

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan 0,5 mg/0,4 mg kovat kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää soijalesitiiniä ja propyleeniglykolia.

Tämä lääkevalmiste sisältää 299,46 mg propyleeniglykolia per kova kapseli, joka vastaa 4,27 mg/kg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan kovat kapselit ovat pitkänomaisia, noin 24,2 mm x 7,7 mm kokoisia liivatekapseleita. Niissä on ruskea runko-osa ja beige kansiosa, jossa on mustalla painovärillä merkintä "C001".

Jokainen kova kapseli sisältää säädellysti vapauttavia tamsulosiinihydrokloridiplettejä ja yhden pehmeän dutasteridi-liivatekapselin.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

Akuutin virtsaummen ja kirurgisten toimenpiteiden 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 (myös iäkkäät) potilaat*

Suosittelu Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan -annos on yksi kapseli (0,5 mg / 0,4 mg) kerran vuorokaudessa.

Hoidon yksinkertaistamiseksi Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan -valmisteella voidaan tarvittaessa korvata meneillään oleva, erillisin dutasteridi- ja tamsulosiinihydrokloridivalmistein toteutettu yhdistelmähoito.

Jos dutasteridia tai tamsulosiinihydrokloridia käytetään yksinään, voidaan harkita siirtymistä suoraan Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan -hoitoon, mikäli se on kliinisesti tarkoituksenmukaista.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmän farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Munuaisten vajaatoiminta ei todennäköisesti vaadi annostuksen muuttamista (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmän 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/Tamsulosinhydrochloride Mylan -valmistetta ei saa käyttää vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

#### *Pediatriset potilaat*

Dutasteridi-tamsulosiinin käyttö on vasta-aiheista alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa (ks. kohta 4.3).

#### Antotapa

Suun kautta.

Potilaita on neuvottava nielemään kapselit kokonaisina, noin 30 minuutin kuluttua saman 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/Tamsulosinhydrochloride Mylan -valmistetta ei saa antaa:

- naisille, lapsille eikä nuorille (ks. kohta 4.6)
- potilaille, jotka ovat yliherkkiä vaikuttaville aineille, muille 5-alfareduktaasin estäjille, 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 hättävien vaikutusten 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, kaksoissokkoutettu 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/Tamsulosinhydrochloride Mylan -valmistetta käyttäviä miehiä on arvioitava säännöllisesti eturauhassyövän varalta (ks. kohta 5.1).

### *Prostata spesifinen antigeeni (PSA)*

Prostata spesifisen antigeenin (PSA) pitoisuus seerumissa on tärkeä osatekijä eturauhassyövän toteamisessa. Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan laskee seerumin keskimääräistä PSA-pitoisuutta noin 50 % kuuden kuukauden hoidon jälkeen.

Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan -valmistetta saavien potilaiden PSA-pitoisuudet on määritettävä uudelleen kuuden kuukauden Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan -hoidon jälkeen. Tämän jälkeen on suositeltavaa seurata PSA-arvoja säännöllisesti.

Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan -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). Dutasteridia käyttävän potilaan PSA-arvojen tulkinnassa on vertailuarvoina käytettävä aikaisempia PSA-arvoja.

Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan -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/Tamsulosinhydrochloride Mylan -hoidon aikana. Jos lääkäri päättää käyttää vapaan PSA:n prosentuaalista osuutta apuna eturauhassyövän toteamiseen, sen arvoa ei tarvitse korjata Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan -hoitoa 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/Tamsulosinhydrochloride Mylan -hoidon aloittamista ja määräajoin 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 dutasteridin ja alfa<sub>1</sub>-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 alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptoriantagonisteista eivät tue päätelmää lisääntyneistä kardiovaskulaarisista riskeistä (ks. kohta 5.1).

### *Rintarauhasen neoplasia*

Miesten rintasyöpää on raportoitu harvinaisissa tapauksissa 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 (kreatiinipuhdistuma alle 10 ml/min) sairastavien potilaiden hoitoa on harkittava tarkoin, sillä valmistetta ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

### *Hypotensio*

Ortostaattinen: Muiden alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptoriantagonistien tavoin tamsulosiini voi aiheuttaa verenpaineen laskua, joka voi harvinaisissa tapauksissa johtaa pyörtymiseen.

Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan -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 voidaan minimoida, potilaan tulisi olla hemodynaamisesti tasapainossa saadessaan alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptoriantagonistihoitoa ennen PDE5-estäjähoitoa aloittamista.

Symptomaattinen: Alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptoriantagonistien, mukaan lukien tamsulosiini, ja PDE5-estäjien (esim. sildenafili, tadalafili, vardenafiili) yhteiskäytössä kehoitetaan noudattamaan varovaisuutta. Sekä alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptoriantagonistit että PDE5-estäjät ovat vasodilataattoreita, jotka voivat alentaa verenpainetta. Näihin luokkiin 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/Tamsulosinhydrochloride Mylan -hoidon aloittamista ei suositella, jos potilas on menossa kaihileikkaukseen.

Leikkaavan silmälääkärin ja hoitotiimin on varmistettava ennen kaihileikkausta, käyttääkö leikkaukseen tuleva potilas tai onko hän aiemmin käyttänyt Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan -valmistetta, 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 pitkäksi aikaa hoito pitäisi keskeyttää ennen leikkausta.

#### *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*

Tamsulosiinihydrokloridin 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 tamsulosiinihydrokloridia 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 maksasairaus. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan -valmistetta potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

#### *Natrium*

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

Dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmävalmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Seuraavat tiedot perustuvat erillisistä aineosista 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. Populaatiofarmakokineettisessä 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 suurempia kuin muilla potilailla.

Pitkäaikainen dutasteridin ja voimakkaiden CYP3A4-entsyymien estäjien (esim. suun kautta annettavan ritonaviirin, indinaviirin, nefatsodonin, itakonatsolin, 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 kolestyramiinia 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 kuljetusproteiini 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 mahdollisesti alentavien lääkeaineiden kanssa. Näihin kuuluvat anestesia-aineet, PDE5-estäjät ja muut alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptoriantagonistit. Dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmävalmistetta ei pidä antaa yhdessä muiden alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptoriantagonistien kanssa.

Tamsulosiinihydrokloridin ja ketokonatsolin (voimakas CYP3A4:n estäjä) samanaikainen anto suurensi tamsulosiinihydrokloridin C<sub>max</sub>-arvon 2,2-kertaiseksi ja AUC-arvon 2,8-kertaiseksi. Tamsulosiinihydrokloridin ja paroksetiinin (voimakas CYP2D6:n estäjä) samanaikainen anto suurensi tamsulosiinihydrokloridin C<sub>max</sub>-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. Kliinisiä arviointeja tamsulosiinin annon vaikutuksista yhdessä sekä CYP3A4:n että CYP2D6:n estäjän kanssa ei ole tehty, 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 tulosten perusteella ei voida tehdä johtopäätöksiä. 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/Tamsulosinhydrochloride Mylan -valmistetta ei saa antaa naisille. Dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmän vaikutuksia raskauteen, imetykseen ja hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Seuraavat tiedot perustuvat erillisillä aineosilla 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 suurin 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 -kaniineille.

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/Tamsulosinhydrochloride Mylan -valmistetta käytettäessä saattaa esiintyä ortostaattiseen hypotensioon liittyviä oireita, kuten huimausta.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Tässä esitetyt tiedot perustuvat 4 vuoden kuluttua tehtyyn analyysiin dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmähoidosta CombAT-tutkimuksessa (Combination of Avodart and Tamsulosin), jossa dutasteridia 0,5 mg ja tamsulosiinia 0,4 mg annettiin kerran vuorokaudessa 4 vuoden ajan joko yhdistelmähoitona tai yksinään. Dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmän biologinen samantarvoisuus samanaikaisesti käytettävien dutasteridin ja tamsulosiinin kanssa on osoitettu (ks. kohta 5.2). Myös erillisten aineosien (dutasteridin ja tamsulosiinin) haittavaikutusprofiilit esitetään. On huomioitava, että kaikkia yksittäisten aineosien yhteydessä raportoituja haittatahtumia ei ole raportoitu dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmän käytön yhteydessä. Nämä on kuitenkin ilmoitettu valmisteyhteenvedossa tiedoksi lääkkeen määrääjälle.

Neljän vuoden tiedot CombAT-tutkimuksesta ovat osoittaneet, että tutkijoiden raportoimien lääkkeestä johtuvien haittavaikutusten ilmaantuvuus 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 haittavaikutusten ilmaantuvuus yhdistelmähoitoryhmässä ensimmäisen hoitovuoden aikana johtui korkeammasta ilmaantuvuudesta 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. Haittatahtumat saattavat yleistyä, kun käytetään yhdistelmähoitoa.

Kliinisissä tutkimuksissa havaittujen haittavaikutusten yleisyys:

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), Harvinainen ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), Hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ). Jokaisessa elinjärjestelmän osassa haittavaikutukset esitetään vakavimmasta alkaen.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Dutasteridi + tamsulosiini <sup>a</sup>	Dutasteridi	Tamsulosiini <sup>c</sup>
Hermosto	Pyörtyminen	-	-	Harvinainen
	Huimaus	Yleinen	-	Yleinen
	Päänsärky	-	-	Melko harvinainen
Sydän	Sydämen vajaatoiminta (yhdistetty termi <sup>1</sup> )	Melko harvinainen	Melko harvinainen <sup>d</sup>	-
	Sydämentykytys	-	-	Melko harvinainen
Verisuonisto	Ortostaattinen hypotensio	-	-	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Riniitti	-	-	Melko harvinainen
Ruoansulatus-elimistö	Ummetus	-	-	Melko harvinainen
	Ripuli	-	-	Melko harvinainen

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Dutasteridi + tamsulosiini <sup>a</sup>	Dutasteridi	Tamsulosiini <sup>c</sup>
	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 <sup>3</sup>	Yleinen	Yleinen <sup>b</sup>	-
	Muuttunut (heikentynyt) libido <sup>3</sup>	Yleinen	Yleinen <sup>b</sup>	-
	Ejakulaatiohäiriöt <sup>3*</sup>	Yleinen	Yleinen <sup>b</sup>	Yleinen
	Rintojen häiriöt <sup>2</sup>	Yleinen	Yleinen <sup>b</sup>	-
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Heikkous	-	-	Melko harvinainen

<sup>a</sup> Dutasteridi + tamsulosiini: CombAT-tutkimuksesta – vuodesta yksi vuoteen neljä näiden haittavaikutusten yleisyydet laskivat hoidon kuluessa.

