai vaikeita eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireita.

Tietoa hoidon vaikutuksista ja kliinisissä tutkimuksissa hoidetuista potilaista, ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset (mukaan lukien iäkkäät potilaat)

Suosittelut Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm -annos on yksi kapseli (0,5 mg / 0,4 mg) kerran vuorokaudessa.

Hoidon yksinkertaistamiseksi Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm -lääkkeellä voidaan tarvittaessa korvata meneillään oleva, erillisin dutasteridi- ja tamsulosiinihydrokloridivalmistein toteutettu yhdistelmähoito.

Jos dutasteridia tai tamsulosiinihydrokloridia käytetään yksinään, voidaan myös harkita siirtymistä suoraan Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm -hoitoon, mikäli sen katsotaan olevan kliinisesti tarkoituksenmukaista.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridi-tamsulosiiniyhdistelmän farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Munuaisten vajaatoiminta ei todennäköisesti vaadi annostuksen muuttamista (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridi-tamsulosiiniyhdistelmän farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu, joten varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm -lääkettä ei saa käyttää vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Dutasteridi-tamsulosiiniyhdistelmän käyttö on vasta-aiheista (alle 18-vuotiaiden) lasten hoidossa (ks. kohta 4.3).

Antotapa

Suun kautta.

Potilaita on neuvottava nielemään kapselit kokonaisina, noin 30 minuutin kuluttua saman päivittäisen aterian jälkeen joka päivä. Kapseleita ei saa pureskella eikä avata. Kovakuorisen kapselin sisällä olevan dutasteridikapselin sisältö voi ärsyttää suun ja nielun limakalvoa.

4.3 Vasta-aiheet

Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm -lääkettä ei saa antaa:

- naisille, lapsille eikä nuorille (ks. kohta 4.6)
- potilaille, jotka ovat yliherkkiä dutasteridille, muille 5-alfareduktaasin estäjille, tamsulosiinille (mukaan lukien tamsulosiinin aiheuttama angioedeema), soijalle, maapähkinälle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaille, joilla on todettu ortostaattinen hypotensio
- potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen kuin yhdistelmähoitoa määrätään, on tehtävä huolellinen riski-hyötyarviointi mahdollisesti kohonneen haittavaikutusten riskin vuoksi (mukaan lukien sydämen vajaatoiminta) ja harkittava myös muita hoitovaihtoehtoja, monoterapiat mukaan lukien.

Eturauhassyöpä ja korkean asteen kasvaimet

REDUCE-tutkimus oli 4-vuotinen, satunnaistettu, lumekontrolloitu, kaksoissokko-, monikeskustutkimus, jossa tutkittiin dutasteridin 0,5 mg päivittäisannoksen vaikutusta potilaisiin, joilla on korkea eturauhassyövän riski (mukaan lukien 50 - 75-vuotiaat miehet, joiden PSA tasot olivat 2,5 - 10 ng/ml ja joiden prostatabiopsia oli negatiivinen 6 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista). Tutkimustulokset osoittivat, että 8 - 10 Gleason-pisteen eturauhassyöpien ilmaantuvuus oli suurempaa dutasteridilla hoidetuilla miehillä (n = 29, 0,9 %) verrattuna lumevalmisteseen (n = 19, 0,6 %). Dutasteridin ja 8 - 10 Gleason-pisteen eturauhassyöpien välinen yhteys ei ole selvä, joten Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm -lääkettä käyttävien miesten eturauhassyövän riskiä on arvioitava säännöllisesti (ks. kohta 5.1).

Prostataspesifinen antigeeni (PSA)

Prostataspesifisen antigeenin (PSA) pitoisuus seerumissa on tärkeä osatekijä eturauhassyövän toteamisessa. Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm laskee seerumin keskimääräistä PSA-pitoisuutta noin 50 % kuuden kuukauden hoidolla.

Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm -lääkettä saavien potilaiden seerumin PSA-pitoisuus on määritettävä uudelleen kuuden kuukauden hoidon jälkeen. Tämän jälkeen on suositeltavaa seurata PSA-arvoja säännöllisesti. Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm -hoidon aikana matalimmasta PSA-arvosta kohonneet PSA-arvot voivat viitata eturauhassyöpään tai huonoon hoitomyöntyvyyteen, ja ne on arvioitava huolellisesti, vaikka PSA-arvot olisivatkin edelleen 5-alfareduktaasin estäjiä käyttämättömien miesten normaaliarvojen rajoissa (ks. kohta 5.1). Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm -lääkettä käyttävän potilaan PSA-arvojen tulkinnassa on vertailuarvoina käytettävä aikaisempia PSA-arvoja.

Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm -hoito ei häiritse PSA:n käyttökelpoisuutta eturauhassyövän diagnostiikassa sen jälkeen, kun uusi lähtöarvo on määritetty.

PSA:n kokonaispitoisuudet seerumissa palautuvat lähtötasolle 6 kuukauden kuluessa hoidon lopettamisesta. Vapaan ja kokonais-PSA:n suhde pysyy vakiona myös Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm -hoidon aikana. Jos lääkäri päättää käyttää vapaan PSA:n prosentuaalista osuutta apuna eturauhassyövän toteamiseen, sen arvoa ei tarvitse korjata Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm -lääkitystä saavilla miehillä.

Eturauhasen tunnustelu peräsuolen kautta (tuseeraus) sekä muut tutkimukset, joilla suljetaan pois eturauhassyöpä ja muut tilat, jotka voivat aiheuttaa samanlaisia oireita kuin eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu, on tehtävä potilailla ennen Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm -hoidon aloittamista ja määräajoin sen jälkeen.

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset

Kahdessa neljä vuotta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus (sydämen vajaatoiminta on yhdistetty termi raportoiduista tapahtumista, pääasiassa sydämen vajaatoiminnasta ja kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta) oli marginaalisesti suurempi tutkittavilla, jotka saivat dutasteridin ja alfa₁-adrenoreseptoriantagonistin, ensisijaisesti tamsulosiinin, yhdistelmää verrattuna tutkittaviin, jotka eivät saaneet tätä yhdistelmää. Näissä tutkimuksissa sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus oli kuitenkin pienempi kaikissa aktiivisesti hoidetuissa ryhmissä verrattuna lumeryhmään, ja muut saatavilla olevat tiedot dutasteridista tai alfa₁-adrenoreseptoriantagonisteista eivät tue päätelmää lisääntyneistä kardiovaskulaarisista riskeistä (ks. kohta 5.1).

Rintarauhasen neoplasia

Miesten rintasyöpää on raportoitu harvoin dutasteridia käyttäneillä miehillä kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Epidemiologiset tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että miesten rintasyövän riski ei suurene 5-alfareduktaasin estäjien käytön yhteydessä (ks. kohta 5.1). Lääkärien on ohjeistettava potilaitaan viipymättä ilmoittamaan kaikista rintakudoksessa havaitsemistaan muutoksista, kuten kyhmyistä tai nännieritteestä.

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min) sairastavien potilaiden hoitoa on harkittava tarkoin, sillä valmistetta ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Hypotensio

Ortostaattinen: Muiden alfa₁-adrenoreseptoriantagonistien tavoin tamsulosiini voi aiheuttaa verenpaineen laskua, joka voi harvoin johtaa pyörtymiseen. Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm -hoitoa aloittavia potilaita on neuvottava istuutumaan tai asettumaan makuulle, jos he havaitsevat ortostaattisen hypotension ensioireita (huimaus, heikotus), ja odottamaan, kunnes oireet häviävät.

Jotta asentohypotension kehittymisen mahdollisuus voitaisiin minimoida, potilaan tulisi olla hemodynaamisesti tasapainossa saadessaan alfa₁-adrenoreseptoriantagonistihoidoa ennen PDE5-estäjähoitoa aloittamista.

Symptomaattinen: Alfasalpaajien, mukaan lukien tamsulosiini, ja PDE5-estäjien (esim. sildenafili, tadalafili, vardenafiili) yhteiskäytössä kehoitetaan noudattamaan varovaisuutta. Sekä alfa₁-adrenoreseptoriantagonistit että PDE5-estäjät ovat vasodilataattoreita, jotka voivat alentaa verenpainetta. Näihin kahteen luokkaan kuuluvien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa symptomaattista hypotensiota (ks. kohta 4.5).

Leikkauksenaikainen Floppy Iris Syndrome

Joillakin tamsulosiinia käyttävillä tai aiemmin käyttäneillä potilailla on todettu IFIS-oireyhtymä (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, pienen pupillin oireyhtymän muunnos) kaihileikkauksen yhteydessä. IFIS-oireyhtymä saattaa suurentaa silmäkomplikaatioiden riskiä leikkauksen aikana ja sen jälkeen. Siksi Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm -hoidon aloittamista ei suositella, jos potilas on menossa kaihileikkaukseen.

Leikkaavan silmälääkärin ja kaihileikkaustyöryhmän on varmistettava ennen leikkausta, käyttääkö leikkaukseen tuleva potilas, tai onko hän aiemmin käyttänyt, Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm -lääkettä, ja huolehdittava asianmukaisista varoimenpiteistä leikkauksen aikana ilmenevän IFIS-oireyhtymän varalta.

On arveltu, että tamsulosiinihoidon lopettaminen 1–2 viikkoa ennen kaihileikkausta voisi auttaa, mutta toistaiseksi ei tiedetä varmasti, onko hoidon lopettamisesta hyötyä, tai kuinka paljon ennen leikkausta hoito pitäisi keskeyttää.

Vuotavat kapselit

Dutasteridi imeytyy ihon läpi, ja siksi naiset, lapset ja nuoret eivät saa olla kosketuksissa vuotavien kapseleiden kanssa (ks. kohta 4.6). Jos iho on joutunut kosketuksiin vuotavan kapselin kanssa, kosketusalue on pestävä heti vedellä ja saippualla.

CYP3A4:n ja CYP2D6:n estäjät

Tamsulosinhydrokloridin samanaikainen anto voimakkaiden CYP3A4:n (esim. ketokonatsolin) tai vähäisemmässä määrin, voimakkaiden CYP2D6:n estäjien (esim. paroksetiinin) kanssa voi suurentaa altistusta tamsulosiinille (ks. kohta 4.5).

Siksi tamsulosinhydrokloridia ei suositella voimakasta CYP3A4:n estäjää käyttäville potilaille ja varovaisuutta on noudatettava sen käytössä keskivoimakasta CYP3A4:n estäjää, voimakasta tai keskivoimakasta CYP2D6:n estäjää, tai CYP3A4:n estäjää yhdessä CYP2D6:n estäjän kanssa käyttäville potilaille tai potilaille, joiden tiedetään olevan hitaita CYP2D6-metaboloijia.

Maksan vajaatoiminta

Dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmää ei ole tutkittu potilailla, joilla on jokin maksasairaus. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm -lääkettä potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm sisältää propyleeniglykolia

Tämä lääkevalmiste sisältää 299,46 mg tyyppin II propyleeniglykolimonokaprylaattia per kapseli (vastaa yli 1 mg/kg, mutta jää alle 50 mg:n/kg propyleeniglykolia per vrk) sekä propyleeniglykolin jäämiä painomusteessa.

Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm sisältää soijalesitiiniä

Tämä lääkevalmiste sisältää soijasta peräisin olevan lesitiinin jäämiä, jotka saattavat sisältää soijaöljyä. Jos olet allerginen maapähkinälle tai soijalle, älä käytä tätä lääkevalmistetta.

Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmävalmisteilla. Seuraavat tiedot perustuvat erillisistä ainesosista saatuihin tietoihin.

Dutasteridi

Tietoa seerumin PSA-pitoisuuden pienenemisestä dutasteridihoidon aikana ja eturauhassyövän toteamisesta, ks. kohta 4.4.

Muiden lääkeaineiden vaikutus dutasteridin farmakokinetiikkaan

Dutasteridi eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että CYP3A4 ja CYP3A5 katalysoivat tätä metaboliaa. Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa ei ole tehty varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia. Populaatofarmakokineettisessä tutkimuksessa dutasteridin pitoisuudet seerumissa olivat kuitenkin samanaikaisesti verapamiilia tai diltiatseemia (kohtalaisia CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin estäjiä) saaneessa pienessä potilasryhmässä keskimäärin 1,6–1,8 kertaa suuremmat kuin muilla potilailla.

Pitkäaikainen dutasteridin ja voimakkaiden CYP3A4-entsyymien estäjien (esim. suun kautta annettavan ritonaviirin, indinaviirin, nefatsodonin, itrakonatsolin, ketokonatsolin) yhteiskäyttö voi suurentaa dutasteridin pitoisuutta seerumissa. Dutasteridialtistuksen suureneminen ei todennäköisesti kuitenkaan johda voimakkaampaan 5-alfareduktaasin estoon. Dutasteridin annostiheyden harventamista voidaan kuitenkin harkita, jos haittavaikutuksia ilmaantuu.

On huomattava, että entsyymien toiminnan estyessä pitkä puoliintumisaika saattaa pidentyä edelleen, ja yhdistelmähoidossa uuden vakaan tilan saavuttaminen voi kestää yli 6 kuukautta.

Kun 12 g kolestryramiinia annettiin tunti dutasteridin 5 mg kerta-annoksen jälkeen, sillä ei ollut vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan.

Dutasteridin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Terveillä miehillä tehdyssä suppeassa (n = 24), kaksi viikkoa kestäneessä tutkimuksessa dutasteridi (0,5 mg/vrk) ei vaikuttanut tamsulosiinin eikä teratsosiinin farmakokinetiikkaan. Tässä tutkimuksessa ei havaittu myöskään merkkejä farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista.

