

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Avodart 0,5 mg pehmeät kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 0,5 mg dutasteridia.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Kapseli sisältää lesitiiniä (joka voi sisältää soijaöljyä). Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä

Kapselit ovat himmeitä, keltaisia, pitkulaisia pehmeitä liivatekapseleita, joissa on merkintä GX CE2.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun (BPH) kohtalaisten ja vaikeiden oireiden hoito. Akuutin virtsaummen ja kirurgisten toimenpiteiden riskin vähentäminen potilailla, joilla on kohtalaisia tai vaikeita BPH-oireita.

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

Avodartia voidaan käyttää yksinään tai yhdessä alfasalpaaja tamsulosiinin (0,4 mg) kanssa (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

#### *Aikuiset (mukaan lukien iäkkäät potilaat)*

Suosittelun Avodart-annos on yksi kapseli (0,5 mg) suun kautta kerran vuorokaudessa. Kapselit tulisi niellä kokonaisina, niitä ei saa pureskella eikä avata, sillä kosketus kapselin sisällön kanssa voi aiheuttaa suun ja nielun limakalvon ärsytystä. Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Vaikka paranemista voidaan todeta jo varhaisessa vaiheessa, saattaa kestää jopa 6 kuukautta ennen kuin hoitovaste voidaan todeta. Iäkkäille potilaille annoksen muutos ei ole tarpeen.

#### *Munuaisten toiminnanvaja*

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Annostuksen muutos ei ole todennäköisesti tarpeen potilaille, joilla on munuaisten toiminnanvaja (ks. kohta 5.2).

#### *Maksan toiminnanvaja*

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu, joten varovaisuutta on noudatettava määrättäessä dutasteridia lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Vaikeasta maksan toiminnanvajaksesta kärsiville potilaille dutasteridi on kontraindisoitu (ks. kohta 4.3).

### 4.3 Vasta-aiheet

Avodart on kontraindisoitu

- naisille ja lapsille sekä nuorille (ks. kohta 4.6).
- potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä dutasteridille, muille 5-alfareduktaasi-inhibiittoreille, soijalle, maapähkinälle tai jollekin muulle valmisteen sisältämälle apuaineelle lueteltu kohdassa 6.1.
- vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

### 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 lumevalmisteeseen (n=19, 0,6 %). Dutasteridin ja 8-10 Gleason-pisteen eturauhassyöpien välinen yhteys ei ole selvä, joten Duodartia käyttävien miesten eturauhassyövän riskiä on arvioitava säännöllisesti (ks. kohta 5.1).

#### *Prostataespisifinen antigeeni (PSA)*

Prostataespisifisen antigeenin (PSA) pitoisuus seerumissa on tärkeä osatekijä eturauhassyövän toteamisessa. Avodart laskee seerumin keskimääräistä PSA-pitoisuutta noin 50 % kuuden kuukauden hoidon jälkeen.

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

Avodart-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 Avodart-hoidon aikana. Jos lääkäri päättää käyttää vapaan PSA:n prosentuaalista osuutta apuna eturauhassyövän toteamiseen, sen arvoa ei tarvitse korjata Avodart-hoitoa saavilla miehillä.

Eturauhasen tunnustelu peräsuolen kautta (tuseeraus) sekä muut tutkimukset, joilla suljetaan pois eturauhassyöpä, on tehtävä potilailla ennen Avodart-hoidon aloittamista ja määrääjain sen jälkeen.

#### *Kardiovaskulaariset haittavaikutukset*

Kahdessa neljän vuoden 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 Avodartin ja alfasalpaajan, 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 dutasteridistä tai alfasalpaajista 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.

#### *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.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Dutasteridia ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksasairaus. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa dutasteridia potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Tietoa PSA-pitoisuuden laskusta seerumissa dutasteridihoidon aikana ja ohjeista prostatasyövän toteamiseksi ks. kappale 4.4.

#### *Muiden lääkkeiden vaikutus dutasteridin farmakokinetiikkaan*

##### *Käyttö CYP3A4- ja/tai P-glykoproteiini-inhibiittoreiden kanssa:*

Dutasteridi eliminoituu pääasiassa metaboliateitse. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että CYP3A4 ja CYP3A5 katalysoivat tätä metaboliaa. Varsinaisia interaktiotutkimuksia ei ole suoritettu potenttien CYP3A4-inhibiittoreiden kanssa. Kuitenkin populaatiofarmakokineettisessä tutkimuksessa dutasteridin pitoisuudet seerumissa olivat keskimäärin 1,6–1,8 kertaa korkeampia pienellä osalla potilaita, joita hoidettiin samanaikaisesti verapamiililla tai diltiatseemilla (kohtalaisen voimakkaita CYP3A4-inhibiittoreita ja P-glykoproteiini-inhibiittoreita) kuin muilla potilailla.

Pitkäaikainen yhdistelmähoito dutasteridin ja CYP3A4-entsyymien potenttien inhibiittoreiden (esim. suun kautta annettavan ritonaviirin, indinaviirin, nefatsodonin, itrakonatsolin, ketokonatsolin) kanssa voi nostaa dutasteridin pitoisuutta seerumissa. Lisääntynyt 5-alfareduktaasi-inhibitio suuremmalla dutasteridialistuksella ei kuitenkaan ole todennäköistä. Kuitenkin dutasteridin annostelutiheyttä on mahdollisesti harvennettava, jos haittavaikutuksia esiintyy. On huomattava, että entsyymi-inhibitiotapauksessa pitkä puoliintumisaika saattaa edelleen pidentyä. Tällöin yhdistelmä-lääkityksellä saattaa kestää yli 6 kuukautta ennen kuin uusi vakaa tila saavutetaan.