<sup>b</sup> Dutasteridi: kliinisistä BPH-monoterapiatutkimuksista

<sup>c</sup> Tamsulosiini: tamsulosiinin EU Core Safety Profile -dokumentista

<sup>d</sup> REDUCE-tutkimuksesta (ks. kohta 5.1)

<sup>1</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, akuutista oikean kammion vajaatoiminnasta, kammion vajaatoiminnasta, kardiopulmonaalista vajaatoiminnasta, kongestiivisesta kardiomyopatiasta.

<sup>2</sup> Mukaan lukien rintojen arkuus ja rintojen suureneminen

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

<sup>^</sup> Mukaan lukien siemennesteen määrän väheneminen

## MUUT TIEDOT

REDUCE-tutkimuksessa paljastui Gleason 8–10 -eturauhassyöpien korkeampi ilmaantuvuus dutasteridilla hoidetuilla miehillä verrattuna plaseboon (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).

Markkinoille tulon jälkeiset tiedot

Maa- ja maailmanlaajuiset markkinoille tulon jälkeiset kokemukset haittatapahtumista perustuvat spontaaneihin haittavaikutusraportteihin, joten todellinen ilmaantuvuus on tuntematon.



## *Dutasteridi*

### Immuunijärjestelmä

Tuntematon: Allergiset reaktiot, myös ihottuma, kutina, nokkosihottuma, paikallinen turvotus ja angioedeema.

### Psyykkiset häiriöt

Tuntematon: Masennus

### Iho ja ihonalainen kudokset

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

### Sukupuolielimet ja rinnat

Tuntematon: Kivesten kipu ja turvotus

## *Tamsulosiini*

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa raportoitu kaihi-leikkauksen aikana esiintynyt IFIS-oireyhtymä (Intraoperative Floppy Iris Syndrome), pienen pupillin oireyhtymän muunnos, on yhdistetty alfa<sub>1</sub>-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-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**

Dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmän yliannostuksesta ei ole tietoja. Seuraavat tiedot perustuvat erillisistä aineosista saatuihin tietoihin.

## *Dutasteridi*

Vapaaehtoisille tutkittaville tehdyissä tutkimuksissa dutasteridia on annettu yhtenä päivittäisenä annoksena enintään 40 mg/vrk (80-kertainen annos hoitoannokseen verrattuna) 7 päivän ajan, eikä merkittäviä turvallisuusongelmia ole 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 oireenmukaista hoitoa ja tukihoidon tarpeen mukaan.

## *Tamsulosiini*

5 mg tamsulosiinihydrokloridiannoksen on ilmoitettu aiheuttaneen akuutin yliannostuksen. 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 tukihoidoa. 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: virtsaelinten sairauksien lääkkeet, adrenergisia alfareseptoreita salpaavat lääkkeet, ATC-koodi: G04CA52

Dutasteridi-tamsulosiini on kahden lääkeaineen yhdistelmävalmiste: dutasteridi on kaksoisvaikutteinen  $5\alpha$ -reduktaasin estäjä (5ARI), ja tamsulosiinihydrokloridi on adrenergisten  $\alpha_{1a}$ - ja  $\alpha_{1d}$ -reseptorien salpaaja. Näillä lääkeaineilla 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  $5\alpha$ -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 adrenergisia  $\alpha_{1a}$ - ja  $\alpha_{1d}$ -reseptoreja eturauhasen stroomaosan sileissä lihaksissa ja virtsarakon kaulassa. Noin 75 % eturauhasen  $\alpha_1$ -reseptoreista kuuluu  $\alpha_{1a}$ -alatyypin.

#### *Dutasteridi yhdessä tamsulosiinin kanssa*

Seuraavat tiedot perustuvat dutasteridin ja tamsulosiinin yhteiskäytöstä saatuihin tietoihin.

Dutasteridia 0,5 mg/vrk (n = 1 623), tamsulosiinia 0,4 mg/vrk (n = 1 611) tai yhdistelmähoitoa dutasteridi 0,5 mg plus tamsulosiini 0,4 mg (n = 1 610) arvioitiin miespotilailla, joilla oli kohtalaisia tai vaikeita BPH-oireita, prostatan tilavuus  $\geq 30$  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 alfa<sub>1</sub>-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, johon on lisätty elämänlaatu 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 kolmannesta 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 oireipisteiden 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 dutasteridilla ja 0,9 ml/s tamsulosiinilla. BII-arvot (BPH Impact Index) paranivat (korjattu keskiarvo) lähtötasoon verrattuna -2,1 yksikköä yhdistelmähoidolla, -1,7 yksikköä dutasteridilla ja -1,5 yksikköä tamsulosiinilla. Virtsan virtaama ja BII-arvot paranivat yhdistelmähoidolla tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin kummallakaan lääkkeellä yksinään.

Eturauhasen kokonaistilavuus ja välivyöhykkeen tilavuus pienenivät yhdistelmähoitolla kahden hoitovuoden jälkeen tilastollisesti merkitsevästi pelkkään tamsulosiinihoitoon verrattuna.

Neljännän hoitovuoden kohdalla ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli ensimmäiseen akuuttiin virtsaumpitapahtumaan tai BPH:n vuoksi tehtyyn leikkaukseen kulunut aika. 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 %:n luottamusväli 54,7 %–74,1 %]) verrattuna tamsulosiinihoitoon. Akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen ilmaantuvuus 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 %:n luottamusväli -10,9 %–41,7 %]). Akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen ilmaantuvuus 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  $\geq 4$  pisteellä, BPH:hen liittyvät akuutit virtsaummet, inkontinenssi, virtsatieinfektio [VTI] ja munuaisten vajaatoiminta), IPSS:n (International Prostate Symptom Score) muutos, virtsan huippuvirtaama ( $Q_{max}$ ) ja prostatan tilavuus. IPSS on 8-kohtainen oireiden arviointistasteikko, joka perustuu AUA-SI-kartoitukseen, johon on lisätty elämänlaatua koskeva kysymys. Oheisessa taulukossa esitetään tulokset neljän vuoden hoitojaksolta.

Parametri	Ajankohta	Yhdistelmähoito	Dutasteridi	Tamsulosiini
Akuutti virtsaumpi 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>
$Q_{max}$ (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:hon 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:hon liittyvät akuutit virtsaummet, inkontinenssi, virtsatieinfektio (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. dutasteridi 48 kk:n kohdalla

### *Dutasteridi*

Dutasteridia 0,5 mg/vrk verrattiin lumevalmisteeseen kolmessa kahden 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  $\geq 30$  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 kahden vuoden avoimien jatkotutkimusten aikana.

### Virtsasuihkun huippuvirtaama ( $Q_{\max}$ )

Huippuvirtaaman ( $Q_{\max}$ ) keskiarvo lähtötilanteessa oli näissä tutkimuksissa noin 10 ml/s (normaali  $Q_{\max} < 15$  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 kahden 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 normaalialueella 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, dutasteridihoidoa saaneilla potilailla oli raportoitu kaksi miesten rintasyöpätapausta ja lumeryhmän potilailla yksi tapaus, kun potilaita rekisteröitiin kahden 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 hoitoryhmässä.

Kahdessa epidemiologisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa, joista toinen tehtiin yhdysvaltalaisessa (n = 339 rintasyöpätapausta ja n = 6 780 verrokkaa) ja toinen isobritannialaisessa (n = 398 rintasyöpätapausta ja n = 3 930 verrokkaa) 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 suhteellinen riski: 0,70; 95 %:n luottamusväli 0,34–1,45). Toisessa tutkimuksessa rintasyövän arvioitu vetosuhte 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 määritellyjä 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 haittavaikutukset

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-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 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 alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptoriantagonistin kanssa (12/1 152, 1,0 %) verrattuna dutasteridia ilman alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptoriantagonistia käyttäneisiin tutkittaviin (18/2 953, 0,6 %), lumevalmistetta yhdessä alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptoriantagonistin kanssa käyttäneisiin (1/1 399, < 0,1 %) ja lumevalmistetta ilman alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptoriantagonistia käyttäneisiin (15/2 727, 0,6 %).

Kahdentoista satunnaistetun lumevalmiste- tai verrokkivalmistekontrolloidun kliinisen tutkimuksen meta-analyysi (n = 18 802) arvioi kardiovaskulaaristen haittavaikutusten riskiä dutasteridia käytettäessä (verrattuna kontroleihin). Analyysi ei osoittanut johdonmukaista, tilastollisesti merkitsevää sydämen vajaatoiminnan (RR 1,05; 95 %:n luottamusväli 0,71–1,57), akuutin sydäninfarktin (RR 1,00; 95 %:n luottamusväli 0,77–1,30) tai aivohalvauksen (RR 1,20; 95 %:n luottamusväli 0,88–1,64) riskin kasvua.

## Eturauhassyöpä ja korkean asteen kasvaimet

Neljä vuotta kestäneessä lumevalmisteen ja dutasteridin 8 231 50–75-vuotiasta miestä käsittäneessä vertailussa (miehille oli tehty edeltävästi eturauhassyöpäbiopsia, 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 eturauhassyövästä molemmissa hoitoryhmissä diagnosoitiin matala-asteiseksi (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 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 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 dutasteridiryhmässä 0,5 % (n = 8), tamsulosiiniryhmässä 0,7 % (n = 11) ja yhdistelmähoitoryhmässä 0,3 % (n = 5).

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 eturauhassyövän välinen yhteys ei ole selvä.

Vaikutukset seksuaalitoimintoihin

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

### *Tamsulosiini*

Tamsulosiini suurentaa virtsasuihkun huippuvirtaamaa. Se lievittää ahtaumaa rentouttamalla eturauhasen ja virtsaputken sileitä lihaksia, mikä 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.