Dutasteridi ei vaikuta varfariinin eikä digoksiinin farmakokinetiikkaan. Tämä osoittaa, että dutasteridi ei estä/indusoi CYP2C9:n eikä kuljetusproteiinin, P-glykoproteiinin, toimintaa. *In vitro* -yhteisvaikutustutkimukset osoittavat, että dutasteridi ei estä CYP1A2-, CYP2D6-, CYP2C9-, CYP2C19- eikä CYP3A4-entsyymien toimintaa.

Tamsulosiini

Hypotensiiviset vaikutukset saattavat voimistua, jos tamsulosiinihydrokloridia annetaan samanaikaisesti verenpainetta alentavien lääkeaineiden kanssa. Näihin kuuluvat myös anestesia-aineet, PDE5-estäjät ja muut alfa₁-adrenoreseptoriantagonistit. Dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmää ei pidä antaa yhdessä muiden alfa₁-adrenoreseptoriantagonistien kanssa.

Tamsulosiinihydrokloridin ja ketokonatsolin (voimakas CYP3A4:n estäjä) samanaikainen anto suurensi tamsulosiinihydrokloridin C_{max}-arvon 2,2-kertaiseksi ja AUC-arvon 2,8-kertaiseksi.

Tamsulosiinihydrokloridin ja paroksetiinin (voimakas CYP2D6:n estäjä) samanaikainen anto suurensi tamsulosiinihydrokloridin C_{max}-arvon 1,3-kertaiseksi ja AUC-arvon 1,6-kertaiseksi. Altistuksen odotetaan suurenevan saman verran hitailla CYP2D6-metaboloijilla nopeisiin metaboloijiin verrattuna silloin, kun potilas saa samanaikaisesti voimakasta CYP3A4:n estäjää. Vaikutuksia CYP3A4:n ja CYP2D6:n estäjien samanaikaisesta annosta yhdessä tamsulosiinin kanssa ei ole arvioitu kliinisesti, mutta altistus tamsulosiinille saattaa suurentua merkittävästi (ks. kohta 4.4).

Kun tamsulosiinihydrokloridia (0,4 mg) annettiin yhdessä simetidiinin (400 mg joka kuudes tunti kuuden päivän ajan) kanssa, tamsulosiinihydrokloridin puhdistuma pieneni (26 %) ja AUC suureni (44 %). Varovaisuutta on noudatettava, jos dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmää annetaan yhtä aikaa simetidiinin kanssa.

Vakuuttavaa yhteisvaikutustutkimusta tamsulosiinihydrokloridin ja varfariinin välillä ei ole tehty. Rajallisten *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimusten tulokset ovat epäjohdonmukaiset. Diklofenaakki ja varfariini voivat kuitenkin suurentaa tamsulosiinin eliminaationopeutta. Varovaisuutta on noudatettava, jos varfariinia annetaan samanaikaisesti tamsulosiinihydrokloridin kanssa.

Yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun tamsulosiinihydrokloridia annettiin yhtä aikaa atenololin, enalapriilin, nifedipiinin tai teofylliinin kanssa. Samanaikaisesti annettu furosemidi pienentää tamsulosiinin pitoisuutta plasmassa, mutta koska pitoisuudet pysyvät normaalialueella, annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

In vitro tamsulosiinin vapaa fraktio ihmisen plasmassa ei muutu diatsepaamin, propranololin, trikloorimetiatsidin, kloorimadinonin, amitriptyliinin, diklofenaakin, glibenklamidin eikä simvastatiinin vaikutuksesta. Tamsulosiini ei myöskään muuta diatsepaamin, propranololin, trikloorimetiatsidin eikä kloorimadinonin vapaata fraktiota.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm -lääkettä ei saa antaa naisille. Dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmän vaikutuksia raskauteen, imetykseen ja hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Seuraavat tiedot perustuvat yhdistelmävalmisteen sisältämällä vaikuttavilla aineilla erikseen tehdyistä tutkimuksista saatuihin tietoihin (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Muiden 5-alfareduktaasin estäjien tavoin dutasteridi estää testosteronin muuttumisen dihydrotestosteroniksi, ja jos sitä annetaan poikasikiötä odottavalle naiselle, se saattaa estää sikiön ulkoisten sukuelinten kehittymisen (ks. kohta 4.4). Dutasteridia saaneiden tutkittavien siemennesteessä on havaittu pieniä määriä dutasteridia. Ei ole tiedossa, kohdistuuko poikasikiöön haittoja, jos raskaana oleva nainen altistuu dutasteridihoitoa saavan miehen siemennesteelle (riski on suurimmillaan 16 ensimmäisen raskausviikon aikana).

Kuten muitakin 5-alfareduktaasin estäjiä käytettäessä, potilaan tulisi estää kumppaninsa altistuminen siemennesteelle käyttämällä kondomia, jos kumppani on tai saattaa olla raskaana.

Viitteitä sikiöön kohdistuvista haitoista ei havaittu, kun tamsulosiinihydrokloridia annettiin tiineille naarasrotille ja -kaneille.

Prekliiniset tiedot, ks. kohta 5.3.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö dutasteridi tai tamsulosiini ihmisen rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Dutasteridin on raportoitu vaikuttavan terveiden miesten siemennesteen ominaisuuksiin (vähentää siittiöiden määrää, siemennesteen määrää ja siittiöiden liikkuvuutta) (ks. kohta 5.1). Miehen hedelmällisyyden heikkenemisen mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

Tamsulosiinihydrokloridin vaikutusta siittiöiden määrään tai toimintakykyyn ei ole arvioitu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmän vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaille on kuitenkin kerrottava, että Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm -lääkettä käytettäessä saattaa esiintyä ortostaattiseen hypotensioon liittyviä oireita, kuten huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Tässä esitetyt tiedot perustuvat 4 vuoden aikana CombAT-tutkimuksessa (Combination of Avodart and Tamsulosin) kertyneen informaation analyysiin dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmähoidosta. Kyseisessä tutkimuksessa dutasteridia 0,5 mg ja tamsulosiinia 0,4 mg annettiin kerran vuorokaudessa 4 vuoden ajan joko yhdistelmähoitona tai yksinään. Dutasteridi- ja tamsulosiinyhdistelmävalmisteen biologinen samanarvoisuus samanaikaisesti käytettävien, erillisten dutasteridi- ja tamsulosiinivalmisteiden kanssa on osoitettu (ks. kohta 5.2). Myös erillisten vaikuttavien aineiden (dutasteridin ja tamsulosiinin) haittavaikutusprofiilit esitetään. On huomioitava, että kaikkia vaikuttavien aineiden monoterapiakäytön yhteydessä raportoituja haittatapahtumia ei ole raportoitu dutasteridi- ja tamsulosiinyhdistelmähoidon yhteydessä. Nämä on kuitenkin ilmoitettu valmisteyhteenvedossa tiedoksi lääkkeen määrääjälle. Neljän vuoden tiedot CombAT-tutkimuksesta ovat osoittaneet, että tutkijoiden raportoimien, lääkkeestä johtuvien haittavaikutusten frekvenssit ensimmäisen, toisen, kolmannen ja neljännen hoitovuoden aikana olivat 22 %, 6 %, 4 % ja 2 % dutasteridi + tamsulosiini -yhdistelmähoidolla, 15 %, 6 %, 3 % ja 2 % dutasteridimonoterapialla, ja 13 %, 5 %, 2 % ja 2 % tamsulosiinimonoterapialla. Korkeampi haittavaikutusfrekvenssi yhdistelmähoitoryhmässä ensimmäisen hoitovuoden aikana johtui korkeammasta frekvenssistä sukupuolielimiin kohdistuneissa haitoissa; erityisesti tässä ryhmässä todetuista ejakulaatiohäiriöistä.

Alla olevassa taulukossa esitetään ne ilmoitetut haittavaikutukset, jotka tutkijoiden mielestä johtuvat lääkkeestä ja joiden ilmaantuvuus oli suurempi tai yhtä suuri kuin 1 % ensimmäisen hoitovuoden aikana CombAT-tutkimuksessa, BPH-monoterapian kliinisissä tutkimuksissa ja REDUCE-tutkimuksessa. Lisäksi alla esitetyt tamsulosiinin haittavaikutukset perustuvat yleisesti saatavilla olevaan tietoon. Haittatapahtumat saattavat yleistyä, kun käytetään yhdistelmähoitoa.

Kliinisissä tutkimuksissa havaittujen haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavasti: Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$). Jokaisessa elinjärjestelmän osassa haittavaikutukset esitetään vakavimmasta alkaen.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Dutasteridi-tamsulosiini ^a	Dutasteridi	Tamsulosiini ^c
Hermosto	Pyörtyminen	-	-	Harvinainen
	Huimaus	Yleinen	-	Yleinen
	Päänsärky	-	-	Melko harvinainen
Sydän	Sydämen vajaatoiminta (yhdistetty termi ¹)	Melko harvinainen	Melko harvinainen ^d	-
	Sydämentykytys	-	-	Melko harvinainen
Verisuonisto	Ortostaattinen hypotensio	-	-	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Riniitti	-	-	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ummetus	-	-	Melko harvinainen
	Ripuli	-	-	Melko harvinainen
	Pahoinvointi	-	-	Melko harvinainen

	Oksentelu	-	-	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Angioedeema	-	-	Harvinainen
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä	-	-	Hyvin harvinainen
	Urtikaria	-	-	Melko harvinainen
	Ihottuma	-	-	Melko harvinainen
	Kutina	-	-	Melko harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	Priapismi	-	-	Hyvin harvinainen
	Impotenssi ³	Yleinen	Yleinen ^b	-
	Muuttunut (heikentynyt) libido ³	Yleinen	Yleinen ^b	-
	Ejakulaatiohäiriöt ^{3^a}	Yleinen	Yleinen ^b	Yleinen
	Rintoihin liittyvät häiriöt ²	Yleinen	Yleinen ^b	-
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häiriöt	Heikkous	-	-	Melko harvinainen

^a dutasteridi + tamsulosiini: CombAT-tutkimuksesta – vuodesta yksi vuoteen neljä näiden haittavaikutusten yleisyydet laskivat hoidon kuluessa

^b dutasteridi: kliinisistä BPH-monoterapiatutkimuksista

^c tamsulosiini: tamsulosiinin EU Core Safety Profile -dokumentista

^d REDUCE-tutkimuksesta (ks. kohta 5.1)

¹ Sydämen vajaatoiminnan yhdistetty termi koostui kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta, sydämen vajaatoiminnasta, vasemman kammion vajaatoiminnasta, akuutista sydämen vajaatoiminnasta, kardiogeenisestä sokista, akuutista vasemman kammion vajaatoiminnasta, oikean kammion vajaatoiminnasta, akuutista oikean kammion vajaatoiminnasta, kammion vajaatoiminnasta, kardiopulmonaalisesta vajaatoiminnasta, kongestiivisesta kardiomyopatiasta

² Mukaan lukien rintojen arkuus ja rintojen suureneminen

³ Nämä seksuaaliset haittavaikutukset liittyvät dutasteridihoitoon (sekä monoterapiaan että yhdistelmähoitoon tamsulosiinin kanssa). Nämä haittatapahtumat voivat jatkaa hoidon lopettamisen jälkeen. Dutasteridin merkitystä haittojen jatkumiselle ei tunneta.

[^] Mukaan lukien siemennesteen määrän väheneminen

Muut tiedot

REDUCE-tutkimuksessa paljastui Gleason 8–10 eturauhassyöpien korkeampi ilmaantuvuus dutasteridilla hoidetuilla miehillä verrattuna lumelääkkeeseen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Ei ole varmistettu, oliko dutasteridin eturauhasen kokoa pienentävällä vaikutuksella tai tutkimukseen liittyvillä tekijöillä vaikutusta tämän tutkimuksen tuloksiin.

Seuraavaa on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä käytössä: miesten rintasyöpä (ks. kohta 4.4).

Kokemukset markkinoille tulon jälkeen

Maailmanlaajuiset markkinoille tulon jälkeiset kokemukset haittatapahtumista perustuvat spontaaneihin haittavaikutusraportteihin, joten todellinen ilmaantuvuus on tuntematon.

Dutasteridi

Immuunijärjestelmä

Tuntematon: Allergiset reaktiot, mukaan lukien ihottumat, kutina, nokkosihottuma, paikallinen turvotus ja angioedeema.

Psyykkiset häiriöt

Tuntematon: Masennus.

Iho ja ihonalainen kudos

Melko harvinaiset: Karvakato (ensisijaisesti vartalon karvoituksen väheneminen), hypertrikoosi.

Sukupuolielimet ja rinnat

Tuntematon: Kivesten kipu ja turvotus.

Tamsulosiini

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa kaihielikkäusten aikana esiintyneitä IFIS-oireyhtymätapauksia (Intraoperative Floppy Iris Syndrome; eli pienen pupillin oireyhtymän muunnos) on yhdistetty alfa₁-adrenoreseptoriantagonistien, myös tamsulosiinin, käyttöön (ks. kohta 4.4).

Lisäksi on raportoitu eteisvärinää, rytmihäiriöitä, takykardiaa, hengenahdistusta, nenäverenvuotoa, näön hämärtymistä, näön heikkenemistä, monimuotoista punavihoittumaa, kesivää ihottumaa, siemensyöksyhäiriöitä, retrogradista siemensyöksyä, puuttuvaa siemensyöksyä ja kuivaa suuta tamsulosiinin käytön yhteydessä. Tapausten yleisyyttä ja tamsulosiinin osuutta niiden aiheuttamisessa ei voida luotettavasti määrittää.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmävalmisteen yliannostuksesta ei ole tietoja. Seuraavat tiedot perustuvat erillisistä vaikuttavista aineista kertyneisiin tietoihin.

