

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Sandoz 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

Kapselit sisältävät lesitiiniä (joka voi sisältää soijaöljyä) ja paraoranssia (E110).

Yksi kapseli sisältää  $\leq 0,1$  mg paraoranssia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Sandoz kovat kapselit ovat pitkänomaisia, noin 24 mm pitkiä kapseleita. Niissä on ruskea runko-osa ja oranssi kansiosa.

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*

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

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

Jos dutasteridia tai tamsulosiinihydrokloridia käytetään yksinään, voidaan harkita siirtymistä suoraan Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Sandoz -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 Sandoz -valmistetta ei saa käyttää vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

### *Pediatriset potilaat*

Dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmän käyttö on vasta-aiheista alle 18 vuoden ikäisille (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 Sandoz -valmistetta ei saa antaa:

- naisille, lapsille eikä nuorille (ks. kohta 4.6).
- potilaille, joilla on yliherkkyys dutasteridille, muille 5-alfareduktaasin estäjille, tamsulosiinille (tamsulosiinin aiheuttama angioedeema mukaan lukien) 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 häirtävaikutusten 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 lumevalmisteeseen (n = 19, 0,6 %). Dutasteridin ja 8–10 Gleason-pisteen eturauhassyöpien välinen yhteys ei ole selvä, joten Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Sandoz -valmistetta käyttäviä miehiä on arvioitava säännöllisesti eturauhassyövän varalta (ks. kohta 5.1).

### *Prostataspesifinen antigeeni (PSA)*

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

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

Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Sandoz -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 Sandoz -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 Sandoz -hoidon aikana. Jos lääkäri päättää käyttää vapaan PSA:n prosentuaalista osuutta apuna eturauhassyövän toteamiseen, sen arvoa ei tarvitse korjata Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Sandoz -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 Sandoz -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 tamsulosiiniin, 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 lisäntyneistä 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 (kreatiniinipuhdistuma 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 Sandoz -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>-adrenoreseptoriantagonistihoidoa ennen PDE5-estäjähoitoa aloittamista.

Symptomaattinen: Alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptoriantagonistien, mukaan lukien tamsulosiini, ja PDE5-estäjien (esim. sildenafili, tadalafil, 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 Sandoz -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 Sandoz -valmistetta, ja huolehdittava asianmukaisista varotoimenpiteistä 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-metabolioijia.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmää ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksasairaus. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa valmistetta potilaille, joilla on lievä tai keskivaikkea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

#### *Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Sandoz sisältää lesitiiniä, paraoranssia ja natriumia*

Tämä lääkevalmiste sisältää lesitiiniä soijaöljystä. Jos olet allerginen maapähkinälle tai soijalle, älä käytä tätä lääkevalmistetta (ks. kohta 4.3).

Tämä lääkevalmiste sisältää väriaine paraoranssia (E110), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

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 pienemisestä 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, itrakonatsolin, ketokonatsolin) yhteiskäyttö voi suurentaa dutasteridin pitoisuutta seerumissa. Dutasteridialtistuksen suureneminen ei todennäköisesti kuitenkaan johda voimakkaampaan 5-alfareduktaasin estoon. Dutasteridin annostiheyden harventamista voidaan kuitenkin harkita, jos haittavaikutuksia ilmaantuu. On huomattava, että entsyymien toiminnan estyessä pitkä puoliintumisaika saattaa pidentyä edelleen ja yhdistelmähoidossa uuden vakaan tilan saavuttaminen voi kestää yli 6 kuukautta.

Kun 12 g 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 kuljetusproteiinin, P-glykoproteiinin, toimintaa. *In vitro* -yhteisvaikutustutkimukset osoittavat, että dutasteridi ei estä CYP1A2-, CYP2D6-, CYP2C9-, CYP2C19- eikä CYP3A4-entsyymien toimintaa.

#### *Tamsulosiini*

Hypotensiiviset vaikutukset saattavat voimistua, jos tamsulosiinihydrokloridia annetaan samanaikaisesti verenpainetta 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 sekä CYP3A4:n että CYP2D6:n estäjän kanssa ei ole arvioitu tehty, mutta altistus tamsulosiinille saattaa suurentua merkitsevästi (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 furosemiidi 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 Sandoz -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.