Alfa<sub>1</sub>-salpaajat voivat alentaa verenpainetta pienentämällä ääreisvastusta. Kliinisesti merkittävää verenpaineen laskua ei todettu tamsulosiinilla tehdyissä tutkimuksissa.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

Dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmävalmiste on osoitettu biologisesti samanarvoiseksi samanaikaisesti annettujen erillisten dutasteridi- ja tamsulosiinkapseleiden kanssa.

Biologista samanarvoisuutta arvioivassa tutkimuksessa lääkkeet annettiin kerta-annoksina sekä tyhjään mahaan että aterian jälkeen. Kun dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmävalmiste annettiin aterian yhteydessä, tamsulosiinosan huippupitoisuus (C<sub>max</sub>) oli 30 % pienempi kuin tyhjään 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 Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan otetaan aina saman aterian jälkeen. Tamsulosiinin pitoisuus 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  $C_{max}$  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 on voimakkaasti sitoutunut plasman proteiineihin (> 99,5 %). Päivittäisen annostelun jälkeen dutasteridin pitoisuus 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 0,2 l/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 lääkeaineperäisestä materiaalista ovat 39 %, 21 %, 7 % ja 7 %, ja kuutena vähäisempänä metaboliittina (kaikkien osuus alle 5 %). Vain hyvin pieniä määriä muuttumatonta dutasteridia (alle 0,1 % annoksesta) erittyy ihmisen virtsaan.

### Tamsulosiini

Ihmiselimestössä 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 lääkeaineita metaboloivien entsyymien esto saattaa lisätä tamsulosiiniaktiivisuutta (ks. kohdat 4.4. ja 4.5). Tamsulosiinihydrokloridin metaboliitit konjugoituvat voimakkaasti glukuronidiksi tai sulfaatiksi ennen erittymistään munuaisten kautta.

## Eliminaatio

### Dutasteridi

Dutasteridin eliminoituminen on annoksesta riippuvaista ja näyttää noudattavan kahta rinnakkaista eliminaatioreittiä, joista toinen on kyllästyvä kliinisesti merkittävillä pitoisuusalueilla ja toinen ei ole kyllästyvä. Kun pitoisuus seerumissa on pieni (alle 3 ng/ml), dutasteridi poistuu nopeasti sekä pitoisuudesta riippuvaisen että siitä riippumattoman eliminaatioreitin 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 eliminoitumisen puoliintumisaika plasmassa on 5–7 tuntia. Koska tamsulosiinin farmakokinetiikka lääkeainetta säädellysti vapauttavista tamsulosiinikapseleista on imeytymisnopeudesta riippuvaista, aterian jälkeen annetun tamsulosiinin näennäinen eliminoitumisen puoliintumisaika on noin 10 tuntia ja vakaan tilan aikana 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, puoliintumisajat eivät poikenneet toisistaan tilastollisesti merkittävästi.

##### Tamsulosiini

Tamsulosiinihydrokloridin kokonaisaltistuksen (AUC) ja puoliintumisajan vertailu eri tutkimusten välillä osoitti, että tamsulosiinihydrokloridin jakautuminen ja eliminoituminen voi olla vanhemmilla miehillä jonkin verran hitaampaa kuin nuorilla terveillä miehillä. Puhdistuma ei ole riippuvainen tamsulosiinihydrokloridin sitoutumisesta orosomukoidiin (hapan alfa-1-glykoproteiini), mutta se pienenee iän 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. Vakaan tilan aikana 0,5 mg:n dutasteridiannoksesta erittyy ihmisen virtsaan kuitenkin vain alle 0,1 %, joten plasman dutasteridipitoisuuksien ei odoteta suurenevan kliinisesti merkittävässä määrin munuaisten vajaatoiminnassa (ks. kohta 4.2).

##### Tamsulosiini

Tamsulosiinihydrokloridin farmakokinetiikkaa on verrattu 6 tutkittavalla, joilla oli lievä-keskivaikea ( $30 \leq CL_{cr} < 70$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tai keskivaikea-vaikea ( $10 \leq CL_{cr} < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) munuaisten vajaatoiminta, ja 6 tutkittavalla, joilla oli normaali munuaistoiminta ( $CL_{cr} > 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Vaikka plasman tamsulosiinihydrokloridin kokonaispitoisuuksissa havaittiin muutoksia, jotka johtuivat muuttuneesta sitoutumisesta orosomukoidiin (hapan alfa-1-glykoproteiini), sitoutumattoman (aktiivisen) tamsulosiinihydrokloridin pitoisuus ja sisäinen puhdistuma pysyivät suhteellisen vakaina. Tämän perusteella tamsulosiinihydrokloridikapseleiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Potilaita, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus ( $CL_{cr} < 10$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ei kuitenkaan ole tutkittu.

## Maksan vajaatoiminta

### Dutasteridi

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu (ks. kohta 4.3). Koska dutasteridi eliminoiduu 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 keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokat A ja B), ja 8 tutkittavalla, joilla oli normaali maksan toiminta. Vaikka plasman tamsulosiinihydrokloridin kokonaispitoisuuksissa havaittiin muutoksia, jotka johtuivat muuttuneesta sitoutumisesta orosomukoidiin (hapan alfa-1-glykoproteiini), sitoutumattoman (aktiivisen) tamsulosiinihydrokloridin pitoisuus ei muutu merkitsevästi ja sitoutumattoman tamsulosiinihydrokloridin sisäinen puhdistuma muuttuu vain vähän (32 %). Tämän perusteella tamsulosiinihydrokloridin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. Tamsulosiinihydrokloridia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmällä ei ole tehty ei-kliinisiä tutkimuksia. Dutasteridia ja tamsulosiinihydrokloridia on tutkittu erikseen laajoissa toksisuustutkimuksissa eläimillä, ja löydökset ovat olleet yhdenmukaiset 5-alfareduktaasin estäjien ja alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptoriantagonistien tunnettujen farmakologisten vaikutusten kanssa. Seuraavat tiedot perustuvat erillisistä aineosista saatuihin tietoihin.

### *Dutasteridi*

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

Lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa urosrotilla on todettu eturauhasen ja rakkularauhasten painon laskua, lisäsukupuolirauhasten eritystoiminnan heikkenemistä sekä hedelmällisyysindeksin pienenemistä (johtuu dutasteridin farmakologisesta vaikutuksesta). Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Kuten muitakin 5-alfareduktaasin estäjiä käytettäessä, rotilla ja kaniineilla 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 vaaroja lukuun ottamatta.

Rotilla ja hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa tamsulosiinihydrokloridi lisäsi maitorauhasen proliferatiivisten muutosten esiintymistä naarailla. Näitä muutoksia, jotka välittyvät todennäköisesti hyperprolaktinemiaa 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 -kaniineille annettiin tamsulosiinihydrokloridia hoitoannoksen ylittävänä annoksina, ei havaittu viitteitä sikiöön kohdistuvista haitoista.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kovan kapselin kuori:

Musta rautaoksidi (E172)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Titaanidioksidi (E171)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Liivate

#### Pehmeän dutasteridikapselin sisältö:

Propyleeniglykolimonokaprylaatti (tyyppi II)  
Butyylihydroksitolueeni (E321)

#### Pehmeän kapselin kuori:

Liivate  
Glyseroli  
Titaanidioksidi (E171)  
Keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit  
Lesitiini (saattaa sisältää sojaöljyä)

#### Tamsulosiinipelletit:

Metakryylihappo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), 30 % dispersio (sisältää natriumlauryylisulfaattia ja polysorbaatti 80:tä)  
Mikrokiteinen selluloosa  
Dibutyylibeabaatti  
Polysorbaatti 80  
Piidioksidi, kolloidinen, hydratoitu  
Kalsiumstearaatti

#### Musta painoväri:

Shellakka (E904)  
Musta rautaoksidi (E172)  
Propyleeniglykoli (E1520)  
Ammoniakki, väkevä (E527)  
Kaliumhydroksidi (E525)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

HDPE-purkki, jossa on polypropeenikorkki ja kuivatusaineena piidioksidigeeliä.

7 kovaa kapselia 35 ml:n purkissa

30 kovaa kapselia 100 ml:n purkissa

90 kovaa kapselia 250 ml:n purkissa

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**

Mylan AB  
Box 23033  
104 35 Tukholma  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

36057

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.12.2019

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan 0,5 mg/0,4 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

### Hjälpämnen med känd effekt

Varje kapsel innehåller sojalecitin och propylenglykol.

Varje hård kapsel innehåller 299,46 mg propylenglykol vilket motsvarar 4,27 mg/kg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan är avlånga, hårda gelatinkapslar, storlek cirka 24,2 mm x 7,7 mm, med brun underdel och beige överdel med C001 tryckt med svart bläck.

Varje hård kapsel innehåller tamsulosinhydroklorid-pellets med modifierad frisättning och en mjuk gelatinkapsel med dutasterid.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttliga till svåra symptom på benign prostatahyperplasi (BPH).

Minskning av risken för akut urinretention (AUR) och operation hos patienter med måttliga till svåra symptom på BPH.

Information om behandlingseffekt och patientpopulationer som studerats i kliniska prövningar finns i avsnitt 5.1.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

*Vuxna (även äldre)*

Rekommenderad dos av Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan är en kapsel (0,5 mg/0,4 mg) en gång dagligen.

I lämpliga fall kan Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan ordineras för en enklare behandling i stället för en pågående dubbelbehandling där dutasterid och tamsulosinhydroklorid ges samtidigt.

I kliniskt relevanta fall kan en direkt övergång från monoterapi med dutasterid eller tamsulosinhydroklorid till Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan övervägas.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Effekten av nedsatt njurfunktion på dutasterid-tamsulosins farmakokinetik har inte studerats. Ingen dosjustering förväntas vara nödvändig till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Effekten av nedsatt leverfunktion på dutasterid-tamsulosins farmakokinetik har inte studerats, varför försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan är kontraindicerat till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

#### *Pediatrisk population*

Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan är kontraindicerat för den pediatrika populationen (under 18 år) (se avsnitt 4.3).

#### Administreringsätt

För oral användning.

Patienterna ska instrueras att svälja kapslarna hela ungefär 30 minuter efter samma måltid varje dag. Kapslarna får inte tuggas eller öppnas. Kontakt med innehållet i dutasteridkapslarna inuti den hårda kapseln kan leda till slemhinneirritation i munhåla och svalg.