Dutasteridi

Vapaaehtoisille tutkittaville tehdyissä tutkimuksissa dutasteridia on annettu yhtenä päivittäisenä annoksena enintään 40 mg/vrk (80-kertainen annos hoitoannokseen verrattuna) 7 päivän ajan ilman, että merkittäviä turvallisuusongelmia on tullut esiin. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittaville on annettu 5 mg:n vuorokausiannoksia 6 kuukauden ajan, on havaittu vain samoja haittavaikutuksia kuin 0,5 mg:n hoitoannoksia käytettäessä. Dutasteridille ei ole spesifistä vastalääkettä, joten yliannostusta epäiltäessä on annettava oirenmukaista hoitoa ja tukihoidoa tarpeen mukaan.

Tamsulosiini

Akuuttia yliannostusta 5 mg:n tamsulosiinihydrokloridiannoksella on raportoitu. Potilaalla todettiin akuutti hypotensio (systolinen verenpaine 70 mmHg), oksentelua ja ripulia, ja nestehoidon jälkeen potilas voitiin kotiuttaa samana päivänä. Yliannostuksen aiheuttamassa akuutissa hypotensiossa annetaan kardiovaskulaarista tukihoidoa. Verenpaine ja sydämen syketiheys voivat korjautua, kun potilas asetetaan

makuulle. Ellei tämä auta, voidaan antaa plasmatilavuuden lisääjiä ja tarvittaessa vasopressoreita. Munuaisten toimintaa seurataan, ja annetaan yleistä tukihoitoa. Dialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä, sillä tamsulosiini sitoutuu hyvin voimakkaasti plasman proteiineihin.

Imeytymistä voidaan ehkäistä esim. oksennuttamalla. Jos lääkemäärä on suuri, voidaan tehdä mahahuuhtelu ja antaa aktiivihilteä ja osmoottista laksatiivia, kuten natriumsulfaattia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Adrenergisiä alfareseptoreita salpaavat lääkkeineet
ATC-koodi: G04CA52

Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm on kahden lääkkeineen yhdistelmävalmiste: dutasteridi on kaksoisvaikutteinen 5α -reduktaasin estäjä (5ARI) ja tamsulosiinihydrokloridi on adrenergisten α 1a- ja α 1d-reseptorien salpaaja. Näillä lääkkeineillä on toisiaan täydentävät vaikutusmekanismit, jotka nopeasti lievittävät oireita, parantavat virtsan virtaamaa, pienentävät akuutin virtsaummen riskiä ja vähentävät eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun liittyvää leikkaushoidon tarvetta.

Dutasteridi estää sekä 5α -reduktaasin tyypin 1 että tyypin 2 isoentsyymejä, jotka aiheuttavat testosteronin muuttumisen dihydrotestosteroniksi (DHT). DHT on tärkein eturauhasen kasvusta ja eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun kehittymisestä vastaava androgeeni. Tamsulosiini salpaa adrenergisiä α 1a- ja α 1d-reseptoreja eturauhasen stroomaosan sileissä lihaksissa ja virtsarakon kaulassa. Noin 75 % eturauhasen α 1-reseptoreista kuuluu α 1a-alatyyppiin.

Dutasteridi yhdessä tamsulosiinin kanssa

Seuraavat tiedot perustuvat dutasteridin ja tamsulosiinin yhteiskäytöstä saatuihin tietoihin.

Dutasteridia 0,5 mg/vrk (n = 1623), tamsulosiinia 0,4 mg/vrk (n = 1611) tai yhdistelmähoitona dutasteridia 0,5 mg plus tamsulosiinia 0,4 mg (n = 1610) arvioitiin miespotilailla, joilla oli kohtalaisia tai vaikeita BPH-oireita, prostatan tilavuus ≥ 30 ml ja PSA-arvo rajoissa 1,5–10 ng/ml 4 vuoden monikeskus-, monikansallisessa, satunnaistetussa, kaksoissokko-, rinnakkaisryhmin tehdyssä tutkimuksessa. Noin 53 %:lla potilaista oli ollut aiempi 5-alfareduktaasi-inhibiittori- tai α 1-adrenoreseptoriantagonistihoido. Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma kahden ensimmäisen hoitovuoden aikana oli IPSS:n (International Prostate Symptom Score) muutos. IPSS on 8-kohtainen oireiden arviointiasteikko, joka perustuu AUA-SI-kartoitukseen (American Urological Association-Symptom Index), johon on lisätty elämänlaatua koskeva kysymys. Toissijaiset tehoa mittaavat päätetapahtumat kahden hoitovuoden kohdalla olivat maksimaalinen virtsan virtaus (Q_{max}) ja prostatan tilavuus. IPSS:n osalta yhdistelmähoito saavutti merkitsevän eron kolmannelta kuukaudesta lähtien verrattuna dutasteridiin ja yhdeksännestä kuukaudesta lähtien verrattuna tamsulosiiniin. Q_{max} :n osalta yhdistelmähoito saavutti merkitsevän eron kuudennesta kuukaudesta lähtien verrattuna dutasteridiin sekä tamsulosiiniin.

Dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmähoito lievittää oireita tehokkaammin kuin kumpikaan lääkeaine yksinään. Kahden vuoden hoidon jälkeen yhdistelmähoidolla oli saavutettu oirepisteiden tilastollisesti merkitsevä paraneminen (-6,2 yksikköä, korjattu keskiarvo) lähtötasoon verrattuna.

Virtsan virtaama parani (korjattu keskiarvo) lähtötasoon verrattuna 2,4 ml/s yhdistelmähoidolla, 1,9 ml/s dutasteridillä ja 0,9 ml/s tamsulosiinilla. BII-arvot (BPH Impact index) paranivat (korjattu keskiarvo) lähtötasoon verrattuna -2,1 yksikköä yhdistelmähoidolla, -1,7 yksikköä dutasteridillä ja -1,5 yksikköä tamsulosiinilla. Virtsan virtaama ja BII-arvot paranivat yhdistelmähoidolla tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin kummallakaan lääkkeellä yksinään.

Eturauhasen kokonaistilavuus ja välivyöhykkeen tilavuus pienenevät yhdistelmähoidolla 2 hoitovuoden aikana tilastollisesti merkitsevästi pelkkään tamsulosiinihoitoon verrattuna.

Neljännän hoitovuoden kohdalla ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli ensimmäisen akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen ajankohta. Neljän hoitovuoden jälkeen yhdistelmähoito vähensi tilastollisesti merkitsevästi akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen riskiä (65,8 %:n riskin väheneminen $p < 0,001$ [95 % CI 54,7 %–74,1 %]) verrattuna tamsulosiinimonoterapiaan. Akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen esiintyvyys neljänteen vuoteen mennessä oli yhdistelmähoitoryhmässä 4,2 % ja tamsulosiiniiryhmässä 11,9 % ($p < 0,001$). Verrattuna dutasteridimonoterapiaan yhdistelmähoito vähensi akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen riskiä 19,6 % ($p = 0,18$ [95 % CI -10,9 %–41,7 %]). Akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen esiintyvyys neljänteen vuoteen mennessä oli dutasteridiryhmässä 5,2 %.

Toissijaiset tehoa mittaavat päätetapahtumat neljän hoitovuoden jälkeen olivat kliinisen progression ajankohta (määritelty seuraavien osien yhdistelmäksi: IPSS:n huonontuminen ≥ 4 pisteellä, BHP:n liittyvät akuutit virtsaummet, inkontinenssi, virtsatieinfektio (VTI) ja munuaisten vajaatoiminta), IPSS:n (International Prostate Symptom Score) muutos, maksimaalinen virtsan virtaus (Qmax) ja prostatan tilavuus. IPSS on 8-kohtainen oireiden arviointiasteikko, joka perustuu AUA-SI-kartoitukseen, johon on lisätty elämänlaatua koskeva kysymys. Seuraavassa taulukossa esitetään tulokset neljän vuoden hoitajaksolta.

Parametri	Ajankohta	Yhdistelmähoito	Dutasteridi	Tamsulosiini	Lähtötas on arvot ovat keskiarv oja ja muutoks et lähtötaso sta on vakioitu keskiarv on muutoks iksi. *
Akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehty leikkaus (%)	Ilmaantuvuus 48 kk:n kohdalla	4,2	5,2	11,9 ^a	
Kliininen progressio* (%)	48 kk	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a	
IPSS (yksikköä)	[Lähtötaso] 48 kk (muutos lähtötasosta)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^b	[16,4] -3,8 ^a	
Qmax (ml/s)	[Lähtötaso] 48 kk (muutos lähtötasosta)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a	
Prostatan tilavuus (ml)	[Lähtötaso] 48 kk (% muutos lähtötasosta)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a	
Prostatan välivyöhykkeen tilavuus (ml) [#]	[Lähtötaso] 48 kk (% muutos lähtötasosta)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a	
BPH impakti-indeksi (BII) (yksikköä)	[Lähtötaso] 48 kk (muutos lähtötasosta)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a	
IPSS kysymys 8 (BPH:aan liittyvä terveydentila) (yksikköä)	[Lähtötaso] 48 kk (muutos lähtötasosta)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a	

BPH:aan liittyvät akuutit virtsaummet, inkontinenssi, VTI ja munuaisten vajaatoiminta

[#] Mitattu valikoiduissa tutkimuskeskuksissa (13 %:lla satunnaistetuista potilaista)

^a Yhdistelmähoidolla saavutettu merkitsevyys ($p < 0,001$) vs. tamsulosiini 48 kk:n kohdalla

^b Yhdistelmähoidolla saavutettu merkitsevyys ($p < 0,001$) vs. dutasteridi 48 kk:n kohdalla

Dutasteridi

Dutasteridia 0,5 mg/vrk verrattiin lumevalmisteeseen kolmessa 2 vuoden primaarisessa tehoa mittaavassa monikansallisessa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa 4 325 miespotilaalla, joilla oli kohtalaisia tai vaikeita eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireita ja joiden eturauhasen tilavuus oli ≥ 30 ml ja PSA-arvo 1,5–10 ng/ml. Tämän jälkeen tutkimuksia jatkettiin avoimena jatkotutkimuksina 4 vuoteen asti, ja kaikille vielä tutkimuksissa mukana olleille potilaille annettiin dutasteridia samansuuruisena 0,5 mg:n annoksena. Alun perin lumeryhmään satunnaistetuista potilaista 37 % ja dutasteridiryhmään satunnaistetuista 40 % oli mukana tutkimuksessa 4 vuoden kuluttua. Avoimiin jatkotutkimuksiin osallistuneista 2 340 potilaasta suurin osa (71 %) oli mukana koko 2 vuotta kestäneen avoimen vaiheen ajan.

Tärkeimmät kliinistä tehoa mittaavat parametrit olivat AUA-SI-oireindeksi (American Urological Association Symptom Index), virtsasuihkun huippuvirtaama (Q_{max}) ja akuutin virtsaummen ilmaantuvuus sekä eturauhasen liikakasvuun liittyvä leikkaushoidon tarve.

AUA-SI on eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireita kartoittava 7-kohtainen kysely, jossa maksimipistemäärä on 35. Keskimääräinen lähtöpistearvo oli noin 17. Kuuden kuukauden, yhden vuoden ja kahden vuoden hoidon jälkeen arvo oli parantunut lumeryhmässä keskimäärin 2,5; 2,5 ja 2,3 pistettä, ja dutasteridiryhmässä vastaavat luvut olivat 3,2; 3,8 ja 4,5 pistettä. Erot ryhmien välillä olivat tilastollisesti merkitseviä. Kahden ensimmäisen vuoden kaksoissokkohoidon aikana todettu AUA-SI-pistearvon paraneminen säilyi 2 vuoden avoimien jatkotutkimusten aikana.

Virtsasuihkun huippuvirtaama (Q_{max})

Huippuvirtaaman (Q_{max}) keskiarvo lähtötilanteessa oli näissä tutkimuksissa noin 10 ml/s (normaali $Q_{max} \geq 15$ ml/s). Virtaama oli parantunut lumeryhmässä vuoden kuluttua 0,8 ja kahden vuoden kuluttua 0,9 ml/s ja dutasteridiryhmässä 1,7 ja 2,0 ml/s. Ero ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ensimmäisestä kuukaudesta 24. kuukauteen asti. Kahden ensimmäisen vuoden kaksoissokkohoidon aikana todettu huippuvirtaaman lisäys säilyi 2 vuoden avoimien jatkotutkimusten aikana.

Akuutti virtsaumpi ja leikkaushoito

Kahden vuoden hoidon jälkeen akuutin virtsaummen ilmaantuvuus oli lumeryhmässä 4,2 % ja dutasteridiryhmässä 1,8 % (riskin pieneneminen 57 %). Ero on tilastollisesti merkitsevä ja tarkoittaa, että 42 potilaalle (95 %:n luottamusväli 30–73) on annettava hoitoa kahden vuoden ajan, jotta vältettäisiin yksi akuutti virtsaumpitapaus.

Eturauhasen liikakasvuun liittyvän leikkaushoidon ilmaantuvuus oli kahden vuoden kuluttua lumeryhmässä 4,1 % ja dutasteridiryhmässä 2,2 % (riskin pieneneminen 48 %). Ero on tilastollisesti merkitsevä ja tarkoittaa, että 51 potilaalle (95 %:n luottamusväli 33–109) on annettava hoitoa kahden vuoden ajan, jotta vältettäisiin yksi leikkaustoimenpide.