Vitteitä 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 koneidenkäyttökykyyn**

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

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Tässä esitetyt tiedot perustuvat 4 vuoden kohdalla tehtyyn analyysiin dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmähoidosta CombAT-tutkimuksessa (Combination of Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Sandoz 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 yhdistelmävalmisteen biologinen samanarvoisuus 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 haittatapahtumia ei ole raportoitu dutasteridin ja tamsulosiinin

yhdistelmävalmisteen 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. Haittatapahtumat saattavat yleistyä, kun käytetään yhdistelmähoitoa.

Kliinisissä tutkimuksissa havaittujen haittavaikutusten yleisyys:

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ). Jokaisessa elinjärjestelmän osassa haittavaikutukset esitetään vakavimmasta alkaen.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Dutasteridi + tamsulosiini <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
Ruoansulatuselimistö	ummetus	-	-	melko harvinainen
	ripuli	-	-	melko harvinainen
	pahoinvointi	-	-	melko harvinainen
	oksentelu	-	-	melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudosis	angioedeema	-	-	harvinainen
	Stevens–Johnsonin oireyhtymä	-	-	hyvin harvinainen
	urtikaria	-	-	melko harvinainen
	ihottuma	-	-	melko harvinainen
	kutina	-	-	melko harvinainen
	Sukupuolielimet ja rinnat	priapismi	-	-
	impotenssi <sup>3</sup>	yleinen	yleinen <sup>b</sup>	-
	muuttunut (heikentynyt) libido <sup>3</sup>	yleinen	yleinen <sup>b</sup>	-

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Dutasteridi + tamsulosiini <sup>a</sup>	Dutasteridi	Tamsulosiini <sup>c</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

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.

Psykykkiset häiriöt

Tuntematon: Masennus

Iho ja ihonalainen kudus

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

Sukupuolielimet ja rinnat

Tuntematon: Kivesten kipu ja turvotus

### *Tamsulosiini*

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa raportoitu kaihiheikkauksen 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskus 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 tukihoidon. 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 tukihoidon. Dialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä, sillä tamsulosiini sitoutuu hyvin voimakkaasti plasman proteiineihin.

Jos lääkemäärä on suuri, voidaan antaa aktiivihiljät ja osmoottista laksatiivia, kuten natriumsulfaattia.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsaelinten sairauksien lääkkeet, adrenergisia alfareseptoreita salpaavat lääkeaineet, 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  $\alpha_{1a}$ -alatyypiin.

#### *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>-adrenoreseptoriantagonistihoito. Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma kahden ensimmäisen hoitovuoden aikana oli IPSS:n (International Prostate Symptom Score) muutos. IPSS on 8-kohtainen oireiden arviointiasteikko, joka perustuu AUA-SI-kartoitukseen (American Urological Association Symptom Index), johon on lisätty elämänlaatua koskeva kysymys.

Toissijaiset tehoa mittaavat päätetapahtumat kahden hoitovuoden kohdalla olivat maksimaalinen virtsan virtaus ( $Q_{max}$ ) ja prostatan tilavuus. IPSS:n osalta yhdistelmähoito saavutti merkitsevän eron kolmannelta kuukaudesta lähtien verrattuna dutasteridiin ja yhdeksännestä kuukaudesta lähtien verrattuna tamsulosiiniin.  $Q_{max}$ -n osalta yhdistelmähoito saavutti merkitsevän eron kuudennesta kuukaudesta lähtien verrattuna dutasteridiin sekä tamsulosiiniin.

Dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmähoito lievittää oireita tehokkaammin kuin kumpikaan lääkeaine yksinään. Kahden vuoden hoidon jälkeen yhdistelmähoidolla oli saavutettu 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 yhdistelmähoidolla 2 hoitovuoden aikana tilastollisesti merkitsevästi pelkkään tamsulosiinihoitoon verrattuna.