### **4.3 Kontraindikationer**

Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan är kontraindicerat för:

- kvinnor, barn och ungdomar (se avsnitt 4.6)
- patienter som är överkänsliga mot de aktiva substanserna, andra 5- $\alpha$ -reduktashämmare, soja, jordnötter eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- patienter med ortostatisk hypotoni i anamnesen
- patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Kombinationsbehandling ska ordinerars först efter noggrann nytta-riskbedömning på grund av den potentiellt ökade risken för biverkningar (bland annat hjärtsvikt), och efter övervägande av alternativa behandlingar, inklusive monoterapi.

#### *Prostatacancer och höggradiga tumörer*

REDUCE-studien, en 4-årig randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie, undersökte effekten av 0,5 mg dutasterid dagligen på patienter med hög risk för prostatacancer (inklusive män mellan 50 och 75 år med PSA-nivåer på 2,5-10 ng/ml och en negativ prostatibiopsi 6 månader före inskrivning i studien) jämfört med placebo. Resultaten av studien visade en högre incidens av prostatacancer med Gleason score 8-10 hos män som behandlas med dutasterid (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/Tamsulosinhydrochloride Mylan ska därför undersökas regelbundet avseende prostatacancer (se avsnitt 5.1).

#### *Prostata-specifikt antigen (PSA)*

Koncentrationen av prostataspecifikt antigen (PSA) i serum är en viktig komponent vid påvisande av prostatacancer. Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan leder till en sänkning av genomsnittligt serum-PSA med cirka 50 % efter 6 månaders behandling.

Patienter som behandlas med Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan ska få ett nytt baslinjevärde för PSA fastställt efter 6 månaders behandling med Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan. Därefter rekommenderas regelbundna kontroller av PSA-värdena. Varje bekräftad ökning från den lägsta PSA-nivån medan behandling med Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan pågår kan signalera prostatacancer eller dålig följsamhet till behandlingen med Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan och ska noggrant utredas, även om värdena fortfarande ligger inom normalintervallet för män som inte tar 5-alfa-reduktashämmare (se avsnitt 5.1). Vid tolkningen av ett PSA-värde för en patient som tar dutasterid ska detta jämföras med tidigare PSA-värden.

Behandling med Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan påverkar inte användningen av PSA som ett hjälpmedel för att ställa diagnosen prostatacancer när ett nytt baslinjevärde har fastställts.

Efter behandlingsutsättning återgår totala serum-PSA-nivåer till baslinjevärdet inom 6 månader. Förhållandet mellan fritt och totalt PSA förblir konstant även när patienten tar Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan. Om läkaren väljer att använda procentandelen fritt PSA för att påvisa prostatacancer hos män som behandlas med Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan behöver värdet sannolikt inte justeras.

Rektalpalpation och andra undersökningar för att utesluta prostatacancer eller andra tillstånd som kan ge samma symptom som BPH måste utföras på patienterna innan Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan sätts in och därefter med jämna mellanrum.

#### *Kardiovaskulära biverkningar*

I två 4-åriga kliniska studier var incidensen av hjärtsvikt (en samlad beteckning för rapporterade händelser, främst hjärtsvikt och kongestiv hjärtsvikt) marginellt högre hos försökspersoner som tog en kombination av dutasterid och en alfa<sub>1</sub>-adrenoceptorantagonist, främst tamsulosin, än hos de försökspersoner som inte tog denna kombination. I dessa prövningar var dock incidensen av hjärtsvikt lägre i alla grupper som fick aktiv behandling jämfört med i placebogruppen, och andra data om dutasterid och alfa<sub>1</sub>-adrenoceptorantagonister stöder inte en slutsats om ökad kardiovaskulär risk (se avsnitt 5.1).

#### *Bröstneoplasi*

Sällsynta rapporter om bröstcancer hos män som tar dutasterid i kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning har förekommit. Epidemiologiska studier visade dock inte på någon ökad risk för bröstcancer hos män vid användning av 5-alfa-reduktashämmare (se avsnitt 5.1). Läkare ska uppmana patienter att snabbt rapportera alla förändringar i bröstvävnaden såsom knölar i bröstet eller utsöndring från bröstvårtan.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Behandling av patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <10 ml/minut) ska ske med försiktighet eftersom denna patientgrupp inte har studerats.

#### *Hypotoni*

Ortostatisk: Liksom vid användning av andra alfa<sub>1</sub>-adrenoceptorantagonister kan blodtrycksfall förekomma under behandling med tamsulosin och som ett resultat av detta i sällsynta fall även svimning. Patienter som påbörjar behandling med Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan ska uppmanas att sätta eller lägga sig ner vid första tecken på ortostatisk hypotoni (yrsel, svaghet) tills symptomen har försvunnit.

För att minimera risken för postural hypotoni ska patienten vara hemodynamiskt stabil på en alfa<sub>1</sub>-adrenoceptorantagonist innan behandling med PDE5-hämmare sätts in.

Symptomatisk: Försiktighet rekommenderas när alfa-adrenerga blockerare, bland annat tamsulosin, administreras samtidigt med PDE5-hämmare (t.ex. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Alfa<sub>1</sub>-adrenoceptorantagonister och PDE5-hämmare är vasodilatatorer som kan sänka blodtrycket. Samtidig användning av dessa två läkemedelklasser kan potentiellt ge symptomatisk hypotoni (se avsnitt 4.5).

#### *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*

IFIS (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, en variant av liten pupill-syndromet) har observerats under kataraktoperation hos några patienter som behandlas eller har behandlats med tamsulosin. IFIS kan medföra en högre risk för ögonkomplikationer under och efter operationen. Insättning av behandling med Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan rekommenderas därför inte till patienter med planerad kataraktoperation.

Vid den preoperativa bedömningen ska ögonkirurgen och dennes team kontrollera om patienter med planerad kataraktoperation behandlas eller har behandlats med Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan, för att säkerställa att lämpliga åtgärder har vidtagits i händelse av IFIS under operationen.

Utsättning av tamsulosin 1-2 veckor före kataraktoperation anses allmänt vara en bra åtgärd men nyttan med och varaktigheten för behandlingsuppehållet före kataraktoperationen har ännu inte fastställts.

#### *Läckande kapslar*

Dutasterid absorberas genom huden, varför kvinnor, barn och ungdomar inte får komma i kontakt med läckande kapslar (se avsnitt 4.6). Vid kontakt med läckande kapslar ska huden omedelbart tvättas med tvål och vatten.

#### *Hämning av CYP3A4 och CYP2D6*

Samtidig administrering av tamsulosinhydroklorid och starka CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol) eller, i mindre utsträckning, starka CYP2D6-hämmare (t.ex. paroxetin), kan öka exponeringen för tamsulosin (se avsnitt 4.5). Tamsulosinhydroklorid rekommenderas därför inte till patienter som tar en stark CYP3A4-hämmare och ska användas med försiktighet till patienter som tar en måttlig CYP3A4-hämmare, en stark eller måttlig CYP2D6-hämmare, en kombination av både CYP3A4- och CYP2D6-hämmare, eller till patienter som är långsamma metaboliserare av CYP2D6.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Användning av dutasterid/tamsulosin har inte studerats hos patienter med leversjukdom. Försiktighet ska iakttas vid administrering av Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

#### *Natrium*

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

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga studier av läkemedelsinteraktioner har utförts med dutasterid/tamsulosin. Nedan återges den information som finns tillgänglig om de enskilda komponenterna.

#### *Dutasterid*



Information om lägre PSA-värden under behandling med dutasterid och vägledning om påvisande av prostatacancer finns i avsnitt 4.4.

#### *Andra läkemedels inverkan på dutasterids farmakokinetik*

Dutasterid elimineras huvudsakligen via metabolism. *In vitro*-studier visar att denna metabolism katalyseras av CYP3A4 och CYP3A5. Inga formella interaktionsstudier har utförts med potenta CYP3A4-hämmare. Dock har en farmakokinetisk studie visat att serumkoncentrationen av dutasterid i genomsnitt var 1,6 till 1,8 gånger högre hos ett fåtal patienter som samtidigt behandlades med verapamil respektive diltiazem (måttliga hämmare av CYP3A4 och hämmare av P-glykoprotein) än hos andra patienter.

Serumkoncentrationerna kan öka vid långtidsbehandling med en kombination av dutasterid och läkemedel som är potenta hämmare av CYP3A4 (t.ex. ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol eller ketokonazol, administrerat oralt). Någon ytterligare hämning av 5-alfa-reduktas när dutasteridexponeringen ökar är inte sannolik. Vid biverkningar kan emellertid dosering med dutasterid med längre intervall övervägas. Vid enzymhämmning kan den långa halveringstiden eventuellt bli ytterligare förlängd och det kan ta mer än 6 månader med samtidig behandling innan ett nytt steady state uppnås.

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

#### *Dutasterids inverkan på andra läkemedels farmakokinetik*

I en liten 2-veckorsstudie (n = 24) på friska män hade dutasterid (0,5 mg dagligen) ingen effekt på farmakokinetiken hos tamsulosin eller terazosin. I denna studie sågs inte heller några tecken på farmakodynamiska interaktioner.

Dutasterid har ingen effekt på farmakokinetiken hos warfarin eller digoxin. Detta visar att dutasterid inte hämmar eller inducerar CYP2C9 eller transportproteinet P-glykoprotein. Interaktionsstudier *in vitro* visar att dutasterid inte hämmar enzymerna CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP3A4.

#### *Tamsulosin*

Samtidig administrering av tamsulosinhydroklorid och läkemedel som kan sänka blodtrycket, såsom anestetika, PDE5-hämmare och andra alfa<sub>1</sub>-adrenoceptorantagonister, kan leda till förstärkt blodtryckssänkande effekt. Dutasterid-tamsulosin ska inte användas i kombination med alfa<sub>1</sub>-adrenoceptorantagonister.