Karvoituksen jakautuminen

Dutasteridin vaikutusta karvoituksen jakautumiseen ei ole varsinaisesti tutkittu vaiheen III tutkimusohjelman aikana, mutta 5-alfareduktaasin estäjät saattavat vähentää hiustenlähtöä ja lisätä hiustenkasvua miehillä, joilla esiintyy miestyypistä kaljuuntumista (*alopecia androgenica*).

Kilpirauhasen toiminta

Terveiden miesten kilpirauhasen toimintaa seurattiin vuoden kestäneessä tutkimuksessa. Vapaan tyroksiinin pitoisuudet olivat pysyneet vakaina dutasteridihoidon aikana, mutta TSH-pitoisuudet olivat lievästi koholla (0,4 MCIU/ml) lumeryhmään verrattuna vuoden kestäneen hoidon päättyessä. Vaikka TSH-pitoisuudet vaihtelivat, TSH:n mediaaniarvojen vaihteluväli (1,4–1,9 MCIU/ml) pysyi normaalialueella (0,5–5/6 MCIU/ml), ja vapaan tyroksiinin pitoisuus oli vakaa normaalialueen sisällä, ja samanlainen lume- ja dutasteridihoidon aikana, joten TSH:n muutosten ei katsottu olevan kliinisesti merkittäviä. Yhdessäkään kliinisessä tutkimuksessa ei ole havaittu viitteitä dutasteridin haitallisesta vaikutuksesta kilpirauhasen toimintaan.

Rintojen kasvaimet

Kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa dutasteridialtistuksen kesto oli yhteensä 3 374 potilasvuotta, dutasteridihoitoa saaneilla potilailla oli raportoitu kaksi miesten rintasyöpätapausta ja lumeryhmän potilailla yksi tapaus, kun potilaita rekisteröitiin 2 vuoden avoimeen jatkotutkimukseen. Neljä vuotta kestäneissä CombAT- ja REDUCE-nimisissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa dutasteridialtistuksen kesto oli yhteensä 17 489 potilasvuotta ja dutasteridi+tamsulosiini-yhdistelmäaltistuksen kesto oli yhteensä 5 027 potilasvuotta, rintasyöpää ei raportoitu missään hoitoryhmissä.

Kahdessa epidemiologisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa, joista toinen tehtiin yhdysvaltalaisessa (n = 339 rintasyöpätapausta ja n = 6 780 verrokkia) ja toinen brittiläisessä (n = 398 rintasyöpätapausta ja n = 3 930 verrokkia) terveydenhuollon tietokannassa, osoitettiin, ettei miesten rintasyövän riski suurentunut 5-alfareduktaasin estäjien käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Ensimmäisen tutkimuksen tuloksissa ei todettu yhteyttä miesten rintasyöpään (ennen rintasyöpädiagnoosia tapahtuneen vähintään yhden vuoden ja alle yhden vuoden käytön välinen riskisuhde: 0,70; 95 %:n luottamusväli 0,34 - 1,45). Toisessa tutkimuksessa riskikerroin 5-alfareduktaasin estäjien käyttäjillä verrattuna ei-käyttäjiin oli 1,08 (95 %:n luottamusväli 0,62 - 1,87).

Miesten rintasyövän esiintymisen ja pitkäaikaisen dutasteridin käytön välistä syy-yhteyttä ei ole osoitettu.

Vaikutukset miehen hedelmällisyyteen

Dutasteridin 0,5 mg:n vuorokausiannoksen vaikutuksia siemennesteen ominaisuuksiin tutkittiin 18–52-vuotiailla terveillä vapaaehtoisilla miehillä (n = 27 dutasteridiryhmässä, n = 23 lumeryhmässä) 52 viikon hoidon ja sen jälkeen 24 viikon seurantajakson aikana. Viikolla 52 siittiöiden kokonaismäärä oli pienentynyt dutasteridiryhmässä keskimäärin 23 %, siemennesteen määrä 26 % ja siittiöiden liikkuvuus 18 % lähtötasosta, kun muutokset suhteutettiin vastaaviin lumeryhmässä todettuihin muutoksiin lähtötasoon verrattuna. Siittiöpitoisuus ja siittiöiden morfologia pysyivät muuttumattomina. Siittiöiden kokonaismäärän prosentuaalisen muutoksen keskiarvo oli 24 viikon seurantajakson jälkeen pysynyt samana dutasteridiryhmässä ja oli edelleen 23 % pienempi kuin lähtötilanteessa. Kaikkien parametrien keskiarvot pysyivät kaikkina ajankohtina normaalialueella eivätkä täyttäneet etukäteen määriteltyjä kliinisesti merkittävän muutoksen (30 %) kriteerejä. Dutasteridiryhmän kahdella tutkittavalla siittiöiden määrä oli kuitenkin pienentynyt yli 90 % lähtötasosta viikolla 52, ja muutos korjautui osittain 24 viikon seurantajakson aikana. Miehen hedelmällisyyden heikkenemisen mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

Kardiovaskulaariset hättäväikutukset

Neljä vuotta kestäneessä, 4 844 miestä käsittäneessä dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmäkäyttötutkimuksessa BPH-potilaille (CombAT-tutkimus) sydämen vajaatoiminnan (yhdistetty termi) ilmaantuvuus oli suurempi yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä (14/1 610, 0,9 %) kuin kummassakaan monoterapiaryhmässä: dutasteridiryhmä (4/1 623; 0,2 %) ja tamsulosiiniryhmä (10/1 611; 0,6 %).

Erillisessä neljä vuotta kestäneessä, 8 231 50–75-vuotiaasta miestä käsittäneessä tutkimuksessa (miehille oli tehty edeltävästi eturauhasen biopsia, jonka tulos oli negatiivinen, ja PSA:n lähtöarvot olivat 2,5–10 ng/ml 50–60-vuotiailla miehillä ja 3–10,0 ng/ml yli 60-vuotiailla miehillä) (REDUCE-tutkimus) sydämen vajaatoiminnan (yhdistetty termi) ilmaantuvuus oli suurempi dutasteridia 0,5 mg kerran päivässä käyttäneillä tutkittavilla (30/4 105; 0,7 %) verrattuna lumevalmistetta käyttäneisiin tutkittaviin (16/4 126; 0,4 %). Tämän tutkimuksen *post-hoc*-analyysi osoitti sydämen vajaatoiminnan (yhdistetty termi) suurempaa ilmaantuvuutta tutkittavilla, jotka käyttivät dutasteridia yhdessä alfa₁-adrenoreseptoriantagonistin kanssa (12/1 152; 1,0 %) verrattuna dutasteridia ilman alfa₁-adrenoreseptoriantagonistia käyttäneisiin tutkittaviin (18/2 953; 0,6 %), lumevalmistetta yhdessä alfa₁-adrenoreseptoriantagonistin kanssa käyttäneisiin (1/1 399; < 0,1 %) ja lumevalmistetta ilman alfa-salpaavaa lääkeainetta käyttäneisiin (15/2 727; 0,6 %).

Kahdentoista satunnaistetun lumevalmiste- tai verrokkivalmistekontrolloidun kliinisen tutkimuksen meta-analyysi (n = 18 802) arvioi kardiovaskulaaristen hättäväikutusten riskiä dutasteridia käyttäessä (verrattuna kontroleihin). Analyysi ei osoittanut johdonmukaista, tilastollisesti merkittävää sydämen vajaatoiminnan

(RR 1,05; 95 % CI 0,71 - 1,57), akuutin sydäninfarktin (RR 1,00; 95 % CI 0,77 - 1,30) tai aivohalvauksen (RR 1,20; 95 % CI 0,88 - 1,64) riskin kasvua.

Eturauhassyöpä ja korkean asteen kasvaimet

Neljä vuotta kestäneessä lumevalmisteen ja dutasteridin, 8 231 50–75-vuotiaasta miestä käsittäneessä vertailussa (miehille oli tehty edeltävästi eturauhasen biopsia, jonka tulos oli negatiivinen, ja PSA:n lähtöarvot olivat 2,5–10 ng/ml 50–60-vuotiailla miehillä ja 3–10,0 ng/ml yli 60-vuotiailla miehillä) (REDUCE-tutkimus) 6 706 tutkittavalta oli (ensisijaisesti tutkimussuunnitelman määräämän) eturauhasen neulabiopsian tulos käytettävissä analyysiin Gleason-pisteiden määrittämiseksi. 1 517 tutkittavalla diagnosoitiin eturauhassyöpä tutkimuksen aikana. Suurin osa biopsialla todetuista syövästä molemmissa hoitoryhmissä diagnosoitiin matala-asteisiksi (5–6 Gleason-pistettä, 70 %).

Dutasteridiryhmässä oli suurempi 8–10 Gleason-pisteen eturauhassyöpien ilmaantuvuus ($n = 29$; 0,9 %) verrattuna lumeryhmään ($n = 19$; 0,6 %) ($p = 0,15$). Vuosina 1–2 dutasteridiryhmässä ($n = 17$; 0,5 %) ja lumeryhmässä ($n = 18$; 0,5 %) oli yhtä paljon tutkittavia, joilla oli 8–10 Gleason-pisteen syöpä. Vuosina 3–4 enemmän 8–10 Gleason-pisteen syöpiä diagnosoitiin dutasteridiryhmässä ($n = 12$; 0,5 %) verrattuna lumeryhmään ($n = 1$; < 0,1 %) ($p = 0,0035$). Dutasteridin vaikutuksesta ei ole tietoa yli neljän vuoden ajalta eturauhassyövän riskiryhmässä olevilta miehiltä. 8–10 Gleason-pisteen syöpiä diagnosoitiin prosentuaalisesti yhtä paljon koko tutkimuksen ajan (vuosina 1–2 ja vuosina 3–4) dutasteridiryhmässä (0,5 %:lla tutkittavista kumpanakin ajanjaksona). 8–10 Gleason-pisteen syöpiä diagnosoitiin lumeryhmässä prosentuaalisesti vähemmän vuosina 3–4 kuin vuosina 1–2 (< 0,1 %:lla tutkittavista vrt. 0,5 %:lla tutkittavista vastaavasti) (ks. kohta 4.4). 7–10 Gleason-pisteen syöpien ilmaantuvuudessa ei ollut eroa ($p = 0,81$).

REDUCE-tutkimuksen kaksi vuotta kestäneessä seurantatutkimuksessa ei havaittu uusia 8–10 Gleason-pisteen eturauhassyöpiä.

Neljä vuotta kestäneessä BPH-tutkimuksessa (CombAT), jossa ei ollut tutkimussuunnitelman määräämiä biopsioita ja kaikki eturauhassyöpädiagnoosit perustuivat epäilyn perusteella tehtyihin biopsioihin, 8–10 Gleason-pisteen syöpien esiintymistiheydet olivat $n = 8$ (0,5 %) dutasteridiryhmässä; $n = 11$ (0,7 %) tamsulosiiniiryhmässä ja $n = 5$ (0,3 %) yhdistelmähoitoryhmässä.

Neljä eri epidemiologista, väestöpohjaista tutkimusta (joista kahdessa oli yhteensä 174 895 osallistujaa, yhdessä 13 892 osallistujaa ja yhdessä 38 058 osallistujaa) osoittivat, että 5-alfareduktaasin estäjien käytöllä ei ole yhteyttä suurentuneeseen korkean asteen eturauhassyövän, eturauhassyövän tai yleisen kuolleisuuden esiintyvyyteen.

Dutasteridin ja korkean asteen kasvainten välinen yhteys ei ole selvä.

Vaikutukset seksuaalitoimintoihin:

Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa tutkittiin dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmävalmisteen vaikutuksia seksuaalitoimintoihin seksuaalisesti aktiivisilla miehillä, joilla oli BPH ($n = 243$ dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmä ja $n = 246$ lumevalmiste). Miesten seksuaaliterveyskyselyn (Men's Sexual Health Questionnaire, MSHQ) pisteissä havaittiin yhdistelmäryhmässä tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,001$) suurempi vähenemä (paheneminen) 12 kuukauden aikana. Vähenemä liittyi lähinnä siemensyöksyn- ja yleisen tyytyväisyyden osa-alueiden pahenemiseen, eikä niinkään erektion osa-alueisiin. Nämä vaikutukset eivät vaikuttaneet tutkimukseen osallistuneiden henkilöiden käsitykseen dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmävalmisteesta, jonka käyttäjät olivat tilastollisesti tyytyväisempiä koko 12 kuukauden ajan, verrattuna lumevalmisteen käyttäjiin ($p < 0,05$). Seksuaaliset haittavaikutukset tässä tutkimuksessa ilmenivät 12 kuukauden hoidon aikana ja noin puolet näistä korjaantuivat 6 kuukauden kuluessa hoidon jälkeen.

Dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmän ja pelkän dutasteridin tiedetään aiheuttavan seksuaalitoimintoihin liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Seksuaalitoimintoihin liittyvien haittavaikutusten esiintyvyys vähenee ajan myötä hoidon jatkuessa, kuten muissakin kliinisissä tutkimuksissa havaittiin, mukaan lukien CombAT ja REDUCE-tutkimukset.

Tamsulosiini

Tamsulosiini suurentaa virtsasuihkun huippuvirtaamaa. Se rentouttaa eturauhasen ja virtsaputken sileitä lihaksia, mikä lievittää ahtaumaa ja vähentää tyhjennysoireita. Se lievittää myös kerääntymisoireita, joissa virtsarakon epästabiiliteetilla on merkittävä osa. Kerääntymis- ja tyhjennysoireisiin kohdistuvat vaikutukset säilyvät pitkäaikaishoidon aikana. Leikkaushoidon tai katetroinnin tarve lykkääntyy merkitsevästi.