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

#### *Dutasteridin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan*

Dutasteridi ei vaikuta varfariinin eikä digoksiinin farmakokinetiikkaan. Tämä osoittaa, että dutasteridi ei inhiboi/indusoi CYP2C9:ää eikä siirtäjä P-glykoproteiinia. *In vitro* -interaktiotutkimukset osoittavat, että dutasteridi ei inhiboi CYP1A2-, CYP2D6-, CYP2C9-, CYP2C19- eikä CYP3A4-entsyymejä.

Pienessä kahden viikon kestoisessa tutkimuksessa terveillä miehillä (n = 24) dutasteridilla (0,5 mg päivässä) ei ollut vaikutusta tamsulosiin tai teratsosinin farmakokinetiikkaan. Tässä tutkimuksessa ei ollut myöskään merkkejä farmakodynaamisesta interaktiosta.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Avodartin käyttö naisille on kontraindisoitu.

##### Raskaus

Muiden 5 $\alpha$ -reduktaasi-inhibiittoreiden tavoin dutasteridi estää testosteronin muuttumisen dihydrotestosteroniksi. Sen vuoksi dutasteridi saattaa estää sikiön ulkoisten sukuelinten kehittymisen jos sitä annetaan poikasikiötä odottavalle naiselle (ks. kohta 4.4). Pieniä dutasteridimääriä on todettu siemennesteestä henkilöillä, jotka ovat saaneet Avodartia 0,5 mg vuorokaudessa. Ei ole tiedossa, kohdistuuko poikasikiöön haittoja, jos raskaana oleva nainen altistuu dutasteridihoitoa saavan miehen siemennesteelle (riski on suurin 16 ensimmäisen raskausviikon aikana).

Kuten muidenkin 5 $\alpha$ -reduktaasi-inhibiittoreiden käytön yhteydessä, kun potilaan partneri on tai saattaa mahdollisesti olla raskaana, on suositeltavaa, että potilas välttää partnerin altistumista siemennesteelle käyttämällä kondomia.

Prekliiniset tiedot, ks. kohta 5.3.

##### Imetys

Ei ole tiedossa, erittykö dutasteridi äidinmaitoon.

##### Hedelmällisyys

Dutasteridin on raportoitu vaikuttavan siemennesteen ominaisuuksiin (siittiöiden määrän, siemennesteen tilavuuden ja siittiöiden liikkuvuuden väheneminen) terveillä miehillä (ks. kohta 5.1). Heikentyneen hedelmällisyyden mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Dutasteridin farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella ei ole odotettavissa, että dutasteridihoito vaikuttaisi ajokäyttäytymiseen tai koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### AVODART MONOTERAPIANA

Noin 19 % dutasteridia saaneista 2167 potilaasta kahden vuoden faasi III:n plasebo-kontrolloiduissa tutkimuksissa sai haittavaikutuksia ensimmäisen hoitovuoden aikana. Suurin osa haitoista oli lieviä tai kohtalaisia ja kohdistui sukuelimiin. Haittavaikutusprofiilissa ei ollut todettavissa muutoksia, kun hoitoa jatkettiin avoimesti vielä kahdella vuodella.

Oheisessa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset, joita on esiintynyt kliinisten tutkimusten yhteydessä ja markkinoille tulon jälkeen. Kliinisistä tutkimuksista on ilmoitettu ne haittavaikutukset, jotka ovat tutkijoiden mukaan lääkkeestä johtuvia (esiintyvyys  $\geq 1$  %) ja joita on ensimmäisen hoitovuoden aikana esiintynyt yleisemmin dutasteridilla kuin plasebolla hoidetuilla potilailla. Haittavaikutukset markkinoille tulon jälkeen poimittiin spontaaneista raporteista; sen vuoksi niiden todellista frekvenssiä ei tunneta:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Melko harvinainen ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); Harvinainen ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); Hyvin harvinainen ( $< 1/10,000$ ); Tuntematon (ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella).

Kohde elin	Haittavaikutus	Esiintyvyys kliinisten tutkimusten aineistossa	
		esiintyvyys ensimmäisen hoitovuoden aikana (n=2167)	esiintyvyys toisen hoitovuoden aikana (n=1744)
sukupuolielimet ja rinnat	impotenssi*	6,0 %	1,7 %
	muuttunut (heikentynyt) libido*	3,7 %	0,6 %
	ejakulaatiohäiriöt*^	1,8 %	0,5 %
	rintojen häiriöt +	1,3 %	1,3 %
immuunijärjestelmä	allergiset reaktiot mukaan lukien ihottuma, kutina, urtikaria, paikallinen turvotus ja angioedeema	<b>Esiintyvyys arvioitu markkinoille tulon jälkeen</b>	
		Tuntematon	
psykkiset häiriöt	masennus	Tuntematon	
iho ja ihonalainen kudος	alopesia (pääasiassa ihokarvojen lähtö), liikakarvaisuus	Melko harvinainen	
sukupuolielimet ja rinnat	kipu ja turvotus kiveksissä	Tuntematon	

\* Nämä seksuaaliset haittavaikutukset liittyvät dutasteridihoitoon (sisältäen monoterapian ja kombinaation tamsulosiinin kanssa). Haittavaikutukset saattavat jatkua hoidon lopettamisen jälkeen. Dutasteridin roolia haittavaikutusten jatkumisessa ei tunneta.