Samtidig administrering av tamsulosinhydroklorid och ketokonazol (en stark CYP3A4-hämmare) resulterade i en ökning av C<sub>max</sub> och AUC för tamsulosinhydroklorid med en faktor på 2,2 respektive 2,8. Samtidig administrering av tamsulosinhydroklorid och paroxetin (en stark CYP2D6-hämmare) resulterade i en ökning av C<sub>max</sub> och AUC för tamsulosinhydroklorid med en faktor på 1,3 respektive 1,6. En liknande ökning av exponeringen förväntas hos långsamma CYP2D6-metaboliserare jämfört med snabba metaboliserare, vid administrering samtidigt med en stark CYP3A4-hämmare. Effekten av att administrera både CYP3A4- och CYP2D6-hämmare tillsammans med tamsulosinhydroklorid har inte utvärderats kliniskt, men det finns en risk för signifikant ökning av exponeringen för tamsulosin (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av tamsulosinhydroklorid (0,4 mg) och cimetidin (400 mg var 6:e timme i 6 dagar) resulterade i en minskning av clearance (26 %) och en ökning av AUC (44 %) för tamsulosinhydroklorid. Försiktighet ska iaktas när dutasterid-tamsulosin används i kombination med cimetidin.

Någon konklusiv studie av läkemedelsinteraktioner mellan tamsulosinhydroklorid och warfarin har inte utförts. Resultaten från begränsade *in vitro*- och *in vivo*-studier är inte entydiga. Diklofenak och warfarin kan dock möjligen öka tamsulosins elimineringshastighet. Försiktighet ska iaktas vid samtidig administrering av warfarin och tamsulosinhydroklorid.

Inga interaktioner har observerats när tamsulosinhydroklorid har givits samtidigt som atenolol, enalapril, nifedipin eller teofyllin. Samtidig administrering av furosemid leder till lägre plasmanivåer av tamsulosin, men då värdena fortfarande ligger inom normalintervallet krävs ingen dosjustering.

Varken diazepam eller propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptylin, diklofenak, glibenklamid eller simvastatin förändrar den fria fraktionen av tamsulosin i human plasma *in vitro*. Tamsulosin förändrar inte heller den fria fraktionen av diazepam, propranolol, triklormetiazid eller klormadinon.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan är kontraindicerat till kvinnor. Inga studier har utförts för att undersöka effekterna av dutasterid/tamsulosin på graviditet, amning eller fertilitet. Nedan återges den information som finns tillgänglig om de enskilda komponenterna (se avsnitt 5.3).

##### Graviditet

Liksom andra 5-alfa-reduktashämmare hämmare dutasterid omvandlingen av testosteron till dihydrotestosteron och kan om det ges till en gravid kvinna som bär på ett foster av manligt kön hämma utvecklingen av fostrets yttre könsorgan (se avsnitt 4.4). Små mängder dutasterid har återfunnits i sädesvätskan hos män som får dutasterid. Man vet inte om ett foster av manligt kön påverkas negativt av att modern exponeras för sädesvätska från en patient som behandlas med dutasterid (risken är störst under de första 16 graviditetsveckorna).

Som för alla 5-alfa-reduktashämmare rekommenderas användning av kondom för att skydda patientens partner från att exponeras för sädesvätskan om partnern är eller skulle kunna vara gravid.

Vid administrering av tamsulosinhydroklorid till dräktiga råttor och kaniner sågs inga tecken på fosterskador.

Information om prekliniska data finns i avsnitt 5.3.

##### Amning

Det är okänt om dutasterid eller tamsulosin utsöndras i bröstmjolk.

##### Fertilitet

Det har förekommit rapporter om att dutasterid påverkar sädesvätskan (minskat antal spermier, mindre vätskevolym och minskad spermierörlighet) hos friska män (se avsnitt 5.1). En risk för nedsatt manlig fertilitet kan inte uteslutas.

Tamsulosinhydroklorids effekter på spermieantal och -funktion har inte utvärderats.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts på dutasterids eller tamsulosins inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna ska dock informeras om att symptom som ortostatisk hypotoni och yrsel kan förekomma under behandlingen med Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan.

#### **4.8 Biverkningar**

De data som redovisas här avser samtidig administrering av dutasterid och tamsulosin och har hämtats från den 4-åriga analysen av CombAT-studien (Combination of Avodart and Tamsulosin), där man jämförde 0,5 mg dutasterid och 0,4 mg tamsulosin en gång dagligen i 4 år som kombinationsbehandling och som monoterapi. Bioekvivalens mellan dutasterid/tamsulosin och samtidigt administrerat dutasterid och tamsulosin har påvisats (se avsnitt 5.2). Information om biverkningsprofilen för de enskilda komponenterna (dutasterid och tamsulosin) lämnas också. Observera att inte alla biverkningar som rapporterats för de enskilda komponenterna anges för dutasterid/tamsulosin utan dessa inkluderas som information till förskrivaren.

Data från den 4 år långa CombAT-studien visade att incidensen av biverkningar som prövaren bedömde som läkemedelsrelaterade under första, andra, tredje och fjärde behandlingsåret var 22 %, 6 %, 4 % och 2 % för dutasterid + tamsulosin administrerat samtidigt. För dutasterid som monoterapi var motsvarande siffror 15 %, 6 %, 3 % och 2 % och för tamsulosin som monoterapi var siffrorna 13 %, 5 %, 2 % och 2 %. Den högre biverkningsincidensen i gruppen med kombinationsbehandling under det första behandlingsåret berodde på en högre incidens av reproduktionsstörningar, främst ejakulationsproblem, i denna grupp.

Biverkningar som av prövaren bedömdes som läkemedelsrelaterade och har rapporterats med en incidens som motsvarar eller är högre än 1 % under det första behandlingsåret i CombAT-studien, i kliniska studier av monoterapi för BPH och i REDUCE-studien, redovisas i nedanstående tabell. De biverkningar av tamsulosin som redovisas nedan baseras dessutom på offentligt tillgänglig information. Biverkningsfrekvensen kan öka vid användning av kombinationsbehandling.

Biverkningsfrekvensen i kliniska prövningar:

Vanliga:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ , Mindre vanliga:  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ , Sällsynta:  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ , Mycket sällsynta;  $< 1/10\ 000$ . Inom varje organsystemgrupp redovisas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Biverkning	Dutasterid + tamsulosin <sup>a</sup>	Dutasterid	Tamsulosin <sup>c</sup>
Centrala och perifera nervsystemet	Svimning	-	-	Sällsynt
	Yrsel	Vanlig	-	Vanlig
	Huvudvärk	-	-	Mindre vanlig
Hjärtat	Hjärtsvikt (sammanslagen term <sup>1</sup> )	Mindre vanlig	Mindre vanlig <sup>d</sup>	-
	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 och bröstkörtel	Priapism	-	-	Mycket sällsynt
	Impotens <sup>3</sup>	Vanlig	Vanlig <sup>b</sup>	-
	Förändrad (minskad) libido <sup>3</sup>	Vanlig	Vanlig <sup>b</sup>	-
	Ejakulationsstörningar <sup>3^</sup>	Vanlig	Vanlig <sup>b</sup>	Vanlig
	Bröstsjukdomar <sup>2</sup>	Vanlig	Vanlig <sup>b</sup>	-
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Asteni	-	-	Mindre vanlig

<sup>a</sup>. Dutasterid + tamsulosin: från CombAT-studien – frekvensen av dessa biverkningar minskar med behandlingstiden, från år 1 till år 4

<sup>b</sup>. Dutasterid: från kliniska studier av BPH-monoterapi.

<sup>c</sup>. Tamsulosin: från ”EU Core Safety Profile” för tamsulosin.

<sup>d</sup>. REDUCE-studien (se avsnitt 5.1).

<sup>1</sup>. Den samlade termen hjärtsvikt omfattar kongestiv hjärtsvikt, hjärtsvikt, vänsterkammarsvikt, akut hjärtsvikt, kardiogen chock, akut vänstersidig hjärtsvikt, högerkammarsvikt, akut högresidig hjärtsvikt, kammarsvikt, kardiopulmonell insufficiens, kongestiv kardiomyopati.

<sup>2</sup>. Inkluderar ömma bröst och bröstförstoring.

<sup>3</sup>. Dessa sexuella biverkningar associeras med behandling med dutasterid (som monoterapi och i kombination med tamsulosin). Dessa biverkningar kan kvarstå efter utsättning av behandlingen. Dutasterids roll vad gäller kvarstående biverkningar är inte känd.

<sup>^</sup>. Inkluderar minskad mängd sädesvätska.

## ÖVRIGA DATA

REDUCE-studien visade på 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 dutasterids reducerande verkan på prostatavolymen, eller studierelaterade faktorer, påverkade resultaten av denna studie har inte klarlagts.

Följande har rapporterats i kliniska prövningar och användning efter godkännandet för försäljning; bröstcancer hos män (se avsnitt 4.4).

Data efter godkännande för försäljning

Biverkningar rapporterade efter godkännandet för försäljning härrör från spontanrapportering. Den faktiska incidensen är därför inte känd.

### *Dutasterid*

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Allergiska reaktioner såsom hudutslag, klåda, urtikaria, lokaliserat ödem och angioödem.

Psykiska störningar

Ingen känd frekvens: Depression.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Alopeci (främst minskad kroppsbehåring), hypertrikos.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Ingen känd frekvens: Testikelsmärtor och -svullnad.

### *Tamsulosin*

Under övervakning efter godkännandet för försäljning har rapporter om IFIS (Intraoperative Floppy Iris Syndrome), en variant av liten pupill-syndromet, under kataraktoperation, satts i samband med behandling med alfa<sub>1</sub>-adrenoceptorantagonister, bland annat tamsulosin (se avsnitt 4.4).

Dessutom har förmaksflimmer, arytm, takykardi, dyspné, epistaxis, dimsyn, synstörningar, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, ejakulationsproblem, retrograd ejakulation, ejakulationssvikt samt muntorrhet rapporterats vid användning av tamsulosin. Frekvensen av dessa händelser och tamsulosins eventuella roll kan inte fastställas med säkerhet.

### 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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Inga data om överdosering av dutasterid/tamsulosin finns tillgängliga. Nedan återges den information som finns om de enskilda komponenterna.