Alfa₁-salpaajat voivat alentaa verenpainetta pienentämällä ääreisvastusta. Kliinisesti merkittävää verenpaineen laskua ei todettu tamsulosiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

5.2 Farmakokineetiikka

Dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmän on osoitettu olevan biologisesti samanarvoinen samanaikaisesti annettujen erillisten dutasteridi- ja tamsulosiinkapseleiden kanssa.

Biologista samanarvoisuutta arvioivassa tutkimuksessa lääkkeet annettiin kerta-annoksina sekä tyhjiin mahaan että aterian jälkeen. Kun dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmää annettiin aterian yhteydessä, tamsulosiinosan huippupitoisuus (C_{max}) jäi 30 % pienemmäksi kuin tyhjiin mahaan annetun annoksen jälkeen. Ruoka ei vaikuttanut tamsulosiinin AUC-arvoon.

Imeytyminen

Dutasteridi

Suun kautta annetun 0,5 mg:n kerta-annoksen jälkeen dutasteridin huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 1–3 tunnin kuluessa. Absoluuttinen hyötyosuus on noin 60 %. Ruoka ei vaikuta dutasteridin hyötyosuuteen.

Tamsulosiini

Tamsulosiini imeytyy suolistosta, ja sen biologinen hyötyosuus on lähes täydellinen. Tamsulosiinin imeytyminen hidastuu ja imeytyneen lääkeaineen määrä pienenee, kun se otetaan 30 minuutin kuluessa aterialta. Imeytyminen on tasaisempaa, jos dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmä otetaan aina saman aterian jälkeen. Tamsulosiinipitoisuus plasmassa on suoraan verrannollinen annokseen.

Tamsulosiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 6 tunnin kuluttua, kun tamsulosiini annetaan kerta-annoksena aterian jälkeen. Vakaan tilan aikana, joka saavutetaan toistuvassa annostelussa 5 vuorokauden kuluessa, huippupitoisuuden keskiarvo on potilailla noin kaksi kolmasosaa suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen. Tämä havainto on tehty iäkkäillä potilailla, mutta se pätee todennäköisesti myös nuorempiin potilaisiin.

Jakautuminen

Dutasteridi

Dutasteridilla on suuri jakautumistilavuus (300–500 l), ja se sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (> 99,5 %). Päivittäisen annostelun yhteydessä dutasteridipitoisuus seerumissa on kuukauden kuluttua 65 % vakaan tilan pitoisuudesta, ja kolmen kuukauden kuluttua noin 90 %.

Vakaan tilan pitoisuus seerumissa (C_{ss}) on noin 40 ng/ml, ja se saavutetaan kuuden kuukauden kuluttua, kun annos on 0,5 mg kerran vuorokaudessa. Seerumista siemennesteeseen kulkeutuneen dutasteridin osuus oli keskimäärin 11,5 %.

Tamsulosiini

Tamsulosiini sitoutuu noin 99-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin. Jakautumistilavuus on pieni (noin 0,21/kg).

Biotransformaatio

Dutasteridi

Dutasteridi metaboloituu voimakkaasti *in vivo*. *In vitro* dutasteridi metaboloituu sytokromi P450-entsyymien, CYP3A4:n ja CYP3A5:n, vaikutuksesta kolmeksi monohydroksyloituneeksi metaboliitiksi ja yhdeksi dihydroksyloituneeksi metaboliitiksi.

Kun dutasteridia annetaan 0,5 mg/vrk suun kautta vakaan tilan saavuttamiseen asti, 1,0–15,4 % (keskiarvo 5,4 %) annoksesta erittyy muuttumattomana dutasteridina ulosteeseen. Loppuosa erittyy ulosteeseen neljänä päämetaboliittina, joiden osuudet lääkaineperäisestä materiaalista ovat 39 %, 21 %, 7 % ja 7 %, ja kuutena muuna metaboliittina (kaikkien osuus alle 5 %). Vain hyvin pieniä määriä muuttumatonta dutasteridia (alle 0,1 % annoksesta) erittyy ihmisen virtsaan.

Tamsulosiini

Ihmiselimistöissä ei tapahdu enantiomeerien biokonversiota tamsulosiinihydrokloridin R(-)-isomeerista S(+)-isomeeriksi. Tamsulosiinihydrokloridi metaboloituu voimakkaasti maksassa sytokromi P450-entsyymien vaikutuksesta, ja alle 10 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Metaboliittien farmakokineettistä profiilia ei ole kuitenkaan selvitetty ihmisellä. *In vitro* -tulokset osoittavat, että CYP3A4 ja CYP2D6 osallistuvat tamsulosiinin metaboliaan ja vähäisessä määrin myös muut CYP-isoentsyymit. Maksan lääkaineita metaboloivien entsyymien esto saattaa lisätä tamsulosiiniä llistusta (ks. kohdat 4.4. ja 4.5). Tamsulosiinihydrokloridin metaboliitit konjugoituvat voimakkaasti glukuronidiksi tai sulfaatiksi ennen erittymistään munuaisiin.

Eliminaatio

Dutasteridi

Dutasteridin eliminaatio on annoksesta riippuvaista ja näyttää noudattavan kahta rinnakkaista poistumisreittiä, joista toinen kyllästyy kliinisesti merkittävillä pitoisuusalueilla ja toinen ei ole kyllästytvä. Kun pitoisuus seerumissa on pieni (alle 3 ng/ml), dutasteridi poistuu nopeasti sekä pitoisuudesta riippuvaisen, että siitä riippumattoman poistumisreitit kautta. Kerta-annoksen ollessa 5 mg tai pienempi havaittiin viitteitä nopeasta puhdistumasta ja lyhyestä 3–9 vuorokauden puoliintumisajasta.

Terapeuttisilla pitoisuuksilla, toistuvien 0,5 mg:n vuorokausiannosten jälkeen, hitaampi lineaarinen eliminaatioreitti on vallitseva, ja puoliintumisaika on noin 3–5 viikkoa.

Tamsulosiini

Tamsulosiini ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan, ja noin 9 % annoksesta erittyy muuttumattomana vaikuttavana lääkeaineena.

Kun välittömästi lääkeaineen vapauttavaa lääkeainetta annetaan laskimoon tai suun kautta, tamsulosiinin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 5–7 tuntia. Koska tamsulosiinin farmakokinetiikka on imeytymisnopeudesta riippuvaista lääkeainetta säädellysti vapauttavia tamsulosiinidepotkapselit käytettäessä, aterian jälkeen annetun tamsulosiinin näennäinen eliminaation puoliintumisaika on noin 10 tuntia ja vakaassa tilassa se on noin 13 tuntia.

Iäkkäät potilaat

Dutasteridi

Dutasteridin farmakokinetiikkaa tutkittiin 5 mg:n kerta-annoksen jälkeen 36 terveellä 24–87-vuotiaalla miehellä. Iän ei havaittu vaikuttavan merkittävästi dutasteridialtistukseen, mutta puoliintumisaika oli lyhyempi alle 50-vuotiaalla miehillä. Kun 50–69-vuotiaiden ikäryhmää verrattiin yli 70-vuotiaiden ikäryhmään, puoliintumisaikat eivät poikenneet toisistaan tilastollisesti merkittävästi.

Tamsulosiini

Tamsulosiinihydrokloridin kokonaisaltistuksen (AUC) ja puoliintumisaikan vertailu eri tutkimusten välillä osoitti, että tamsulosiinihydrokloridin jakautuminen ja eliminaatio voivat olla vanhemmilla miehillä jonkin verran hitaampaa kuin nuorilla, terveillä vapaaehtoisilla miehillä. Puhdistuma ei ole riippuvainen tamsulosiinihydrokloridin sitoutumisesta orosomukoidiin (hapan alfa-1-glykoproteiini), mutta se pienenee

ään myötä, minkä vuoksi kokonaisaltistus (AUC) on 55–75-vuotiaiden ikäryhmässä 40 % suurempi kuin 20–32-vuotiaiden ikäryhmässä.

Munuaisten vajaatoiminta

Dutasteridi

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Vakaassa tilassa 0,5 mg:n dutasteridiannoksesta erittyy ihmisen virtsaan kuitenkin vain alle 0,1 %, joten dutasteridipitoisuuksien plasmassa ei odoteta suurenevan kliinisesti merkittävässä määrin munuaisten vajaatoiminnassa (ks. kohta 4.2).

Tamsulosiini

Tamsulosiinihydrokloridin farmakokinetiikkaa on verrattu 6 tutkittavilla, joilla oli lievä tai kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 - < 70 ml/min/1,73 m²) tai kohtalainen - vaikea (kreatiniinipuhdistuma ≥ 10 - < 30 ml/min/1,73 m²) munuaisten vajaatoiminta, ja 6 tutkittavalla, joilla oli normaali munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma > 90 ml/min/1,73 m²). Vaikka tamsulosiinihydrokloridin kokonaispitoisuuksissa plasmassa havaittiin muutoksia, jotka johtuivat muuttuneesta sitoutumisesta orosomukoidiin (hapan alfa-1-glykoproteiini), sitoutumattoman (aktiivisen) tamsulosiinihydrokloridin pitoisuus ja puhdistuma pysyivät suhteellisen vakaina. Tämän perusteella tamsulosiinihydrokloridikapseliannoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Potilaita, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min/1,73 m²), ei kuitenkaan ole tutkittu.

Maksan vajaatoiminta

Dutasteridi

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu (ks. kohta 4.3). Koska dutasteridi eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla, plasman dutasteridipitoisuuden voidaan odottaa suurenevan ja dutasteridin puoliintumisajan pitenevän näillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Tamsulosiini

Tamsulosiinihydrokloridin farmakokinetiikkaa on verrattu 8 tutkittavalla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokat A ja B), ja 8 tutkittavalla, joilla oli normaali maksan toiminta. Vaikka tamsulosiinihydrokloridin kokonaispitoisuuksissa plasmassa havaittiin muutoksia, jotka johtuivat muuttuneesta sitoutumisesta orosomukoidiin (hapan alfa-1-glykoproteiini), sitoutumattoman (aktiivisen) tamsulosiinihydrokloridin pitoisuus ei muuttunut merkitsevästi, ja sitoutumattoman tamsulosiinihydrokloridin puhdistuma muuttui vain vähän (32 %). Tämän perusteella tamsulosiinihydrokloridiannoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta. Tamsulosiinihydrokloridia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmällä ei ole tehty eläintutkimuksia. Dutasteridia ja tamsulosiinihydrokloridia on tutkittu erikseen laajoissa toksisuustutkimuksissa eläimillä, ja löydökset ovat olleet yhdenmukaiset 5-alfareduktaasin estäjien ja alfa₁-adrenoreseptoriantagonistien tunnettujen farmakologisten vaikutusten kanssa. Seuraavat tiedot perustuvat erillisistä ainesosista saatuihin tietoihin.

Dutasteridi

Yleistä toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien tutkimusten tämänhetkiset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa urosrotilla on todettu eturauhasen ja rakkularauhasen painon laskua, lisäsukupuolirauhasen eritystoiminnan heikkenemistä sekä hedelmällisyysindeksin pienenemistä (johtuu dutasteridin farmakologisesta vaikutuksesta). Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Kuten muitakin 5-alfareduktaasin estäjiä käytettäessä, rotilla ja kaneilla on todettu koirassikiöiden feminisaatiota, kun dutasteridia on annettu tiineyden aikana. Dutasteridia on todettu naarasrottien veressä sen jälkeen, kun ne ovat paritelleet dutasteridia saaneiden urosten kanssa. Kädellisillä, joille annettiin dutasteridia tiineyden aikana, ei todettu koirassikiöiden feminisaatiota, kun pitoisuus veressä oli selvästi suurempi kuin todennäköinen altistuminen ihmisen siemennesteen kautta. On epätodennäköistä, että siemennesteen mukana kulkeutuva dutasteridi aiheuttaisi poikasikiöön kohdistuvia haitallisia vaikutuksia.

Tamsulosiini

Yleistä toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille tamsulosiinin farmakologisiin ominaisuuksiin liittyviä riskejä lukuun ottamatta.

Rotilla ja hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa tamsulosiinihydrokloridi lisäsi maitorauhasen proliferatiivisten muutosten esiintymistä naarailta. Näitä muutoksia, jotka välittyvät todennäköisesti hyperprolaktinemian kautta ja esiintyivät vain suurilla annoksilla käytettäessä, ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

Suuret tamsulosiinihydrokloridiannokset aiheuttivat urosrotille korjautuvaa hedelmällisyyden heikkenemistä, jonka arveltiin johtuvan siemennesteen muutoksista tai heikentyneestä ejakulaatiosta. Tamsulosiinin vaikutuksia siittiöiden määrään tai toimintakykyyn ei ole arvioitu.

Kun tiineille naarasrotille ja -kaneille annettiin tamsulosiinihydrokloridia hoitoannoksen ylittävänä annoksina, ei havaittu viitteitä sikiöihin kohdistuvista haitoista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kova kapselikuori:

Musta rautaoksidi (E 172),
punainen rautaoksidi (E 172),
titaanidioksidi (E 171),
keltainen rautaoksidi (E 172),
liivate,
musta painomuste (shellakka, musta rautaoksidi (E 172), propyleeniglykoli, väkevä ammoniakki, kaliumhydroksidi).

Pehmeiden dutasteridikapselien koostumus:

Tyypin II propyleeniglykolimonokaprylaatti,
butyylihydroksitolueeni (E 321),
liivate,
glyseroli,
titaanidioksidi (E 171),
keskipitkäketjuiset triglyseridit,
lesiini (saattaa sisältää soijaöljyä).