Neljännän hoitovuoden kohdalla ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli ensimmäisen 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 tamsulosiinimonoterapiaan. 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 arviointiasteikko, 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>
Klininen progressio* (%)	48 kk	12,6	17,8 <sup>b</sup>	21,5 <sup>a</sup>
IPSS (yksikköä)	[Lähtötaso] 48 kk (muutos lähtötasosta)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 <sup>b</sup>	[16,4] -3,8 <sup>a</sup>
Q <sub>max</sub> (ml/s)	[Lähtötaso] 48 kk (muutos lähtötasosta)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 <sup>a</sup>
Prostatan tilavuus (ml)	[Lähtötaso] 48 kk (prosentuaalinen muutos lähtötasosta)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 <sup>a</sup>
Prostatan välivyöhykkeen tilavuus (ml)#	[Lähtötaso] 48 kk (prosentuaalinen muutos lähtötasosta)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] +18,2 <sup>a</sup>
BPH-impakti-indeksi (BII) (yksikköä)	[Lähtötaso] 48 kk (muutos lähtötasosta)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 <sup>b</sup>	[5,3] -1,2 <sup>a</sup>
IPSS-kysymys 8 (BPH: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, 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 2 vuoden primaarisessa tehoa mittaavassa monikansallisessa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa 4 325 miespotilaalla, joilla oli kohtalaisia tai vaikeita eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireita ja joiden eturauhasen tilavuus oli  $\geq 30$  ml ja PSA-arvo 1,5–10 ng/ml. Tämän jälkeen tutkimuksia jatkettiin avoimina 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<sub>max</sub>) 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 kaksoissokkohoitoa aikana todettu AUA-SI-pistearvon paraneminen säilyi 2 vuoden avoimien jatkotutkimusten aikana.

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

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

Akuutti virtsaumpi ja leikkaushoito:

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

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

Karvoituksen jakautuminen:

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

Kilpirauhasen toiminta:

Terveiden miesten kilpirauhasen toimintaa seurattiin vuoden kestäneessä tutkimuksessa. Vapaan tyroksiinin pitoisuudet olivat pysyneet vakaina dutasteridihoidon aikana, mutta TSH-pitoisuudet olivat lievästi koholla (0,4 MCIU/ml) lumeryhmään verrattuna vuoden kestäneen hoidon päättyessä. Vaikka TSH-pitoisuudet vaihtelivat, TSH:n mediaaniarvojen vaihteluväli (1,4–1,9 MCIU/ml) pysyi normaalialueella (0,5–5/6 MCIU/ml), ja vapaan tyroksiinin pitoisuus oli vakaa ja 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, dutasteridihoidon saaneilla potilailla oli raportoitu kaksi miesten rintasyöpätapausta ja lumeryhmän potilailla yksi tapaus, kun potilaita rekisteröitiin 2 vuoden avoimeen jatkotutkimukseen. Neljä vuotta kestäneissä CombAT- ja REDUCE-nimisissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa dutasteridialtistuksen kesto oli yhteensä 17 489 potilasvuotta ja dutasteridi + tamsulosiini -yhdistelmäaltistuksen kesto oli yhteensä 5 027 potilasvuotta, rintasyöpää ei raportoitu missään hoitoryhmissä.

Kahdessa epidemiologisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa, joista toinen tehtiin yhdysvaltalaisessa (n = 339 rintasyöpätapausta ja n = 6 780 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 määriteltyjä kliinisesti merkittävän muutoksen (30 %) kriteerejä. Dutasteridiryhmän kahdella tutkittavalla siittiöiden määrä oli kuitenkin pienentynyt yli 90 % lähtötasosta viikolla 52, ja muutos korjautui osittain 24 viikon seurantajakson aikana. Miehen hedelmällisyyden heikkenemisen mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

Kardiovaskulaariset 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 (10/16 11, 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-vuotiaasta 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 eturauhassyövistä molemmissa hoitoryhmissä diagnosoitiin matala-asteisiksi (5–6 Gleason-pistettä, 70 %).

Dutasteridiryhmässä oli suurempi 8–10 Gleason-pisteen eturauhassyöpien ilmaantuvuus (n = 29, 0,9 %) verrattuna lumeryhmään (n = 19, 0,6 %) (p = 0,15). Vuosina 1–2 dutasteridiryhmässä (n = 17, 0,5 %) ja 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), tamsulosiiniiryhmässä 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.