^ mukaan lukien siemennesteen määrän väheneminen

+ mukaan lukien rintojen arkuus ja rintojen suureneminen.

#### AVODART YHDESSÄ ALFASALPAAJA TAMSULOSIININ KANSSA

Neljän vuoden tiedot CombAT-tutkimuksesta, jossa verrattiin 0,5 mg dutasteridia (n = 1623) ja 0,4 mg tamsulosiinia (n = 1611) kerran päivässä yksinään ja kombinaatiohoitona (n = 1610) ovat osoittaneet, että tutkijoiden raportoimien lääkkeistä johtuvien haittavaikutusten frekvenssi ensimmäisen, toisen, kolmannen ja neljännen hoitovuoden aikana oli 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 kohdistuneista haitoista, erityisesti tässä ryhmässä todetuista ejakulaatiohäiriöistä.

Seuraavia tutkijoiden mielestä lääkkeistä johtuvia haittavaikutuksia on ilmoitettu, joiden frekvenssi on 1 % tai suurempi ensimmäisen hoitovuoden aikana CombAT-tutkimuksen analyysissä. Näiden haittojen esiintyvyys neljän hoitovuoden ajalta on esitetty oheisessa taulukossa.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys hoitajakson aikana			
		1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi	4. vuosi
	Yhdistelmähoito <sup>a</sup> (n)	(n = 1610)	(n = 1428)	(n = 1283)	(n = 1200)
	Dutasteridi	(n = 1623)	(n = 1464)	(n = 1325)	(n = 1200)
	Tamsulosiini	(n = 1611)	(n = 1468)	(n = 1281)	(n = 1112)
Hermosto	Heitehuimaus				
	Yhdistelmähoito <sup>a</sup>	1,4 %	0,1 %	<0,1 %	0,2 %
	Dutasteridi	0,7 %	0,1 %	<0,1 %	<0,1 %
	Tamsulosiini	1,3 %	0,4 %	<0,1 %	0 %
Sydän	Sydämen vajaatoiminta (yhdistetty termi <sup>b</sup> )				
	Yhdistelmähoito <sup>a</sup>	0,2 %	0,4 %	0,2 %	0,2 %
	Dutasteridi	< 0,1 %	0,1 %	< 0,1 %	0 %
	Tamsulosiini	0,1 %	< 0,1 %	0,4 %	0,2 %
Sukupuolielimet ja rinnat	Impotenssi <sup>c</sup>				
	Yhdistelmähoito <sup>a</sup>	6,3 %	1,8 %	0,9 %	0,4 %
	Dutasteridi	5,1 %	1,6 %	0,6 %	0,3 %
	Tamsulosiini	3,3 %	1,0 %	0,6 %	1,1 %
	Muuttunut (heikentynyt) libido <sup>c</sup>				
	Yhdistelmähoito <sup>a</sup>	5,3 %	0,8 %	0,2 %	0 %
	Dutasteridi	3,8 %	1,0 %	0,2 %	0 %
	Tamsulosiini	2,5 %	0,7 %	0,2 %	< 0,1 %
	Ejakulaatiohäiriöt <sup>c^A</sup>				
	Yhdistelmähoito <sup>a</sup>	9,0 %	1,0 %	0,5 %	< 0,1 %
	Dutasteridi	1,5 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Tamsulosiini	2,7 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Rintojen häiriöt <sup>d</sup>				
	Yhdistelmähoito <sup>a</sup>	2,1 %	0,8 %	0,9 %	0,6 %
	Dutasteridi	1,7 %	1,2 %	0,5 %	0,7 %
	Tamsulosiini	0,8 %	0,4 %	0,2 %	0 %

<sup>a</sup> Yhdistelmähoito = dutasteridi 0,5 mg kerran päivässä ja tamsulosiini 0,4 mg kerran päivässä.

<sup>b</sup> 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, oikean kammion akuutista vajaatoiminnasta, kammion vajaatoiminnasta,

kardiopulmonaarisesta vajaatoiminnasta, kongestiivisesta kardiomyopatiasta.

<sup>c</sup> Nämä seksuaaliset haitat liittyvät dutasteridihoitoon (sisältäen monoterapian ja kombinaation tamsulosiinin kanssa. Haittavaikutukset saattavat jatkua hoidon lopettamisen jälkeen. Dutasteridin roolia haittavaikutusten jatkumisessa ei tunneta.

<sup>d</sup> Mukaan lukien rintojen arkuuden ja rintojen suurenemisen.

<sup>a</sup> Mukaan lukien siemennesteen määrän väheneminen.

## MUUT TIEDOT

REDUCE-tutkimus osoitti 8-10 Gleason-pisteen eturauhassyöpien suurempaa ilmaantuvuutta dutasteridilla hoidetuilla miehillä verrattuna lumevalmisteeseen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Ei ole pystytty osoittamaan, vaikuttivatko tuloksiin dutasteridin eturauhasen kokoa pienentävä vaikutus tai tutkimukseen liittyvät tekijät.