Tamsulosiinirakeiden koostumus:

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri 1:1 dispersio 30 % (sisältää natriumlauryylisulfaattia ja polysorbaatti 80:tä),
mikrokiteinen selluloosa,
dibutyylisebacaatti,
polysorbaatti 80,
kolloidinen hydratoitu piidioksidi,
kalsiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-purkit, joiden polypropyleenista valmistetuissa sulkimissa on piidioksidikuivausainetta.

7 kovaa kapselia

30 kovaa kapselia

90 kovaa kapselia

180 (kaksi 90 kapselin purkkia) kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Dutasteridi imeytyy ihon läpi, joten kosketusta vuotavien kapseleiden kanssa on vältettävä. Jos iho on joutunut kosketuksiin vuotavan kapselin kanssa, kosketusalue on pestävä heti vedellä ja saippualla (ks. kohta 4.4).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

36259

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.9.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.1.2020

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm 0,5 mg/0,4 mg hårda kapslar.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 0,5 mg dutasterid och 0,4 mg tamsulosinhydroklorid (motsvarande 0,367 mg tamsulosin).

Hjälpämne med känd effekt

En kapsel innehåller 299,46 mg propylenglykolmonokaprylat, typ II, samt spår av propylenglykol i det svarta bläcket. Kapseln innehåller dessutom mindre än 1 mmol (23 mg) natrium och spår av lecitin.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Avlånga, hårda kapslar med brun stomme och beige hätta och märkta med C001 i svart bläck. Cirka 24 mm långa.

Varje hårda kapsel innehåller tamsulosinhydroklorid i form av granulat med modifierad frisättning samt en mjuk gelatinkapsel med dutasterid.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttliga till svåra symtom orsakade av benign prostatahyperplasi (BPH).

Reduktion av risken för akut urinretention (AUR) och kirurgiska ingrepp hos patienter med måttliga till svåra symtom orsakade av BPH.

För information om behandlingseffekter och patientpopulationer som studerats i kliniska prövningar, se avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna (inklusive äldre)

Den rekommenderade dosen av Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm är en kapsel (0,5 mg/0,4 mg) en gång per dag.

Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm kapslarna kan, vid behov, användas för att förenkla behandlingen och ersätta en samtidig terapi med dutasterid och tamsulosinhydroklorid i form av separata

preparat.

Om kliniskt motiverat, kan en direkt övergång från dutasterid- eller tamsulosinmonoterapi till Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm övervägas.

Nedsatt njurfunktion

Effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken hos kombinationen av dutasterid och tamsulosin har inte studerats. Dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion förväntas inte vara nödvändig (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken hos kombinationen av dutasterid och tamsulosin har inte studerats, så försiktighet bör därför iakttagas hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion är användning av Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Kombinationen av dutasterid och tamsulosin är kontraindicerad för pediatriska patienter (under 18 år) (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

Oral användning.

Patienterna ska instrueras att svälja kapslarna hela, cirka 30 minuter efter en viss (en och samma) måltid varje dag. Kapslarna får inte tuggas på eller öppnas. Kontakt med innehållet i dutasteridkapslarna som finns innanför de hårda kapselskalen kan orsaka slemhinneirritation i mun och svalg.

4.3 Kontraindikationer

Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm är kontraindicerat för:

- kvinnor, barn och ungdomar (se avsnitt 4.6).
- patienter med överkänslighet mot dutasterid, andra 5-alfa-reduktashämmare, tamsulosin (inklusive angioödem orsakat av tamsulosin), soja, jordnötter eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- patienter med ortostatisk hypotoni i anamnesen
- patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

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.

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 Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm ska därför regelbundet utvärderas för prostatacancer (se avsnitt 5.1).

Prostata-specifikt antigen (PSA)

Koncentrationen av prostata-specifikt antigen (PSA) i serum är en viktig komponent i detektionen av

prostatacancer. Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm orsakar en minskning av PSAs medelvärde i serum med cirka 50 % efter 6 månaders behandling.

Patienter som får Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm ska få ett nytt utgångsvärde för PSA fastställt efter 6 månaders behandling. Därefter rekommenderas regelbunden kontroll av PSA. Varje bekräftad ökning från lägsta PSA medan patienten står på Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm kan signalera förekomst av prostatacancer eller att patienten inte följer behandlingsordinationen för Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm. Ökningen ska noggrant utvärderas även om det förhöjda värdet fortfarande skulle vara inom det normala intervallet för män som inte tar en 5-alfa-reduktashämmare (se avsnitt 5.1). Vid tolkningen av PSA för en patient som tar Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm ska det tidigare PSA-värdet användas som jämförelse.

Behandlingen med Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm påverkar inte användningen av PSA som ett verktyg för att underlätta diagnos av prostatacancer efter att ett nytt utgångsvärde för PSA har fastställts.

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 Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm. Om man väljer att använda procentandel av fritt PSA som en hjälp att upptäcka prostatacancer hos män som genomgår Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm-behandling, tycks inte någon justering av värdet vara nödvändig.

Rektalpalpation, liksom andra undersökningar för att utesluta prostatacancer och andra eventuella sjukdomar som orsakar likartade symtom som BPH, måste utföras på patienter innan behandling med Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm påbörjas och regelbundet därefter.

Kardiovaskulära biverkningar

I två kliniska studier som pågick under 4 år var incidensen av hjärtsvikt (kombinerad term som huvudsakligen omfattar hjärtinsufficiens och kongestiv hjärtsvikt) marginellt högre hos personer som tog en kombination av dutasterid och någon alfa₁-antagonist, främst tamsulosin, än hos dem 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 alfa₁-antagonister stöder inte en slutsats om ökade kardiovaskulära risker (se avsnitt 5.1).

Bröstneoplasi

Sällsynta fall av 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.

Nedsatt njurfunktion

Behandling av patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 10 ml/min) ska utföras med försiktighet, eftersom patienter av denna typ inte ingått i studier.

Hypotoni

Ortostatisk hypotoni: Precis som vid bruk av övriga alfa₁-antagonister, kan en sänkning av blodtrycket förekomma i samband med bruk av tamsulosin; vilket i sällsynta fall kan orsaka svimning. Patienter som inleder sin behandling med Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm ska varnas, och uppmanas sitta eller ligga ned vid första möjliga tecken på ortostatisk hypotoni (svindel, svaghetskänsla) samt att stanna i detta läge ända tills symtomen gått över.

För att minimera risken för postural hypotoni, ska patienten först få uppnå hemodynamisk stabilitet med sin alfa₁-antagonist innan PDE5-hämmare adderas till behandlingen.

Symtomatisk hypotoni: Försiktighet ska iakttagas vid samtidigt bruk av alfa₁-antagonister (inklusive tamsulosin) och PDE5-hämmare (t.ex. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Alfa₁-antagonisterna och PDE5-hämmarna ger bägge en vasodilaterande effekt, och kan därför sänka blodtrycket. Ett samtidigt bruk av dessa typer av läkemedel kan potentiellt orsaka symtomatisk hypotoni (se avsnitt 4.5).

Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS)

Under kataraktkirurgi hos vissa patienter som behandlas eller tidigare har behandlats med tamsulosin har man observerat att irismuskeln under operation blivit diffus i konsistensen (på engelska "Intraoperative Floppy Iris Syndrome"). Förändringarna i irismuskeln kan öka risken för ögonkomplikationer både under operationen och efter den. Patienter med planerad kataraktkirurgi bör därför inte påbörja behandling med Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm.

Vid preoperativ bedömning bör ögonkirurger och oftalmiska team ta reda på om patienter med planerad kataraktkirurgi behandlas eller har behandlats med Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm för att säkerställa att lämpliga åtgärder för att hantera IFIS finns till hands under kirurgi.

Det har rekommenderats att behandling med tamsulosin sätts ut 1–2 veckor före kataraktkirurgi, men nyttan av detta behandlingsavbrott och hur lång tid före operationen läkemedlet bör sättas ut har ännu inte fastställts.

Läckande kapslar

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

CYP3A4- och CYP2D6-hämmande medel

Ett samtidigt bruk av tamsulosin och potenta hämmare av CYP3A4 (t.ex. ketokonazol) kan öka exponeringen för tamsulosin (se avsnitt 4.5). Samma gäller i mindre utsträckning för potenta hämmare av CYP2D6 (t.ex. paroxetin).

Följaktligen rekommenderas tamsulosin inte till patienter som behandlas med något potent CYP3A4-hämmande medel, och tamsulosin ska användas med försiktighet hos patienter som använder något måttligt CYP3A4-hämmande medel, någon potent eller måttlig hämmare av CYP2D6, en kombination av medel som hämmar både CYP3A4 och CYP2D6, samt hos patienter som är långsamma CYP2D6-metaboliserare.

Nedsatt leverfunktion

Kombinationen av dutasterid och tamsulosin har inte studerats på patienter med leversjukdom. Försiktighet bör iakttagas vid administrering av Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm till patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm innehåller propylenglykol

Detta läkemedel innehåller 299,46 mg propylenglykolmonokaprylat (typ II) per kapsel (motsvarar mer än 1 mg propylenglykol/kg/dygn, men är mindre än 50 mg/kg/dygn) samt spår av propylenglykol i det svarta bläcket.

Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm innehåller lecitin från soja

Detta läkemedel innehåller spår av sojalecitin, vilket kan innehålla sojaolja. Om du är allergisk mot jordnötter eller soja ska du inte använda detta läkemedel.

Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med kombinationen dutasterid och tamsulosin. Följande ställningstaganden baserar sig på den information som finns tillgänglig för de enskilda aktiva substanserna.

Dutasterid

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

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 av kombinationsbehandling innan nytt steady state uppnås.

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

Effekter av dutasterid på andra läkemedels farmakokinetik

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.

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.

Tamsulosin

Ett samtidigt bruk av läkemedel som kan sänka blodtrycket (inklusive anestetika, PDE5-hämmare och andra alfa₁-antagonister) kan leda till en ökad blodtryckssänkande effekt. En kombination av dutasterid och tamsulosin ska inte användas tillsammans med andra alfa₁-antagonister.

En samtidig behandling med tamsulosinhydroklorid och ketokonazol (en potent hämmare av CYP3A4) resulterade i en 2,2-faldig ökning av C_{max} och en 2,8-faldig ökning av AUC för tamsulosinhydroklorid. Ett samtidigt bruk av tamsulosinhydroklorid och paroxetin (en potent hämmare av CYP2D6) ledde till en 1,3-faldig ökning av C_{max} och en 1,6-faldig ökning av AUC för tamsulosinhydroklorid. En liknande ökning av exponeringen kan förväntas hos patienter med långsam CYP2D6-metabolism i jämförelse mot patienter med snabb metabolism i fall där tamsulosin används samtidigt med potenta hämmare av CYP3A4. Inverkan av ett samtidigt intag av både CYP3A4- och CYP2D6-hämnande medel tillsammans med tamsulosinhydroklorid har inte utvärderats i kliniska studier. Det föreligger dock en potentiell risk för en betydande ökning av exponeringen för tamsulosin (se avsnitt 4.4).

En samtidig användning av tamsulosinhydroklorid (0,4 mg) och cimetidin (400 mg var sjätte timme i sex dagars tid) resulterade i sänkt clearance (26 %) och ökat AUC (44 %) för tamsulosinhydroklorid. Försiktighet bör iaktas då kombinationen av dutasterid och tamsulosin används tillsammans med cimetidin.

Inga definitivt övertygande kliniska studier gällande interaktioner mellan tamsulosinhydroklorid och warfarin har genomförts. Resultaten från begränsade *in vitro*- och *in vivo*-studier förblir kontroversiella. Diklofenak och warfarin kan dock öka eliminationshastigheten för tamsulosin. Försiktighet ska iaktas vid samtidig användning av warfarin och tamsulosinhydroklorid.

Inga interaktioner konstaterades då tamsulosinhydroklorid administrerades tillsammans med atenolol, enalapril, nifedipin eller teofyllin. Ett samtidigt bruk av furosemid leder till sänkt tamsulosinhalt i plasma, men då halterna bibehålls inom normal variation, krävs ingen dosjustering.

In vitro har varken diazepam eller propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptylin, diklofenak, glibenklamid eller simvastatin förändrat den obundna fraktionen av tamsulosin i plasma. Tamsulosin orsakar heller inga förändringar i de obundna fraktionerna av diazepam, propranolol, triklormetiazid eller klormadinon.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm är kontraindicerat för användning av kvinnor. Inga studier med kombinationen dutasterid och tamsulosin har utförts för utvärdering av effekterna på graviditet, amning eller fertilitet. Följande ställningstaganden baserar sig på information från studier utförda med de enskilda aktiva substanserna (se avsnitt 5.3).

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. 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.

Administrering av tamsulosinhydroklorid till dräktiga råttor och kaniner har inte uppvisat några bevis på fosterskadande inverkan.

För information om prekliniska data, se avsnitt 5.3.

Amning

Det är okänt om dutasterid eller tamsulosin utsöndras i bröstmjölk.

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.

Effekten av tamsulosinhydroklorid på spermieantal eller spermiernas funktion har inte utvärderats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier gällande eventuell inverkan av kombinationen med dutasterid och tamsulosin på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Patienterna bör dock göras uppmärksamma på den

möjliga förekomsten av symtom kopplade till ortostatisk hypotoni, såsom svindel, då de tar Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid ratiopharm.