### *Dutasterid*

I studier med frivilliga försökspersoner har dutasterid givits i engångsdoser på upp till 40 mg/dag (80 gånger den terapeutiska dosen) i 7 dagar utan väsentliga säkerhetsproblem. I kliniska studier har deltagarna fått 5 mg dagligen i 6 månader utan att några andra biverkningar förekommit förutom de som ses vid terapeutiska doser på 0,5 mg. Det finns ingen specifik antidot mot dutasterid. Vid misstänkt överdosering ska därför lämplig symptomatisk och stödjande behandling ges.

### *Tamsulosin*

Akut överdosering med 5 mg tamsulosinhydroklorid har rapporterats. Akut hypotoni (systoliskt blodtryck 70 mmHg), kräkningar och diarré observerades, vilka behandlades med vätskeersättning och patienten kunde skrivas ut samma dag. Vid akut hypotoni efter överdosering ska kardiovaskulär stödjande behandling ges. Blodtryck och hjärtfrekvens kan fås att återgå till det normala genom att patienten får ligga ner. Om detta inte hjälper kan volymersättningsmedel användas och vid behov vasopressorer. Njurfunktionen ska övervakas och allmänna stödjande åtgärder sättas in. Dialys har sannolikt ingen effekt eftersom tamsulosin i hög grad är bundet till plasmaproteiner.

Åtgärder för att förhindra upptaget kan vidtas, t.ex. kan kräkning framkallas. Om patienten fått i sig stora mängder kan magsköljning vara relevant och aktivt kol och ett osmotiskt laxermedel ges, t.ex. natriumsulfat.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: urologiska medel, alfa-adrenoreceptorantagonister, ATC-kod: G04CA52

Dutasterid-tamsulosin är en kombination av två läkemedel: en dubbel 5- $\alpha$ -reduktashämmare (5-ARI), och tamsulosinhydroklorid, en antagonist vid  $\alpha_{1a}$ - och  $\alpha_{1d}$ -adrenoreceptorer. Dessa läkemedel har kompletterande verkningsmekanismer som snabbt förbättrar symptomen och urinflödet och minskar risken för akut urinretention och behovet av BPH-relaterad operation.

Dutasterid hämmar både typ 1- och typ 2-isoenzymerna av 5-alfa-reduktas, vilka svarar för omvandlingen av testosteron till dihydrotestosteron (DHT). DHT är det androgen som främst ansvarar för prostatatillväxt och utveckling av BPH. Tamsulosin hämmar de  $\alpha_{1a}$ - och  $\alpha_{1d}$ -adrenerga receptorema i prostatans glatta muskulatur och i blåshalsen. Cirka 75 % av  $\alpha_1$ -receptorerna i prostatan är av  $\alpha_{1a}$ -typ.

#### *Samtidig administrering av dutasterid och tamsulosin*

Följande uppgifter återger den information som finns om samtidig administrering av dutasterid och tamsulosin.

Dutasterid 0,5 mg/dag (n=1 623), tamsulosin 0,4 mg/dag (n=1 611) eller en kombination av dutasterid 0,5 mg och tamsulosin 0,4 mg (n=1 610) utvärderades hos manliga försökspersoner med måttliga till svåra symptom på BPH vars prostata var  $\geq 30$  ml och PSA-värde låg inom intervallet 1,5-10 ng/ml, i en 4-årig multinationell, randomiserad, dubbelblindad multicenterstudie med parallella grupper. Cirka 53 % av försökspersonerna hade tidigare fått 5-alfa-reduktashämmare eller alfa<sub>1</sub>-adrenoceptorantagonister. Primärt effektmått under de första 2 behandlingsåren var förändring av International Prostate Symptom Score (IPSS), ett skattningsinstrument med 8 punkter baserat på AUA-SI med en kompletterande fråga om livskvalitet. Sekundära effektmått efter 2 år var maximalt urinflöde ( $Q_{max}$ ) och prostatavolym. IPSS för kombinationsbehandlingen var signifikant från månad 3 jämfört med dutasterid och från månad 9 jämfört med tamsulosin.  $Q_{max}$  för kombinationsbehandlingen var signifikant från månad 6 jämfört med både dutasterid och tamsulosin.

Kombinationen av dutasterid och tamsulosin ger en större symptomförbättring än någon av komponenterna var för sig. Efter 2 års behandling uppvisade kombinationsbehandlingen en statistiskt signifikant justerad genomsnittlig förbättring av symptompoängen med -6,2 enheter från baslinjen.

Justerad genomsnittlig förbättring av urinflödets hastighet från baslinjen var 2,4 ml/s för kombinationsbehandling, 1,9 ml/s för dutasterid och 0,9 ml/s för tamsulosin. Den justerade, genomsnittliga förbättringen av BPH Impact Index (BII) från baslinjen var -2,1 enheter för kombinationsbehandling, -1,7 enheter för dutasterid och -1,5 enheter för tamsulosin. Förbättringar av flödes hastighet och BII var statistiskt signifikanta för kombinationsbehandlingen jämfört med båda monoterapierna.

Minskning av total prostatavolym och övergångszonvolym efter 2 års behandling var statistiskt signifikant för kombinationsbehandlingen jämfört med enbart tamsulosinbehandling.

Det primära effektmåttet efter 4 års behandling var tid till första fallet av akut urinretention (AUR) eller BPH. Efter 4 års kombinationsbehandling var risken för AUR eller BPH-relaterad operation lägre med statistisk signifikans (65,8 % lägre risk,  $p < 0,001$  [95 % konfidensintervall 54,7 % till 74,1 %]) jämfört med tamsulosin givet som monoterapi. Incidensen av AUR eller BPH-relaterad operation efter

4 år var 4,2 % för kombinationsbehandling och 11,9 % för tamsulosin ( $p < 0,001$ ). Jämfört med dutasterid som monoterapi minskade kombinationsbehandling risken för AUR eller BPH-relaterad operation med 19,6 % ( $p = 0,18$  [95 % KI -10,9 % till 41,7 %]). Incidensen av AUR eller BPH-relaterad operation efter 4 år var 5,2 % för dutasterid.

De sekundära effektmått efter 4 års behandling var tid till klinisk progression (definierat som ett sammansatt mått på försämring av IPSS med  $\geq 4$  poäng, BPH-relaterad AUR, inkontinens, urinvägsinfektion (UVI) och njursvikt), förändring av International Prostate Symptom Score (IPSS), maximalt urinflöde ( $Q_{max}$ ) samt prostatavolym. IPSS är ett skattningsinstrument med 8 punkter baserat på AUA-SI med en kompletterande fråga om livskvalitet. Resultaten efter 4 års behandling redovisas nedan:

Parameter	Tidpunkt	Kombination	Dutasterid	Tamsulosin
AUR eller BPH-relaterad operation (%)	Incidens månad 48	4,2	5,2	11,9a
Klinisk progression* (%)	Månad 48	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (enheter)	[Baslinjen] Månad 48 (förändring från baslinjen)	[16,6] - 6,3	[16,4] - 5,3b	[16,4] - 3,8a
$Q_{max}$ (ml/s)	[Baslinjen] Månad 48 (förändring från baslinjen)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Prostatavolym (ml)	[Baslinjen] Månad 48 (% förändring från baslinjen)	[54,7] - 27,3	[54,6] - 28,0	[55,8] +4,6a
Prostatans övergångszon, volym (ml)#	[Baslinjen] Månad 48 (% förändring från baslinjen)	[27,7] - 17,9	[30,3] - 26,5	[30,5] 18,2a
BPH Impact Index (BII) (enheter)	[Baslinjen] Månad 48 (förändring från baslinjen)	[5,3] - 2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
IPSS fråga 8 (BPH-relaterat hälsostatus) (enheter)	[Baslinjen] Månad 48 (förändring från baslinjen)	[3,6] - 1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Baslinjevärdena är medelvärden och förändring från baslinjen är justerade medelförändringar.

\* Klinisk progression definierades som ett sammansatt mått på: försämring av IPSS med  $\geq 4$  poäng, BPH-relaterad AUR, inkontinens, urinvägsinfektion (UVI) och njursvikt.

# Mätt vid utvalda provningsställen (13 % av de randomiserade patienterna).

a. Kombinationsbehandlingen uppnådde signifikans ( $p < 0,001$ ) jämfört med tamsulosin månad 48

b. Kombinationsbehandlingen uppnådde signifikans ( $p < 0,001$ ) jämfört med dutasterid månad 48

### Dutasterid

I tre 2-åriga, multinationella, placebokontrollerade, dubbelblinda multicenterstudier utvärderades den primära effekten av dutasterid 0,5 mg/dag och placebo hos 4 325 män med måttliga till svåra symptom på BPH och med prostatavolym på  $\geq 30$  ml och PSA-värden på 1,5-10 ng/ml. Studierna fortsatt med en öppen förlängningsfas till totalt 4 år, då samtliga patienter som var kvar i studien fick dutasterid med samma 0,5 mg-dos. 37 % av de patienter som initialt randomiserades till placebo och 40 % av dem som fick dutasterid var kvar i studien efter 4 år. Majoriteten (71 %) av de 2 340 patienterna i de öppna förlängningsstudierna genomförde den öppna 2-åriga förlängningsbehandlingen.

De viktigaste kliniska effektparametrarna var American Urological Association Symptom Index (AUA-SI), maximalt urinflöde ( $Q_{max}$ ) och incidensen av akut urinretention (AUR) och BPH-relaterad operation.

AUA SI är ett frågeformulär med sju frågor om BPH-relaterade symptom som kan ge högst 35 poäng. Vid baslinjen var medelpoängen cirka 17. Efter 6 månaders, 1 års och 2 års behandling hade placebogruppens värden förbättrats med i genomsnitt 2,5, 2,5 och 2,3 poäng medan gruppen som fick dutasterid förbättrats med 3,2, 3,8 och 4,5 poäng. Skillnaden mellan grupperna var statistiskt signifikant. Förbättringen av AUA-SI under de första 2 åren med dubbelblind behandling kvarstod under de följande 2 åren i de öppna förlängningsstudierna.