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu miesten rintasyöpää (ks. kohta 4.4).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja

kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden

haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

Avodartilla suoritetuissa vapaaehtoistutkimuksissa on annettu jopa 40 mg/vrk dutasteridia kerta-annoksina (80-kertainen terapeutinen annos) 7 päivän ajan ilman merkittäviä turvallisuusongelmia. Kliinisissä tutkimuksissa potilaille on annettu 5 mg:n vuorokausiannoksia 6 kuukauden ajan eikä muita haittavaikutuksia ole ilmaantunut kuin terapeutisia 0,5 mg:n annoksia käytettäessä.

Avodartille ei ole spesifistä antidootia, sen vuoksi jos yliannostusta epäillään, olisi annettava oireenmukaista ja tukihoidoa tarpeen mukaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: testosteroni-5-alfareduktaasi-inhibiittorit  
ATC-koodi G04C B02

Dutasteridi alentaa verenkierrossa olevia dihydrotestosteronipitoisuuksia (DHT) estämällä sekä tyypin 1 että tyypin 2 5 $\alpha$ -reduktaasi-isoentsyymejä, jotka aiheuttavat testosteronin muuttumisen dihydrotestosteroniksi.

## AVODART MONOTERAPIANA

### *Vaikutukset DHT-/testosteronitasoon*

Päivittäisten Avodart-annosten vaikutus DHT:n alenemiseen on annosriippuvainen ja todettavissa 1–2 viikon kuluessa (aleneminen 1 viikon kohdalla 85 % ja 2 viikon kohdalla 90 %). BPH-potilaille, joita hoidettiin dutasteridilla 0,5 mg/vrk, keskimääräinen seerumin DHT-pitoisuuden lasku oli 94 % yhden vuoden jälkeen ja 93 % kahden vuoden jälkeen. Keskimääräinen testosteronipitoisuuden nousu oli 19 % sekä yhden että kahden vuoden kohdalla.

### *Vaikutus eturauhasen tilavuuteen*

Merkittävä prostatan koon pienentyminen on todettu jo yhden kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta ja pienentyminen on jatkunut 24 kuukauteen saakka ( $p < 0,001$ ). Avodartilla saatiin aikaan prostatan kokonaistilavuuden keskimääräinen 23,6 %:n pienentyminen (lähtötasosta 54,9 ml arvoon 42,1 ml) yhden vuoden kohdalla verrattuna 0,5 %:n keskimääräiseen pienentymiseen plaseboryhmässä (lähtötasosta 54,0 ml arvoon 53,7 ml). Prostatan välivyöhykkeen tilavuus pieneni myös merkitsevästi ( $p < 0,001$ ) jo yhden kuukauden kuluttua ja jatkui 24 kuukauteen saakka. Keskimääräinen välivyöhykkeen tilavuuden pienentyminen oli 17,8 % Avodart-ryhmässä (lähtöarvosta 26,8 ml arvoon 21,4 ml) verrattuna keskimääräiseen 7,9 %:n suurentumiseen plasebo-ryhmässä (arvosta 26,8 ml arvoon 27,5 ml) yhden vuoden kohdalla. Prostatan tilavuudessa 2 vuoden kaksoissokkohoitoajan aikana havaittu pienentyminen säilyi 2 vuoden avoimen jatkotutkimuksen ajan. Prostatan koon pienentymisen myötä oireet paranevat myös ja akuutin virtsaummen riski sekä kirurgisten toimenpiteiden tarve vähenevät.

### *Kliininen teho ja turvallisuus*

Avodartia 0,5 mg/vrk tai plaseboa tutkittiin 4325 miespotilaalla, joilla oli BPH:n aiheuttamia kohtalaisia tai vaikeita oireita. Potilaiden eturauhanen oli  $\geq 30$  ml ja PSA-arvo välillä 1,5–10 ng/ml kolmessa pääasiallisessa tehokkuutta tarkastelevassa 2 vuoden plasebokontrolloidussa, kaksoissokko-, monikansallisessa monikeskustutkimuksessa. Tutkimukset jatkuivat sitten avoimena 4 vuoteen saakka, ja kaikki potilaat, jotka pysyivät mukana, saivat saman 0,5 mg:n annoksen. 37 % alun perin plasebolle satunnaistetuista potilaista ja 40 % dutasteridille satunnaistetuista potilaista pysyi mukana tutkimuksessa 4 vuoteen saakka. Suurin osa tutkimusten avoimiin osiin osallistuneista 2340 potilaasta (71 %) pysyi tutkimuksessa mukana koko 2 vuoden ajan.

Tärkeimmät kliinistä tehoa osoittavat parametrit olivat AUA-SI (American Urological Association Symptom Index), huippuvirtaama ( $Q_{\max}$ ) ja akuutin virtsaummen esiintyvyys sekä kirurgisten toimenpiteiden tarve.

AUA-SI on 7-kohtainen BPH-oireita kartoittava kyselylomake, jossa maksimi pistemäärä on 35. Tutkimusten alussa potilaiden pistemäärä oli keskimäärin 17. Kuuden kuukauden, yhden ja kahden vuoden hoidon jälkeen keskimääräinen paraneminen oli plaseboryhmässä vastaavasti 2,5, 2,5 ja 2,3 pistettä, kun taas Avodart-ryhmässä vastaava paraneminen oli 3,2, 3,8 ja 4,5 pistettä. Erot ryhmien välillä olivat tilastollisesti merkitseviä. Kahden ensimmäisen kaksoissokkohoito vuoden aikana todettu AUA-SI:n paraneminen jatkui 2 vuoden avoimen jatkotutkimusten ajan.