4.8 Biverkningar

Följande data härrör sig från resultaten gällande samtidig behandling med 0,5 mg dutasterid och 0,4 mg tamsulosin en gång dagligen i den fyraåriga CombAT-studien (Combination of Avodart and Tamsulosin) där dutasterid- och tamsulosinmonoterapi och -kombinationsterapi jämfördes mot varandra. Bioekvivalens för en fast kombination av dutasterid och tamsulosin och separat administrerat dutasterid och tamsulosin har påvisats (se avsnitt 5.2). Information om biverkningsprofilerna för de enskilda aktiva substanserna (dutasterid och tamsulosin) presenteras även. Observera att alla biverkningar rapporterade för de enskilda ämnena inte rapporterats för kombinationen av dutasterid och tamsulosin, men dessa är inkluderade som information för förskrivande läkare.

Data från år 4 i CombAT studien 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 kombinationsbehandling med dutasterid och tamsulosin; 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, i denna grupp.

Biverkningarna i följande tabell, bedömda av prövare som läkemedelsrelaterade, har rapporterats med en incidens som är större än eller lika med 1 % under första behandlingsåret i CombAT-studien, i monoterapistudier gällande BPH, och i REDUCE-studien.

De biverkningar som gäller tamsulosin baserar sig dessutom på allmän information som finns att tillgå. Biverkningsfrekvensen kan öka i samband med kombinationsbehandling.

Biverkningsfrekvenserna, som härstammar från resultat i kliniska prövningar, definieras enligt följande: Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Biverkningarna presenteras enligt fallande allvarlighetsgrad inom varje organsystem.

Organsystem	Biverkning	Kombination av dutasterid och tamsulosin ^a	Dutasterid	Tamsulosin ^c
Centrala och perifera nervsystemet	Svimning	-	-	Sällsynt
	Svindel	Vanlig	-	Vanlig
	Huvudvärk	-	-	Mindre vanlig
Hjärtat	Hjärtsvikt (sammansatt term ¹)	Mindre vanlig	Mindre vanlig ^d	-
	Hjärtklappning	-	-	Mindre vanlig
Blodkärl	Ortostatisk hypotoni	-	-	Mindre vanlig
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Rinit	-	-	Mindre vanlig
Magtarmkanalen	Förstoppning	-	-	Mindre vanlig
	Diarré	-	-	Mindre vanlig
	Illamående	-	-	Mindre vanlig
	Kräkningar	-	-	Mindre vanlig
Hud och subkutan vävnad	Angioödem	-	-	Sällsynt
	Stevens-Johnsons syndrom	-	-	Mycket sällsynt
	Urtikaria	-	-	Mindre vanlig
	Hudutslag	-	-	Mindre vanlig
	Klåda	-	-	Mindre vanlig
Reproduktionsorgan	Priapism	-	-	Mycket sällsynt

och bröstkörtel	Impotens ^c	Vanlig	Vanlig ^b	-
	Förändringar i (sänkt) libido ^c	Vanlig	Vanlig ^b	-
	Ejakulationsstörningar ^{a,c}	Vanlig	Vanlig ^b	Vanlig
	Störningar som rör bröstkörteln ²	Vanlig	Vanlig ^b	-
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	-	-	Mindre vanlig

a Kombination av dutasterid och tamsulosin i CombAT-studien. Frekvensen av dessa biverkningar minskade med tiden, från år 1 till år 4

b Dutasterid: Från monoterapi studier gällande BPH.

c Tamsulosin: Från EU:s säkerhetsprofil för tamsulosin.

d REDUCE-studien (se avsnitt 5.1).

1 Hjärtsvikt: sammansatt term som omfattar kongestiv hjärtsvikt, hjärtsvikt, vänsterkammarsvikt, akut hjärtsvikt, kardiogen chock, akut vänsterkammarsvikt, högerkammarsvikt, akut högerkammarsvikt, ventrikulärsvikt, kardiopulmonalsvikt, kongestiv kardiomyopati.

2 Inklusive bröstförstoring och/eller ömhet i bröstet.

3 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.

Övriga 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 effekten av dutasterid för att minska prostatavolymen eller om studierelaterade faktorer har inte fastställts.

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

Information efter lansering

Följande biverkningar härstammar från världsomspännande spontanrapportering efter marknadsintroduktion och den verkliga frekvensen är därför okänd.

Dutasterid

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Allergiska reaktioner inklusive hudutslag, klåda, urtikaria, lokalt ödem och angioödem.

Psykiska störningar

Ingen känd frekvens: Depression.

Hud och subkutan vävnad

Ingen känd frekvens: Alopeci (främst förlust av kroppsbehåring), hypertrikos.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Ingen känd frekvens: Testikelmärta och -svullnad.

Tamsulosin

Efter marknadsintroduktion har fall av IFIS ("Intraoperative Floppy Iris Syndrome"), en reaktion där irismuskeln under operation blivit diffus i konsistensen, rapporterats i samband med bruk av alfa₁-antagonister (inklusive tamsulosin) (se avsnitt 4.4).

Dessutom har förmaksflimmer, hjärtrytmrubbningar, takykardi, dyspné, näsblod, dimsyn, försämrad syn, *erythema multiforme*, exfoliativ dermatit, ejakulationsstörningar, retrograd ejakulation, utebliven ejakulation och muntorrhet rapporterats i samband med bruk av tamsulosin. Frekvensen av dessa biverkningar och deras eventuella orsakssamband med tamsulosin kan inte utvärderas på tillförlitligt sätt.

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:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea.

Webbplats: www.fimea.fi

4.9 Överdoser

Information om överdoseringsfall med kombinationen av dutasterid och tamsulosin saknas. Följande information baserar sig på tillgängliga data gällande de enskilda aktiva substanserna.

Dutasterid

I studier med friska frivilliga försökspersoner 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, och därför ska symptomatisk och stödjande behandling ges vid misstänkt överdosering alltid då detta anses lämpligt.

Tamsulosin

Ett fall av akut överdosering med 5 mg tamsulosinhydroklorid har rapporterats. Akut hypotoni (systoliskt blodtryck 70 mmHg), kräkningar och diarré konstaterades, och dessa behandlades med vätskeersättning. Patienten kunde åka hem samma dag. Vid fall av akut hypotoni efter överdosering, ska patienten ges kardiovaskulär stödbehandling. Blodtryck och hjärtrytm kan återställas genom att patienten ligger ned. Om detta inte räcker till, kan plasmavolympökande och vid behov vasopressiva medel administreras. Njurfunktionen ska följas upp och allmänna understödjande åtgärder vidtas. Dialys är antagligen inte till hjälp då tamsulosins proteinbindningsgrad är mycket hög.

Åtgärder såsom ventrikeltömning kan vidtas för att minska absorptionen. Om stora mängder intagits, kan ventrikelsköljning och aktivt kol samt något osmotiskt laxermedel (t.ex. natriumsulfat) användas.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Alfa-adrenoreceptorantagonister

ATC-kod: G04CA52

Dutasteride/Tamsulosinhydroklorid ratiopharm är en kombination av två läkemedel: dutasterid, som är en dubbel testosteron-5-alfa-reduktashämmare (5-ARI), och tamsulosinhydroklorid, som är en alfa-1a- och alfa-1d-adrenoreceptorantagonist. Verkningsmekanismerna för dessa två läkemedel är olika och kompletterar varandra, vilket ger en snabb symptomlindring, snabb förbättring av urinflödet och en minskad risk för akut urinretention (AUR) och BPH-relaterade kirurgiska ingrepp.

Dutasterid hämmar både typ 1 och typ 2 av 5-alfa-reduktasoenzymerna, vilka svarar för omvandlingen av testosteron till dihydrotestosteron (DHT). DHT är den androgen som i första hand ansvarar för prostatans tillväxt och uppkomsten av BPH. Tamsulosin hämmar alfa-1a- och alfa-1d-adrenerga receptorer i de stromala cellerna i prostatans släta muskulatur och urinblåsans hals. Cirka 75 % av prostatans alfa-1-receptorer är av undertypen alfa-1a.

Dutasterid i kombination med tamsulosin

Följande uppgifter reflekterar den information som finns tillgänglig gällande samtidig terapi med dutasterid och tamsulosin.

Doser på 0,5 mg dutasterid per dag (n=1 623); 0,4 mg tamsulosin per dag (n=1 611) eller ett samtidigt bruk av 0,5 mg dutasterid och 0,4 mg tamsulosin per dag (n=1 610) utvärderades i en 4-årig randomiserad, multicenter, multinationell, dubbelblind studie med parallella grupper hos män med måttliga eller svåra symtom på BPH och en prostata på ≥ 30 ml och PSA inom gränsvärdena 1,5-10 ng/ml. Cirka 53 % av männen hade tidigare exponerats för 5-alfa-reduktashämmare eller alfa₁-antagonister. Det primära effektmåttet under de första två behandlingsåren var förändringar i International Prostate Symptom Score (IPSS). IPSS är ett frågeformulär med 8 frågor baserat på AUA-SI med ytterligare en fråga om livskvalitet. Det sekundära effektmåttet vid 2 år inkluderade maximal urinflödes hastighet (Q_{max}) och prostatavolym. Kombinationsbehandlingen uppnådde signifikans för IPSS från månad 3 jämfört med dutasterid, och från månad 9 jämfört med tamsulosin. För Q_{max} uppnådde kombinationen signifikans från månad 6 jämfört med både dutasterid och tamsulosin.

Kombinationen av dutasterid och tamsulosin ger bättre symtomlindring jämfört med monoterapi med någondera av dessa substanser. Då behandlingen pågått i två års tid, uppvisade kombinationsbehandlingen en statistiskt signifikant, justerad medelförbättring av symtomen på -6,2 enheter från baslinjen.

Den justerade medelförbättringen av urinflödes hastigheten jämfört med baslinjen var 2,4 ml/s vid kombinationsterapi; 1,9 ml/s vid dutasteridmonoterapi och 0,9 ml/s vid tamsulosinmonoterapi. Den justerade medelförbättringen för BPH Impact Index (BII) jämfört med baslinjen var -2,1 enheter för kombinationsterapi; -1,7 enheter för dutasteridmonoterapi och -1,5 enheter för tamsulosinmonoterapi. Dessa förbättringar i flödes hastighet och BII var statistiskt signifikanta för kombinationsterapi i jämförelse mot bägge monoterapierna.

Minskningen i total prostatavolym och volymen i övergångszonen var statistiskt signifikant efter 2 års behandling för kombinationsterapi i jämförelse mot tamsulosinmonoterapi.

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

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 Symptom Score (IPSS), det maximala urinflödet (Q_{max}) och prostatavolym. IPSS är ett frågeformulär med 8 frågor baserat på AUA-SI med ytterligare en fråga om livskvalitet. Resultat efter 4 års behandling visas nedan:

Parameter	Tidpunkt	Kombination	Dutasterid	Tamsulosin
-----------	----------	-------------	------------	------------

AUR eller BPH-relaterad kirurgi (%)	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 frånbaslinjen)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a
Prostatavolym (ml)	[Baslinjen] Månad 48 (% ändring från baslinjen)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
Prostata övergångszon-volym (ml) [#]	[Baslinjen] (ml) 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] -1,45	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

Baslinjevärdena är medelvärden och förändringarna är justerade medelförändringar i jämförelse mot baslinjen.

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

[#] Mättes vid utvalda provningsställen (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 dutasterid vid månad 48.

Dutasterid

Dutasterid med dosen 0,5 mg/dag har utvärderats mot placebo i tre primära effektstudier på 4 325 män med måttliga till svåra symtom på BPH, en prostatavolym på ≥ 30 ml och ett PSA-värde inom intervallet 1,5-10 ng/ml. Dessa multinationella studier har varit multicenter, dubbelblindstudier och har pågått under 2 år. 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 ursprungligen randomiserades till placebo och 40 % av dem som randomiserades till dutasterid kvar i studien. Majoriteten (71 %) av de 2 340 patienterna i de öppna förlängningsstudierna fullföljde de ytterligare två åren med öppen behandling.

De viktigaste kliniska effektmått var American Urological Association Symptom Index (AUA-SI), det maximala urinflödet (Qmax) 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 baslinjen var genomsnittet ca 17 poäng. Efter sex månaders, ett och två års behandling hade placebogrupperns poäng i genomsnitt förbättrats med 2,5; 2,5 respektive 2,3 medan dutasteridgrupperns poäng förbättrats med 3,2; 3,8 respektive 4,5. 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.

Qmax (maximalt urinflöde)

Qmax vid baseline var i genomsnitt ca 10 ml/s (normalt Qmax ≥ 15 ml/s). Efter ett och två års behandling hade flödet i placebogrupperna förbättrats med 0,8 respektive 0,9 ml/s och 1,7 respektive 2,0 ml/s i dutasteridgruppen. 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 placebogrupperna 4,2 % jämfört med 1,8 % i dutasteridgruppen (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 placebogrupperna och 2,2 % i dutasteridgruppen (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 hårfall och eventuellt inducera hårväxt hos individer med manligt hårfall (manlig androgen alopeci).

Sköldkörtelfunktion

Sköldkörtelfunktionen utvärderades i en ettårig studie av friska män. De fria tyroxinnivåerna förblev stabila under dutasteridbehandlingen, men TSH-nivåerna var något förhöjda (med 0,4 MCIU/ml) jämfört med placebo vid slutet av ettårsbehandlingen. TSH-nivåerna varierade, men trots detta bibehölls median-TSH-intervallet (1,4-1,9 MCIU/ml) inom normala gränser (0,5-5,6 MCIU/ml) och de fria tyroxinnivåerna bibehölls stabila inom det normala intervallet för både placebo- och dutasteridgrupperna. Förändringarna i TSH bedömdes inte som kliniskt signifikanta. Ingen av de kliniska studierna har uppvisat bevis på att dutasterid skulle ha någon negativ effekt på sköldkörtelfunktionen.