#### $Q_{\max}$ (maximalt urinflöde)

Det genomsnittliga baslinjevärdet i studierna för  $Q_{\max}$  var cirka 10 ml/s ( normalt  $Q_{\max} < 15$  ml/s). Efter 1 respektive 2 års behandling hade flödet i placebogruppen förbättrats med 0,8 respektive 0,9 ml/s jämfört med 1,7 och 2,0 ml/s i dutasterid-gruppen. Skillnaden mellan de två grupperna var statistiskt signifikant från månad 1 till månad 24. Ökningen av maximalt urinflöde som sågs under de första 2 åren med dubbelblind behandling kvarstod under de följande 2 åren i de öppna förlängningsstudierna.

#### Akut urinretention och operation

Efter 2 års behandling var incidensen av AUR 4,2 % i placebogruppen och 1,8 % i dutasterid-gruppen (57 % riskreduktion). Skillnaden är statistiskt signifikant och innebär att 42 patienter (95 % KI 30-73) måste behandlas i 2 år för att ett fall av AUR ska undvikas.

Incidensen av BPH-relaterad operation efter 2 år var 4,1 % i placebogruppen och 2,2 % i dutasterid-gruppen (48 % riskreduktion). Skillnaden är statistisk signifikant och innebär att 51 patienter (95 % KI 33-109) måste behandlas i 2 år för att en operation ska undvikas.

#### Hårväxt

Dutasterids effekt på hårväxten studerades inte formellt under fas III-programmet men 5-alfa-reduktashämmare kan minska håravfall och stimulera hårtillväxt hos personer med manlig typ av håravfall orsakat av lägre nivå av manliga könshormoner (androgen alopeci).

#### Sköldkörtelfunktion

Sköldkörtelfunktionen utvärderades i en 1-årsstudie på friska män. Fritt tyroxin var stabilt under behandling med dutasterid men TSH-nivåerna var något förhöjda (0,4  $\mu$ IE/ml) jämfört med placebo i slutet av den ettåriga behandlingen. TSH-värdena varierade men medianvärdena för TSH (1,4-1,9  $\mu$ IE/ml) låg kvar inom normalintervallet (0,5-5/6  $\mu$ IE/ml). Fritt tyroxin låg stabilt inom normalintervallet och var likartat för både placebo- och dutasteridbehandling, varför ändringarna i TSH inte ansågs vara kliniskt signifikanta. Man har inte funnit några tecken i någon klinisk studie på att dutasterid har en negativ effekt på sköldkörtelfunktionen.

#### Bröstneoplasier

I de 2-åriga kliniska prövningarna som omfattade 3 374 patientårs exponering för dutasterid, och vid tiden för registrering i den 2-åriga öppna förlängningsstudien, rapporterades två fall av manlig bröstcancer hos dutasteridbehandlade patienter och ett fall hos en patient som fick placebo. Under de 4-åriga kliniska prövningarna CombAT och REDUCE, som motsvarade 17 489 patientårs exponering för dutasterid och 5 027 patientårs exponering för kombinationen av dutasterid och tamsulosin, rapporterades inga fall av bröstcancer i någon av behandlingsgrupperna.

Två epidemiologiska fallkontrollstudier, en av dem utförd med en amerikansk vårddatabas (n=339 bröstcancerfall och n=6 780 kontroller) och den andra med en brittisk (n=398 bröstcancerfall och n=3 930 kontroller) vårddatabas, visade ingen ökad risk för manlig bröstcancer vid användning av 5-ARI (se avsnitt 4.4).



Resultaten från den första studien kunde inte fastslå något positivt samband med manlig bröstcancer (relativ risk vid  $\geq 1$  års användning före bröstcancerdiagnos jämfört med vid  $< 1$  års användning: 0,70; 95 % KI 0,34; 1,45). I den andra studien var beräknad oddskvot för bröstcancer i samband med användning av 5-ARI jämfört med oddskvoten utan användning 1,08; 95 % KI 0,62; 1,87).

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

#### Effekter på manlig fertilitet

Effekterna av dutasterid 0,5 mg/dag på sädesvätskans egenskaper utvärderades hos friska frivilliga män i åldern 18 till 52 år (n=27 för dutasterid, n=23 för placebo) under 52 veckors behandling och 24 veckors uppföljning efter behandlingen. Efter 52 veckor var den genomsnittliga minskningen från baslinjen av antalet spermier, volym sädesvätska och spermierörlighet 23 %, 26 % respektive 18 % i dutasteridgruppen, justerat för ändringar från baslinjen i placebogruppen. Spermiekoncentration och morfologi påverkades inte. Efter 24 veckors uppföljning var den genomsnittliga förändringen av totalt antal spermier fortfarande 23 % lägre än vid baslinjen. Genomsnittsvärdena för samtliga parametrar låg kvar inom normalintervallen vid alla tidpunkter och uppnådde inte de fördefinierade kriterierna för en kliniskt signifikant förändring (30 %), men två personer i dutasteridgruppen hade vecka 52 en minskning av antalet spermier från baslinjen som översteg 90 %, med partiell återhämtning vid uppföljningen vecka 24. Risken för försämrad fertilitet hos män kan inte uteslutas.

#### Kardiovaskulära biverkningar

I en 4-årig BPH-studie av dutasterid i kombination med tamsulosin hos 4 844 män (CombAT-studien) var incidensen av den sammansatta biverkningstermen hjärtsvikt högre i kombinationsgruppen (14/1 610, 0,9 %) än i någon av monoterapigrupperna: dutasterid (4/1 623, 0,2 %) och tamsulosin (10/1 611, 0,6 %).

I en annan 4-årig studie på 8 231 män i åldern 50 till 75 år med tidigare negativ biopsi för prostatacancer och ett baslinje-PSA på mellan 2,5 ng/ml och 10,0 ng/ml för män i åldern 50-60 år; eller mellan 3 ng/ml och 10,0 ng/ml för män över 60 år (REDUCE-studien), var incidensen av den sammansatta biverkningstermen hjärtsvikt högre hos personer som tog 0,5 mg dutasterid en gång dagligen (30/4 105, 0,7 %) än hos dem som tog placebo (16/4 126, 0,4 %). En post-hoc-analys av denna studie visade högre incidens för den sammansatta biverkningstermen hjärtsvikt hos försökspersoner som tog dutasterid och en alfa<sub>1</sub>-adrenoceptorantagonist samtidigt (12/1 152, 1,0 %), än hos försökspersoner som tog dutasterid och ingen alfa<sub>1</sub>-adrenoceptorantagonist (18/2 953, 0,6 %), placebo och en alfa<sub>1</sub>-adrenoceptorantagonist (1/1 399, <0,1 %) eller placebo och ingen alfa<sub>1</sub>-adrenoceptorantagonist (15/2 727, 0,6 %).

I en metaanalys av 12 randomiserade, placebo- eller komparator-kontrollerade kliniska studier (n=18 802) som utvärderade risken för kardiovaskulära biverkningar vid användning av dutasterid (i jämförelse med kontroller), fann man ingen konsekvent statistiskt signifikant ökning av risken för hjärtsvikt (RR 1,05; 95 % KI 0,71; 1,57), akut hjärtinfarkt (RR 1,00; 95 % KI 0,77; 1,30) eller stroke (RR 1,20; 95 % KI 0,88; 1,64).

#### Prostatacancer och höggradiga tumörer

I en 4-årig jämförande studie av placebo och dutasterid hos 8 231 män i åldern 50-75 år (REDUCE-studien) med tidigare negativ biopsi för prostatacancer och ett baslinje-PSA på mellan 2,5 ng/ml och 10,0 ng/ml för män i åldern 50-60 år, eller mellan 3 ng/ml och 10,0 ng/ml för män över 60 år, fanns data från prostatabiopsi (förbestämt i protokollet) för 6 706 försökspersoner tillgängliga för analys och bestämning av Gleason score. I studien diagnostiserades 1 517 patienter med prostatacancer. De flesta fallen av prostatacancer som detekterades med biopsi i båda behandlingsgrupperna diagnostiserades som låggradiga (Gleason score 5-6, 70 %).

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

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

I en 4-årig BHP studie (CombAT) där inga biopsier krävdes enligt studieprotokollet och alla diagnoser på prostatacancer byggde på biopsier tagna på förekommen anledning, var frekvensen cancerfall med Gleason score 8-10 (n=8, 0,5 %) för dutasterid, (n=11, 0,7 %) för tamsulosin samt (n=5, 0,3 %) för kombinationsbehandling.

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

Sambandet mellan dutasterid och höggradig prostatacancer är inte klartlagt.

Effekter på sexuell funktion

Effekterna av en fast doskombination av dutasterid-tamsulosin på den sexuella funktionsförmågan bedömdes i en dubbelblind, placebokontrollerad studie på sexuellt aktiva män med BPH (n=243 för dutasterid/tamsulosin, n=246 för placebo). En statistiskt signifikant (p<0,001) större minskning (försämring) av poängen på Men's Sexual Health Questionnaire (MSHQ) observerades månad 12 i gruppen som fick kombinationsbehandling. Minskningen utgjordes främst av försämringar inom domänerna ejakulationsförmåga och total tillfredsställelse, inte i erektionsdomänerna. Dessa effekter påverkade inte studiedeltagarnas uppfattning om dutasterid/tamsulosin, som bedömdes ge statistiskt signifikant större tillfredsställelse under 12 månader jämfört med placebo (p<0,05). I denna studie inträffade de sexuella biverkningarna under de 12 behandlingsmånaderna och ungefär hälften av dem hade gått tillbaka inom 6 månader efter behandlingen.

Det är känt att kombinationsbehandling med dutasterid-tamsulosin och monoterapi med dutasterid orsakar biverkningar på den sexuella funktionen (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. Det eliminerar obstruktion genom att relaxera den glatta muskulaturen i prostatan och uretra, vilket medför att symptomen vid vattenkastning lindras. Det förbättrar också lagringssymptom där blåsin stabilitet spelar en viktig roll. Dessa effekter på lagrings- och tömningssymptom kvarstår under långtidsbehandling. Behovet av operation eller kateterisering kan skjutas upp avsevärt.

$\alpha$ 1-adrenoreceptorantagonister kan sänka blodtrycket genom att sänka den perifera resistansen. Ingen kliniskt signifikant sänkning av blodtrycket observerades under studier med tamsulosin.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bioekvivalens har demonstrerats mellan dutasterid-tamsulosin och samtidig dosering med separata dutasterid- och tamsulosinkapslar.