### *Huippuvirtaama (maksimaalinen virtsan virtaus)*

Keskimääräinen huippuvirtaaman ( $Q_{\max}$ ) perusarvo oli tutkimuksissa noin 10 ml/s (normaali  $Q_{\max}$  on  $\geq 15$  ml/s). Yhden ja kahden vuoden hoidon jälkeen virtaama oli plaseboryhmässä parantunut arvoilla 0,8 ja 0,9 ml/s ja Avodart-ryhmässä vastaavasti arvoilla 1,7 ja 2,0 ml/s. Ero ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ensimmäisestä kuukaudesta 2 vuoden arvoon nähden. Kahden ensimmäisen kaksoissokkohoito vuoden aikana todettu maksimaalisen huippuvirtaaman lisääntyminen jatkui 2 vuoden avoimen jatkotutkimusten ajan.



### *Akuutti virtsaumpi ja kirurgiset toimenpiteet*

Kahden vuoden hoidon jälkeen akuutin virtsaummen esiintyvyys oli 4,2 % plaseboryhmässä ja 1,8 % Avodart-ryhmässä (57 %:n riskin pienentyminen). Tämä ero on tilastollisesti merkitsevä ja tarkoittaa sitä että 42 potilasta (95 % CI 30–73) täytyy hoitaa kahden vuoden ajan, jotta vältettäisiin yksi akuutti virtsaumpi.

Eturauhasen liikakasvuun liittyvien kirurgisten toimenpiteiden tarve oli kahden vuoden jälkeen 4,1 % plasebo-ryhmässä ja 2,2 % Avodart-ryhmässä (48 %:n riskin pienentyminen). Tämä ero on tilastollisesti merkitsevä ja tarkoittaa sitä, että 51 potilasta (95 % CI 33–109) täytyy hoitaa kahden vuoden ajan, jotta vältetään yhdeltä kirurgiselta toimenpiteeltä.

### *Tukan kasvu*

Dutasteridin vaikutusta tukan kasvuun ei varsinaisesti tutkittu III-faasin tutkimusohjelman aikana. Kuitenkin 5 $\alpha$ -reduktaasi-inhibiittorit saattavat vähentää tukanlähtöä ja voivat aiheuttaa tukankasvua henkilöille, joilla on miehille tyypillistä tukanlähtöä (androgeeninen alopesia).

### *Kilpirauhasen toiminta*

Kilpirauhasen toimintaa seurattiin yhden vuoden kestäneessä tutkimuksessa terveillä miehillä. Vapaan tyroksiinin pitoisuudet olivat vakaat dutasteridihoidon aikana, mutta TSH-pitoisuudet olivat lievästi koholla (0,4 MCIU/ml) plaseboon verrattuna yhden hoitovuoden jälkeen. Kuitenkin vaikka TSH-pitoisuudet vaihtelivat, keskimääräinen TSH:n vaihteluväli (1,4–1,9 MCIU/ml) pysyi normaalirajoissa (0,5–5/6 MCIU/ml). Vapaan tyroksiinin pitoisuudet olivat vakaat normaalirajojen puitteissa ja samanlaiset sekä plasebo- että dutasteridiryhmässä. TSH:n muutokset eivät olleet kliinisesti merkittävät. Yhdessäkään kliinisessä tutkimuksessa ei ollut merkkejä siitä, että dutasteridi vaikuttaisi haitallisesti kilpirauhasen toimintaan.

### *Rintarauhasen neoplasia*

Kahden vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa saavutettiin 3374 potilasvuoden dutasteridialtistus, sekä dutasteridin rekisteröinnin aikaan tutkimusten 2 vuoden avoimen jatkon aikana ilmoitettiin 2 miesten rintasyöpätapausta dutasteridilla hoidetuista potilaista ja yksi tapaus plaseboa saaneista potilaista. Neljä vuotta kestäneissä CombAT- ja REDUCE-nimisissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa dutasteridialtistuksen kesto oli yhteensä 17489 potilasvuotta ja dutasteridi+tamsulosiini-yhdistelmäaltistuksen kesto oli yhteensä 5027 potilasvuotta, rintasyöpää ei raportoitu missään hoitoryhmissä.

Kahdessa epidemiologisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa, joista toinen tehtiin yhdysvaltalaisella (n = 339 rintasyöpätapausta ja n = 6 780 verrokkia) ja toinen isobritannialaisella (n = 398 rintasyöpätapausta ja n = 3 930 verrokkia) terveydenhuollon tietokannassa, osoitettiin, että miesten rintasyövän riski ei 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 5-alfareduktaasin estäjien käyttöön liittyvän rintasyövän arvioitu kerroinsuhde verrattuna siihen, etteivät tutkittavat saaneet 5-alfareduktaasin estäjiä, oli 1,08 (95 %:n luottamusväli 0,62, 1,87).