Bröstneoplasmi

I de kliniska prövningar som pågick under 2 år och som gav 3 374 patientår av exponering för dutasterid, och vid tiden för samtycke till den tvååriga öppna förlängningen av prövningen, rapporterades två fall av manlig 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 5 027 patientår av exponering för en kombination av dutasterid och tamsulosin, rapporterades inga fall av bröstcancer i någon av behandlingsgrupperna.

Två epidemiologiska fall-kontrollstudier, varav den ena utfördes med hjälp av en amerikansk (n=339 bröstcancerfall och n=6 780 kontroller) och den andra med hjälp av 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 med 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 av sädesvätska och spermierörlighet vid 52 veckor jämfört mot läget vid behandlingens start, var 23 %, 26 % respektive 18 % i dutasteridgruppen när justering gjorts för konstaterade förändringar i placebogrupperna över samma tidsperiod. Spermiekoncentrationen och spermimorfologin var opåverkade. I dutasteridgruppen förblev den genomsnittliga, procentuella förändringen i totalt spermieantal 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 dutasteridgruppen minskningar i spermieantal på mer 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.

Kardiovaskulära biverkningar

I en BPH-studie som pågick i 4 år och där 4 844 män fick dutasterid i kombination med tamsulosin (CombAT-studien), var incidensen av den sammansatta termen hjärtsvikt i kombinationsgruppen (14/1 610; 0,9 %) högre än i vardera monoterapigruppen med dutasterid (4/1 623; 0,2 %) och tamsulosin (10/1 611; 0,6 %).

I en annan studie som pågick under 4 år och där 8 231 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 (30/4 105; 0,7 %) jämfört med patienter som tog placebo (16/4 126; 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 alfa₁-antagonist samtidigt (12/1 152; 1,0 %), jämfört med patienter som endast tog dutasterid och ingen alfa₁-antagonist (15/2 727; 0,6 %), placebo och en alfa₁-antagonist (1/1 399; <0,1 %) eller placebo utan något alfa-blockerande medel (15/2 727; 0,6 %).

I en metaanalys av 12 randomiserade kliniska studier med placebo eller andra läkemedel för jämförelse (n=18 802) och 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 8 231 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 6 706 personers prostatabiopsi (primärt förbestämt i studieprotokollet) tillgängliga för analys för att bestämma Gleason score. I studien diagnostiserades 1 517 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 med Gleason score 8-10 högre jämfört med inom gruppen som fick placebo (n=19; 0,6 %) (p=0,15). Under år 1-2, var antalet patienter med Gleason score 8-10 cancer likartat i gruppen som fick dutasterid (n=17; 0,5 %) och i placebogruppen (n=18; 0,5 %). Under år 3-4, diagnostiserades fler med Gleason score 8-10 cancer i dutasteridgruppen (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 längre än 4 års behandling. Den procentuella andelen patienter som diagnostiserades med cancer med Gleason score 8-10 var jämn under studieperioderna (år 1-2 samt år 3-4) i dutasteridgruppen (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 BPH-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 för dutasterid n=8 (0,5 %), för tamsulosin n=11 (0,7 %), samt för kombinationsbehandlingen n=5 (0,3 %).

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 deltagare) visade att användningen 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 klarlagt.

Effekter på sexuella funktioner

Effekterna av en fast doskombination av dutasterid och tamsulosin på de sexuella funktionerna bedömdes i en dubbelblind, placebokontrollerad studie på sexuellt aktiva män med BPH (n=243 kombinationsbehandling med dutasterid och tamsulosin; n=246 placebo). En statistiskt signifikant ($p < 0,001$) större minskning (försämring) av poängen för Men's Sexual Health Questionnaire (MSHQ) observerades vid 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 förekom de sexuella biverkningarna under de 12 behandlingsmånaderna och cirka hälften av dem hade försvunnit 6 månader efter avslutad behandling.

Det är känt att en kombinationsbehandling med dutasterid och tamsulosin och en monoterapi med dutasterid orsakar biverkningar på de sexuella funktionerna (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.

Tamsulosin

Tamsulosin ökar den maximala urinflödes hastigheten. Läkemedlet lindrar obstruktion genom en relaxering av den släta muskulaturen i prostata och urinrör, vilket lindrar symtomen förknippade med blåstömningen. Läkemedlet lindrar också urinlagringsbesvär där blåsinstabilitet spelar en stor roll. Effekterna på urinlagring och blåstömning bibehålls under långtidsbehandling. Behovet av kirurgiska ingrepp eller katetrisering fördröjs avsevärt.

Alfa-1-antagonister kan sänka blodtrycket genom en minskning av det perifera motståndet. Ingen nedgång i blodtrycket av klinisk signifikans har observerats i studier med tamsulosin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bioekvivalens har påvisats mellan den fasta kombinationen av dutasterid och tamsulosin och samtidigt administrerat dutasterid och tamsulosin i form av separata kapslar.

I bioekvivalensstudien gavs läkemedlen som singeldoser både på tom mage och i samband med måltid. Då dutasterid och tamsulosin gavs i samband med måltid, konstaterades en nedgång på 30 % i den maximala koncentrationen (C_{max}) för tamsulosin i jämförelse mot läget då läkemedlen gavs på tom mage. Födan inverkar inte på tamsulosins AUC.

Absorption

Dutasterid

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

Tamsulosin

Tamsulosin absorberas ur tarmen och dess biotillgänglighet är nästan fullständig. Såväl absorptionshastighet som -grad minskar om läkemedlet tas inom 30 minuter efter en måltid. Ett enhetligt upptag kan främjas

genom att patienten alltid tar sitt kombinationsläkemedel med dutasterid och tamsulosin efter samma måltid varje dag. Tamsulosin uppvisar dosproportionella plasmanivåer.

Då en engångsdos tamsulosin tas efter en måltid, uppnås maximal koncentration i plasma efter ca 6 timmar. Vid steady state, som uppnås inom 5 dagar vid upprepad dosering, är medelvärdet för C_{max} hos patienterna ungefär 2/3 högre än C_{max} efter en singeldos. Trots att detta konstaterades hos äldre patienter, kan samma fynd förväntas även hos yngre.

Distribution

Dutasterid

Dutasterid har en stor distributionsvolym (300 till 500 l) och är i hög grad 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 (C_{ss}) 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 %.

Tamsulosin

Hos människa binds tamsulosin till plasmaproteiner till ca 99 %. Distributionsvolymen är liten (ca 0,21/kg).

Metabolism

Dutasterid

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.

Tamsulosin

Ingen biokonversion av tamsulosinhydroklorid från R(-)-isomeren till S(+)-isomeren förekommer hos människa. Tamsulosinhydroklorid metaboliseras i stor utsträckning av cytokrom P450-enzymerna i levern, och mindre än 10 % av den administrerade dosen utsöndras i oförändrad form i urinen. Den farmakokinetiska profilen för metaboliterna hos människa har inte fastställts. *In vitro*-resultat tyder på att CYP3A4 och CYP2D6 är involverade i tamsulosins metabolism samt en viss, liten inblandning av övriga CYP-isoenzymer. En hämning av de enzym som metaboliserar läkemedel i levern kan leda till ökad exponering för tamsulosin (se avsnitt 4.4 och 4.5). Metaboliterna av tamsulosinhydroklorid genomgår en extensiv konjugering till glukuronid eller sulfat innan de utsöndras renalt.

Eliminering

Dutasterid

Dutasterids elimination är dosberoende och processen förefaller kunna beskrivas av två parallella eliminationsvägar; en som mäts vid kliniskt relevanta koncentrationer och en som inte mäts. 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.

Tamsulosin

Tamsulosin och dess metaboliter utsöndras främst i urinen med cirka 9 % av dosen i form av oförändrad aktiv substans.

Efter intravenös eller oral administrering av ett preparat med direkt frisättning av läkemedlet, är eliminationsfasens halveringstid mellan 5 och 7 timmar. Tack vare en farmakokinetik som är beroende av absorptions hastigheten, är den skenbara halveringstiden för elimination efter måltid cirka 10 timmar och vid steady state hos patienter cirka 13 timmar då man använder depotkapslar med modifierad frisättning.

Äldre patienter

Dutasterid

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 för 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.

Tamsulosin

En jämförelse av den totala exponeringen (AUC) för tamsulosinhydroklorid och dess halveringstid i olika studier tyder på att distributionen och eliminationen av läkemedlet kan vara lätt fördröjda hos äldre män i jämförelse mot yngre, friska frivilliga. Tamsulosinhydroklorids clearance är inte beroende av dess bindning till orosomukoid (surt alfa-1- glykoprotein), men clearance minskar med en stigande ålder, vilket gör att den totala exponeringen (AUC) är 40 % högre inom åldersgruppen 55-75 år än inom åldersgruppen 20-32 år.

Nedsatt njurfunktion

Dutasterid

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).

Tamsulosin

Farmakokinetiken hos tamsulosinhydroklorid har jämförts mellan 6 personer med lätt till måttlig (kreatininclearance: 30-70 ml/min/1,73 m²) eller måttlig till svår (kreatininclearance: 10-30 ml/min/1,73 m²) njurinsufficiens och 6 personer med normal njurfunktion (kreatininclearance: > 90 ml/min/1,73 m²). Trots att en förändring i total plasmakoncentration av tamsulosinhydroklorid konstaterades till följd av förändrad bindning till orosomukoid (surt alfa-1- glykoprotein), förblev koncentrationen av obundet (aktivt) tamsulosinhydroklorid och clearance relativt konstanta. Dosen av tamsulosinhydrokloridkapslar behöver följaktligen inte justeras till patienter med njurinsufficiens. Patienter med njursjukdom i slutskedet har dock inte undersökts (kreatininclearance < 10 ml/min/1,73 m²).

Nedsatt leverfunktion

Dutasterid

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 hos dessa patienter och dutasterids halveringstid vara förlängd (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4).

Tamsulosin

Farmakokinetiken för tamsulosinhydroklorid har jämförts för 8 personer med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klasserna A och B) och för 8 personer med normal leverfunktion. En förändring i den totala halten av tamsulosinhydroklorid i plasma observerades till följd av en förändrad bindning till orosomukoid (surt alfa-1- glykoprotein), men halten av obundet (aktivt) tamsulosinhydroklorid förändrades inte i signifikant grad, och förändringen i clearance (32 %) av obundet tamsulosinhydroklorid förblev obetydlig. På basen av dessa resultat krävs alltså ingen förändring i doseringen av tamsulosinhydroklorid till patienter

med måttligt nedsatt leverfunktion. Tamsulosinhydroklorid har inte undersökts hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier med en kombination av dutasterid och tamsulosin har inte utförts. Dutasterid och tamsulosinhydroklorid har däremot undersökts i stor utsträckning skilt för sig i toxicitetstest på djur. Fynden har varit i linje med de kända farmakologiska effekterna hos 5-alfa-reduktashämmare och alfa₁-antagonister. Följande fakta baserar sig på information gällande de två komponenterna skilt för sig.

Dutasterid

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

Reproduktionstoxikologiska studier på hanrättor 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 rättor och kaniner noterats vid administrering av dutasterid under dräktighet. Dutasterid har återfunnits i blodet hos honrättor 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 skulle bli negativt påverkade vid överföring av dutasterid via sädesvätska.

Tamsulosin

Studier gällande allmäntoxicitet och genotoxicitet har inte visat någon särskild risk för människa utöver dem som är förknippade med de farmakologiska egenskaperna hos tamsulosin.

I karcinogenicitetsstudier på rättor och möss har tamsulosinhydroklorid lett till en ökad incidens av proliferativa förändringar i mjölkkörtlarna hos hondjur. Dessa fynd, som antagligen medieras via hyperprolaktinemi och endast förekommit vid höga dosnivåer, anses inte vara kliniskt relevanta.

Höga tamsulosinhydrokloriddoser har resulterat i en reversibel nedgång i fertiliteten hos hanrättor som antagits möjligen bero på förändringar i sädesvätskans sammansättning eller på en försämrad ejakulationsförmåga. Tamsulosins möjliga effekter på spermieantal eller -funktion har inte utvärderats.

Då tamsulosinhydroklorid administrerats i doser som överskridit de terapeutiska doserna till dräktiga rättor och kaniner, har inga bevis på fosterskadande effekter konstaterats.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Det hårda kapselskalet:

Svart järnoxid (E 172),

röd järnoxid (E 172),

titandioxid (E 171),

gul järnoxid (E 172),

gelatin,

svart trycksvärta (shellack, svart järnoxid (E 172), propylenglykol, koncentrerad ammoniak,

kaliumhydroxid).

Innehåll i de mjuka dutasteridkapslarna:

Propylenglykolmonokaprylat typ II,
butylhydroxitoluen (E 321),
gelatin,
glycerol,
titandioxid (E 171),
triglycerider (medellångkedjiga),
lecitin (kan innehålla sojaolja).

Innehåll i tamsulosingranulaten:

Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1) dispersion 30 % (innehåller natriumlaurilsulfat och polysorbat 80),
mikrokristallin cellulosa,
dibutylsebakat,
polysorbat 80,
kolloidal, hydrerad kiseldioxid,
kalciumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burkar försedda med lock som innehåller torkmedel av kiselgel.

7 hårda kapslar

30 hårda kapslar

90 hårda kapslar

180 (2 burkar med 90 st.) hårda 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 med läckande kapslar ändå sker, 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

Teva B.V.

Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36259

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13.9.2019

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.1.2020