Bioekvivalensstudien utfördes med engångsdoser och såväl fastande som icke-fastande.  $C_{max}$  för tamsulosinkomponenten i dutasterid-tamsulosin sjönk med 30 % vid födointag jämfört med vid fasta. Föda hade ingen inverkan på AUC för tamsulosin.

### Absorption

#### Dutasterid

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

#### Tamsulosin

Tamsulosin absorberas från tarmen och dess biotillgänglighet är så gott som fullständig. Både absorptions hastighet och -omfattning för tamsulosin minskas om läkemedlet tas inom 30 minuter efter måltid. Patienten kan underlätta en jämn absorption genom att alltid ta Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Mylan efter samma måltid. Tamsulosins plasmaexponering är dosproportionell.

Efter en engångsdos tamsulosin i icke-fastande tillstånd når plasmakoncentrationen av tamsulosin max-värdet efter cirka 6 timmar. Vid steady state, som uppnås dag 5 vid multipla doser, är  $C_{max}$  för steady state hos patienter cirka 2/3 högre än efter en engångsdos. Denna observation gjordes hos äldre patienter men samma effekt förväntas även gälla för yngre patienter.

### Distribution

#### Dutasterid

Dutasterid har hög distributionsvolym (300 till 500 l) och är höggradigt bundet till plasmaproteiner (>99,5 %). Vid daglig dosering uppnår dutasterid serumkoncentrationer på 65 % av steady state-koncentrationen efter 1 månad och cirka 90 % efter 3 månader.

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 till i genomsnitt 11,5 %.

#### Tamsulosin

Hos människa är tamsulosin till cirka 99 % bundet till plasmaproteiner. Distributionsvolymen är liten (cirka 0,2 l/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 % (i genomsnitt 5,4 %) av den administrerade dosen som oförändrat dutasterid i feces. Återstoden utsöndras i feces som 4 huvudmetaboliter som vardera utgör 39 %, 21 %, 7 % och 7 % läkemedelsrelaterat material och 6 mindre metaboliter (mindre än 5 % vardera). Endast spårmängder av oförändrat dutasterid (mindre än 0,1 % av dosen) påvisas i human urin.

## Tamsulosin

Det föreligger ingen enantiomerisk biotransformation från tamsulosinhydroklorid [R(-) isomer] till S(+) isomer hos människa. Tamsulosinhydroklorid metaboliseras i stor omfattning av cytokrom P450-enzymerna i levern och mindre än 10 % av dosen utsöndras i urinen i oförändrad form. Den farmakokinetiska profilen för metaboliterna hos människa har emellertid inte fastställts. *In vitro*-resultat tyder på att CYP3A4 och CYP2D6 medverkar i metabolismen av tamsulosin, med ett mindre bidrag från andra CYP-isoenzymerna. Hämmning av leverenzymerna som bryter ner läkemedel kan leda till ökad exponering för tamsulosin (se avsnitt 4.4 och 4.5). Metaboliterna av tamsulosinhydroklorid genomgår omfattande konjugering till glukuronider eller sulfat före den renala utsöndringen.

## Eliminering

### Dutasterid

Dutasterids eliminering är dosberoende och processen förefaller kunna beskrivas av två parallella elimineringsvägar; 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 elimineringsvägen och halveringstiden uppgår till ca 3-5 veckor.

### Tamsulosin

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

Efter intravenös eller peroral administrering av en beredning med omedelbar frisättning är elimineringshalveringstiden i plasma mellan 5 och 7 timmar. På grund av att farmakokinetiken styrs av absorptions hastigheten när det gäller tamsulosin kapslar med modifierad frisättning, är den skenbara elimineringshalveringstiden för tamsulosin i icke-fastande tillstånd cirka 10 timmar och vid steady state cirka 13 timmar.

## Äldre

### Dutasterid

Dutasterids farmakokinetik utvärderades hos 36 friska manliga försökspersoner mellan 24 och 87 år efter administrering av en engångsdos om 5 mg dutasterid. Inga signifikanta effekter av åldern sågs på exponeringen för dutasterid men halveringstiden var kortare hos män under 50 år. Inga statistiska skillnader mellan halveringstiderna observerades för åldersgruppen 50-69 år jämfört med gruppen över 70 år.

### Tamsulosin

Jämförelser av studier av den totala exponeringen (AUC) och halveringstiden för tamsulosinhydroklorid visar att den farmakokinetiska dispositionen av tamsulosinhydroklorid kan vara något förlängd hos äldre män jämfört med hos yngre, friska, manliga frivilliga försökspersoner. Intrinsic clearance är oberoende av tamsulosinhydroklorids bindning till orosomukoid (surt alfa-1-glykoprotein) men minskar med åldern, vilket leder till 40 % högre total exponering (AUC) hos personer 55-75 år jämfört med personer 20-32 år.

## Nedsatt njurfunktion

### Dutasterid

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

### Tamsulosin

Farmakokinetiken hos tamsulosinhydroklorid har jämförts hos 6 försökspersoner med lindrig till måttlig ( $30 \leq CL_{cr} < 70$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) eller måttlig till svår ( $10 \leq CL_{cr} < 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) njurfunktions-nedsättning, och 6 friska försökspersoner ( $CL_{cr} > 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>). En förändring av den totala plasmakoncentrationen av tamsulosinhydroklorid observerades som resultat av den förändrade bindningen till orosomukoid (surt alfa-1-glykoprotein), men koncentration av obundet (aktivt) tamsulosinhydroklorid samt intrinsic clearance kvarstod relativt konstant. Nedsatt njurfunktion föranleder därför inte någon justering av doseringen av tamsulosinhydrokloridkapslarna. Patienter med terminal njursjukdom ( $CL_{cr} < 10$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) har dock inte studerats.

### Nedsatt leverfunktion

#### Dutasterid

Effekten på dutasterids farmakokinetik vid nedsatt leverfunktion har inte studerats (se avsnitt 4.3). Eftersom dutasterid främst elimineras 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

Tamsulosinhydroklorids farmakokinetik har jämförts hos 8 försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh grad A och B) och 8 friska försökspersoner. En förändring av den totala plasmakoncentrationen av tamsulosinhydroklorid observerades som resultat av den förändrade bindningen till orosomukoid (surt alfa-1-glykoprotein), men koncentration av obundet (aktivt) tamsulosinhydroklorid förändrades inte signifikant med endast en mindre (32 %) förändring av intrinsic clearance av obundet tamsulosinhydroklorid. Måttligt nedsatt leverfunktion föranleder därför inte någon justering av doseringen av tamsulosinhydroklorid, Tamsulosinhydroklorid har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska studier har inte utförts med dutasterid/tamsulosin. Dutasterid och tamsulosinhydroklorid har var för sig genomgått omfattande studier i toxicitetstester på djur och resultaten överensstämde med de kända farmakologiska effekterna av 5 alfa-reduktashämmare och alfa<sub>1</sub>-adrenoceptorantagonists. Nedan återges den information som finns tillgänglig om de enskilda komponenterna.

### *Dutasterid*

Aktuella studier av allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

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

Liksom för andra 5-alfa-reduktashämmare har feminisering av foster av hankön hos råttor och kanin noterats vid administrering av dutasterid under dräktigheten. Dutasterid har återfunnits i blodet hos honråttor efter parning med dutasteridbehandlade hanar. När dutasterid administrerades till primater under dräktighetsperioden sågs ingen feminisering av foster av hankön vid exponering i blod avsevärt högre än förväntade nivåer via human sädesvätska. Det är osannolikt att manliga foster kommer att påverkas negativt efter överföring av dutasterid via sädesvätska.

### *Tamsulosin*

Studier av allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa förutom sådana som är relaterade till tamsulosins farmakologiska egenskaper.

I karcinogenicitetsstudier på råttor och mus orsakade tamsulosinhydroklorid en ökad incidens av proliferativa förändringar i bröstkörtlarna hos hondjur. Dessa fynd, som sannolikt medieras genom hyperprolaktinemi och endast inträffade vid höga doser, anses inte vara kliniskt relevanta.

Höga doser tamsulosinhydroklorid resulterade i en reversibel försämring av fertiliteten hos hanrättor och ansågs möjligen kunna bero på förändringar i sädesvätskans innehåll eller försvagning av ejakulationen. Tamsulosins effekter på spermieantal och spermiefunktion har inte utvärderats.

Administrering av tamsulosinhydroklorid till dräktiga honrättor och kaniner i doser överstigande terapeutisk dos gav inte några belegg för fosterskador.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Hårt kapselhölje:

- Svart järnoxid (E172)
- Röd järnoxid (E172)
- Titandioxid (E171)
- Gul järnoxid (E172)
- Gelatin

#### Innehåll i den mjuka dutasteridkapseln:

- Propylenglykolmonokaprylat, typ II
- Butylhydroxitoluen (E321)

#### Mjukt kapselhölje:

- Gelatin
- Glycerol
- Titandioxid (E171)
- Triglycerider (medellängkedjiga)
- Lecitin (kan innehålla sojaolja)

#### Tamsulosinpellets:

- Metakrylsyra–etylakrylatkopolymer 1:1 dispersion 30 % (innehåller natriumlaurylsulfat och polysorbat 80)
- Mikrokristallin cellulosa
- Dibutylsebakat
- Polysorbat 80
- Kiseldioxid, kolloidal, hydratiserad
- Kalciumstearat

#### Svart bläck:

- Shellack (E904)
- Svart järnoxid (E172)
- Propylenglykol (E1520)
- Ammoniak, koncentrerad (E527)
- Kaliumhydroxid (E525)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

HDPE-burk med kiselgel som torkmedel i lock av polypropen

7 hårda kapslar i 35 ml-burk

30 hårda kapslar i 100 ml-burk

90 hårda kapslar i 250 ml-burk

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Dutasterid absorberas genom huden varför kontakt med läckande kapslar måste undvikas, Vid kontakt med läckande kapslar ska området 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**

Mylan AB  
Box 23033  
104 35 Stockholm  
Sverige

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

36057

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

30.12.2019