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

## *Vaikutus miehen hedelmällisyyteen*

Dutasteridin 0,5 mg:n päiväannoksen vaikutusta siemennesteen ominaisuuksiin tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla iältään 18–52 vuotta ( $n = 27$  dutasteridiryhmässä,  $n = 23$  plaseboryhmässä) 52 hoitoviikon aikana ja 24 viikon hoidon jälkeisen seurantajakson aikana. Lähtötasoon verrattuna viikolla 52 keskimääräinen siittiöiden kokonaismäärän väheneminen oli 23 %, siemennesteen tilavuuden pieneneminen 26 % ja siittiöiden liikkuvuuden hidastuminen 18 % dutasteridiryhmässä verrattuna muutoksiin lähtötasosta plaseboryhmässä. Siittiöiden konsentraatio ja morfologia pysyivät muuttumattomina. 24 viikon seurantajakson jälkeen keskimääräinen siittiöiden kokonaismäärän prosentuaalinen muutos pysyi dutasteridiryhmässä 23 % pienempänä lähtötasoon nähden. Vaikkakin kaikkien siittiöparametrien keskimääräiset arvot pysyivät kaikkina ajankohtina normaalirajoissa eivätkä saavuttaneet ennalta määrättyjä kriteereitä kliinisesti merkitsevästä muutoksesta (30 %), kahdella henkilöllä dutasteridiryhmässä oli siittiöiden määrän yli 90 %:n väheneminen lähtötasosta viikon 52 kohdalla, ja heillä todettiin osittainen palautuminen 24 viikon seurantajakson aikana. Miehen heikentyneen hedelmällisyyden mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

## AVODART YHDESSÄ ALFASALPAAJA TAMSULOISIININ KANSSA

Avodartia 0,5 mg/vrk ( $n = 1623$ ), tamsulosiinia 0,4 mg/vrk ( $n = 1611$ ) tai yhdistelmähoitoa Avodart 0,5 mg plus tamsulosiini 0,4 mg ( $n = 1610$ ) arvioitiin miespotilailla, joilla oli kohtalaisia tai vaikeita BPH-oireita, prostatan tilavuus  $\geq 30$  ml ja PSA-arvo rajoissa 1,5–10 ng/ml monikeskusmonikansallisessa, satunnaistetussa kaksoissokko-rinnakkaisryhmin tehdyssä tutkimuksessa (CombAT-tutkimus). Noin 53 %:lla potilaista oli ollut aiempi 5-alfareduktaasi-inhibiittori- tai alfasalpaajahoito. 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 Avodartiin ja yhdeksännestä kuukaudesta lähtien verrattuna tamsulosiiniin.  $Q_{max}$ :n osalta yhdistelmähoito saavutti merkitsevän eron kuudennesta kuukaudesta lähtien verrattuna Avodartiin sekä tamsulosiiniin.

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 tamsulosiini-monoterapiaan. Akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen esiintyvyys neljänteen vuoteen mennessä oli yhdistelmähoitoryhmässä 4,2 % ja tamsulosiini-ryhmässä 11,9 % ( $p < 0,001$ ). Verrattuna Avodart-monoterapiaan 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 yhdistelmähoitoryhmässä 4,2 % ja Avodart-ryhmässä 5,2 %.

Toissijaiset tehoa mittaavat päätetapahtumat neljän hoitovuoden jälkeen olivat kliinisen progression ajankohta (määritelty seuraavien osien yhdistelmäksi: IPSS:n huonontuminen  $\geq 4$  pisteellä, BPH:n liittyvät akuutit virtsaummet, inkontinenssi, virtsatieinfektio (VTI) ja munuaisten vajaatoiminta), IPSS:n (International Prostate Symptom Score) muutos, maksimaalinen virtsan virtaus ( $Q_{max}$ ) ja prostatan tilavuus. Oheisessa taulukossa esitetään tulokset neljän vuoden hoitajaksolta.

Parametri	Ajankohta	Yhdistelmähoito	Avodart	Tamsulosiini
Akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehty leikkaus (%)	Ilmaantuvuus 48 kk:n kohdalla	4,2	5,2	11,9 <sup>a</sup>
Kliininen progressio* (%)	48 kk	12,6	17,8 <sup>b</sup>	21,5 <sup>a</sup>
IPSS (yksikköä)	[Lähtötaso] 48 kk (muutos lähtötasosta)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 <sup>b</sup>	[16,4] -3,8 <sup>a</sup>
Q <sub>max</sub> (ml/s)	[Lähtötaso] 48 kk (muutos lähtötasosta)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 <sup>a</sup>
Prostatan tilavuus (ml)	[Lähtötaso] 48 kk (prosentuaalinen muutos lähtötasosta)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 <sup>a</sup>
Prostatan välivyöhykkeen tilavuus (ml)#	[Lähtötaso] 48 kk (prosentuaalinen muutos lähtötasosta)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] +18,2 <sup>a</sup>
BPH impakti-indeksi (BII) (yksikköä)	[Lähtötaso] 48 kk (muutos lähtötasosta)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 <sup>b</sup>	[5,3] -1,2 <sup>a</sup>
IPSS kysymys 8 (BPH:aan liittyvä terveydentila) (yksikköä)	[Lähtötaso] 48 kk (muutos lähtötasosta)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 <sup>b</sup>	[3,6] -1,1 <sup>a</sup>

Lähtötason arvot ovat keskiarvoja ja muutokset lähtötasosta on vakioitu keskiarvon muutoksiksi.

\* Kliininen progressio määriteltiin seuraavien osien yhdistelmäksi: IPSS:n huonontuminen  $\geq 4$  pisteellä, BPH:aan liittyvät akuutit virtsaummet, inkontinenssi, VTI ja munuaisten vajaatoiminta.

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

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

<sup>b</sup> Yhdistelmähoidolla saavutettu merkitsevyys ( $p < 0,001$ ) vs. Avodart 48 kk:n kohdalla

## KARDIOVASKULAARISET HAITTAVAIKUTUKSET

Neljä vuotta kestäneessä 4844 miestä käsittäneessä Avodartin ja tamsulosiinin yhteiskäyttötutkimuksessa BPH-potilaille (CombAT-tutkimus) sydämen vajaatoiminnan (yhdistetty termi) ilmaantuvuus oli suurempi yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä (14/1610; 0,9 %) kuin kummassakaan monoterapiaryhmässä: Avodart-ryhmä (4/1623; 0,2 %) ja tamsulosiiniryhmä (10/1611; 0,6 %).

Erillisessä neljä vuotta kestäneessä 8231 50 – 75-vuotiasta 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 Avodartia 0,5 mg kerran päivässä käyttäneillä tutkittavilla (30/4105, 0,7 %) verrattuna lumevalmistetta käyttäneisiin tutkittaviin (16/4126, 0,4 %). Tämän tutkimuksen post-hoc-analyysi osoitti sydämen vajaatoiminnan (yhdistetty termi) suurempaa ilmaantuvuutta tutkittavilla, jotka käyttivät Avodartia yhdessä alfasalpaajan kanssa (12/1152, 1,0 %) verrattuna Avodartia ilman alfasalpaajaa käyttäneisiin tutkittaviin (18/2953, 0,6 %), lumevalmistetta yhdessä alfasalpaajan kanssa käyttäneisiin (1/1399, <0,1 %) ja lumevalmistetta ilman alfasalpaajaa käyttäneisiin (15/2727, 0,6 %) (ks. kohta 4.4).

Kahdentoista satunnaistetun lumevalmiste- tai verrannaisvalmistekontrolloidun kliinisen tutkimuksen meta-analyysi (n=18 802) arvioi kardiovaskulaaristen haittavaikutusten riskiä Avodartia käyttäessä (verrattuna kontrolleihin). Analyysi ei johdonmukaisesti osoittanut 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 Avodartin 8231 50 – 75-vuotiasta 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) 6706 tutkittavalta oli (ensisijaisesti tutkimussuunnitelman määräämän) eturauhasen neulabiopsian tulos käytettävissä analyysiin Gleason-pisteiden määrittämiseksi. 1517 tutkittavalla diagnosoitiin eturauhassyöpä tutkimuksen aikana. Suurin osa biopsialla todetuista syöivistä molemmissa hoitoryhmissä diagnosoitiin matala-asteisiksi (5 – 6 Gleason-pistettä, 70 %).

Avodart-ryhmässä oli suurempi 8 – 10 Gleason-pisteen eturauhassyöpien ilmaantuvuus (n = 29, 0,9 %) verrattuna lumeryhmään (n = 19, 0,6 %) (p = 0,15). Vuosina 1 – 2 Avodart-ryhmässä (n = 17, 0,5 %) ja plaseboryhmässä (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 Avodart-ryhmässä (n = 12, 0,5 %) verrattuna lumeryhmään (n = 1, < 0,1 %) (p = 0,0035). Avodartin 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) Avodart-ryhmässä (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 %) Avodart-ryhmässä, (n = 11, 0,7 %) tamsulosiiniryhmässä ja (n = 5, 0,3 %) yhdistelmähoitoryhmässä.

Neljä eri epidemiologista, väestöpohjaista tutkimusta (joista kahdessa oli 174895 osallistujaa, yhdessä 13892 osallistujaa ja yhdessä 38058 osallistujaa) osoittivat, että 5-alfareduktaasin estäjien käytöllä ei ole yhteyttä suurentuneeseen korkean asteen eturauhassyövän, eturauhassyövän tai yleisen kuolleisuuden esiintyvyyteen.

Avodartin ja korkean asteen kasvainten välinen yhteys ei ole selvä.

### *Vaikutukset seksuaalitoimintoihin:*

Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa tutkittiin dutasteridi-tamsulosiini yhdistelmävalmisteen vaikutuksia seksuaalitoimintoihin seksuaalisesti aktiivisilla miehillä, joilla oli BPH (n = 243 dutasteridi-tamsulosiini yhdistelmä, 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 yhdistelmästä, jonka käyttäjät olivat tilastollisesti merkitsevästi tyytyväisempiä koko tutkimuksen keston ajan, verrattuna lumevalmisteseen (p < 0,05). Seksuaaliset haittavaikutukset tässä tutkimuksessa ilmenivät 12 kuukauden hoidon aikana ja noin puolet näistä ratkaistiin 6 kuukauden kuluessa hoidon jälkeen.

Dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmän ja pelkän dutasteridin tiedetään aiheuttavan seksuaalisen toiminnan 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.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

Dutasteridilla on suuri jakautumistilavuus (300–500 l) ja se on voimakkaasti sitoutunut plasman proteiineihin (> 99,5 %). Päivittäisen annostelun jälkeen dutasteridin pitoisuudet seerumissa ovat 65 % vakaan tilan pitoisuudesta yhden kuukauden kuluttua ja noin 90 % 3 kuukauden kuluttua. Vakaan tilan pitoisuudet seerumissa – noin 40 ng/ml – saavutetaan kuuden kuukauden kuluttua 0,5 mg:n annoksella kerran päivässä annettuna. Keskimäärin 11,5 % seerumissa olevasta dutasteridista jakaantui siemennesteeseen.

### Biotransformaatio

Dutasteridi metaboloituu voimakkaasti *in vivo*. *In vitro* dutasteridi metaboloituu sytokromi P450 3A4:n ja 3A5:n vaikutuksesta kolmeksi monohydroksyloiduksi metaboliitiksi ja yhdeksi dihydroksyloiduksi metaboliitiksi.

Vakaaseen tilaan saavutettavan oraalisen 0,5 mg/vrk annostelun jälkeen 1,0 %–15,4 % (keskimäärin 5,4 %) annoksesta erittyy muuttumattomana dutasterina ulosteisiin. Loppu erittyy ulosteisiin neljänä pääasiallisenä metaboliittina käsittäen 39 %, 21 %, 7 % ja 7 % lääkeaineperäistä materiaalia ja kuutena vähäisempänä metaboliittina (alle 5 % kukin). Vain hyvin pieniä määriä muuttumatonta dutasteridia (alle 0,1 % annoksesta) todetaan ihmisen virtsassa.

### Eliminaatio

Dutasteridin eliminaatio on annoksesta riippuvainen ja prosessi näyttää käsittävän kaksi rinnakkaista eliminaatioreittiä, joista toinen on kyllästyvä kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina ja toinen ei-kyllästyvä. Matalilla seerumipitoisuuksilla (alle 3 ng/ml) dutasteridi puhdistuu nopeasti sekä pitoisuusriippuvaisen että pitoisuudesta riippumattoman eliminaatioreitin kautta. 5 mg:n tai tätä pienemmillä kerta-annoksilla ilmeni merkkejä nopeasta puhdistumasta ja lyhyestä 3–9 päivän puoliintumisajasta.

Terapeuttisina pitoisuuksina, toistuvan 0,5 mg/vrk annostelun jälkeen hitaampi lineaarinen eliminaatioreitti on vallitseva ja puoliintumisaika on noin 3–5 viikkoa.

### Iäkkäät henkilöt

Dutasteridin farmakokineetiikkaa tutkittiin 5 mg:n kerta-annoksen jälkeen 36 terveellä mieshenkilöllä iältään 24–87 vuotta. Altistus dutasteridille ei eronnut merkittävästi ikäryhmien välillä, mutta puoliintumisaika oli lyhyempi alle 50-vuotiailla miehillä. Puoliintumisaika ei eronnut tilastollisesti verrattaessa ikäryhmää 50–69-vuotiaat ikäryhmään yli 70-vuotiaat.

### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Kuitenkin alle 0,1 % vakaan tilan 0,5 mg:n dutasteridiannoksesta erittyy ihmisen virtsaan. Sen vuoksi kliinisesti merkittäviä dutasteridipitoisuuksien nousuja plasmassa ei ole odotettavissa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

### Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu (ks. 4.3 Vasta-aiheet). Koska dutasteridi eliminoituu pääasiassa metaboliitteiksi, dutasteridipitoisuudet plasmassa voivat nousta ja dutasteridin puoliintumisaika voi pidentyä tällaisilla potilailla. (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Yleistä toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta tarkastelevat tutkimukset eivät osoittaneet mitään erityistä riskiä ihmisille.

Lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa urosrotilla on todettu prostatan ja rakkularauhasten painon pienentymistä, vähentynyttä erityistä lisäsukuelimistä samoin kuin hedelmällisyyden heikentymistä (aiheutuu dutasteridin farmakologisesta vaikutuksesta). Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Kuten muidenkin 5 $\alpha$ -reduktaasi-inhibiittoreiden käytön yhteydessä rotilla ja kaneilla on todettu koirassikiöiden feminisaatiota, kun dutasteridia annettiin tiineyden aikana. Dutasteridia on todettu naarasrottien veressä sen jälkeen kun ne ovat paritelleet dutasteridilla hoidettujen urosten kanssa. Kun dutasteridia annettiin tiineyden aikana kädellisille, koirassikiöiden feminisaatiota ei todettu veren altistustasoilla, jotka olivat huomattavasti suuremmat kuin todennäköinen altistus ihmisen siemennesteen kautta. On epätodennäköistä, että poikasikiöön kohdistuisi vahingollisia vaikutuksia siemennesteen mukana kulkeutuvasta dutasteridista.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Kapselin ydin*

kapryyli- ja kapriinihapon mono- ja diglyseridit  
butyylihydroksitolueeni (E321)

#### *Kapselin kuori*

liivate  
glyseroli  
titaanidioksidi (E171)  
keltainen rautaoksidi (E172)  
keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit  
lesiini (saattaa sisältää soijaöljyä)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

### **6.3 Kesto aika**

4 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpipainopakkaukset, joissa läpinäkymätön PVC/PVDC/alumiini-kalvo, kussakin 10 kapselia. Pakattu koteloihin, joissa 10, 30, 50, 60 ja 90 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Dutasteridi imeytyy ihon läpi. Sen vuoksi kosketusta vuotavien kapselien kanssa tulee välttää. Jos kosketusta on tapahtunut vuotavien kapselien kanssa, kosketuspinta on välittömästi pestävä vedellä ja saippualla (ks. kohta 4.4).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

GlaxoSmithKline Oy, PL 24, 02231 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

19814

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.1.2005  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.10.2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.1.2018

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi) kotisivuilta