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

$\alpha$ 1-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 tamsulosiinikapseleiden 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 ( $C_{max}$ ) 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 Sandoz 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 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 tamsulosiinialtistusta (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 sitä 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 lääkemuotoa annetaan laskimoon tai suun kautta, tamsulosiinin eliminoitumisen puoliintumisaika plasmassa on 5–7 tuntia. Koska tamsulosiinin farmakokinetiikka lääkeainetta säädellysti vapauttavista tamsulosiini-kapseleista 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-vuotiailla 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 eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla, plasman dutasteridipitoisuuden voidaan odottaa suurenevan ja dutasteridin puoliintumisajan pitenevän näillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

##### *Tamsulosiini*

Tamsulosiinihydrokloridin farmakokinetiikkaa on verrattu 8 tutkittavalla, joilla oli 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 merkittävästi 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 merkittävinä.

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:

Hypromelloosi

Karrageeni (E407)

Kaliumkloridi

Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172)

Paraoranssi (E110)

Pehmeän dutasteridikapselin sisältö:

*Kapselin sisältö:*

Glyserolimonokaprylokapraatti

Butyylihydroksitolueneeni (E321)

*Pehmeän kapselin kuori:*

Liivate

Glyseroli

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit

Lesitiini (saattaa sisältää soijaöljyä) (E322)

Tamsulosiinipelletit:

Mikrokiteinen selluloosa

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), 30 % dispersio  
Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1)  
Magnesiumstearaatti  
Natriumhydroksidi  
Triasetiini  
Talkki  
Titaanidioksidi (E171)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

Avatut HDPE-purkit: 30 kapselin pakkauksen kapseleita saa käyttää enintään 6 viikkoa ja 90 kapselin pakkauksen kapseleita enintään 18 viikkoa ensimmäisen avaamisen jälkeen.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

HDPE-purkki, joka on suljettu alumiinifoliolla ja polypropeeniturvasulkimella.

Al/Al-läpipainopakkaus.

Kapseleita on saatavilla 7, 30 ja 90 kapselin pakkauksissa joko HDPE-purkeissa tai Al/Al-läpipainopakkausissa.

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**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

37749

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.05.2020

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.06.2020

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

### Hjälpämnen med känd effekt

Varje kapsel innehåller lecitin (som kan innehålla sojaoolja) och para-orange (E110).

Varje kapsel innehåller  $\leq 0,1$  mg para-orange.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel

Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Sandoz är avlånga, hårda kapslar på ca 24 mm, med brun underdel och orange överdel.

Varje hård kapsel innehåller tamsulosinhydrokloridpelletar för modifierad frisättning och en mjuk gelatinkapsel med dutasterid.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av medelsvåra till svåra symtom på benign prostatahyperplasi (BPH).

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

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Vuxna (inklusive äldre)*

Den rekommenderade dosen av Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Sandoz är en kapsel (0,5 mg/0,4 mg) en gång dagligen.

Där det anses lämpligt kan Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Sandoz användas som ersättning för befintlig samtidig behandling med både dutasterid och tamsulosinhydroklorid för att förenkla behandlingen.

Om det är kliniskt lämpligt kan ett direkt byte från monoterapi med dutasterid eller tamsulosinhydroklorid till Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Sandoz övervägas.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för dutasterid/tamsulosin har inte studerats. Inget behov av dosjustering förväntas för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för dutasterid/tamsulosin har inte studerats. Därför ska försiktighet iakttas för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och avsnitt 5.2). Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Sandoz är kontraindicerat för patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

#### *Pediatrisk population*

Dutasterid/tamsulosin är kontraindicerat för barn under 18 års ålder (se avsnitt 4.3).

#### Administreringssätt

Oral användning.

Patienterna ska instrueras att svälja kapslarna hela, ungefär 30 minuter efter samma måltid varje dag. Kapslarna ska inte tuggas eller öppnas. Kontakt med innehållet i dutasteridkapseln som finns inuti den hårda kapseln kan leda till irritation av slemhinnan i svalget.

### **4.3 Kontraindikationer**

Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Sandoz är kontraindicerat för:

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

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

#### *Prostatacancer och höggradiga tumörer*

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

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

Koncentrationen av prostata-specifikt antigen (PSA) i serum är en viktig komponent i detektionen av prostatacancer. Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Sandoz orsakar en minskning av PSAs medelvärde i serum med cirka 50 % efter 6 månaders behandling.

Patienter som får Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Sandoz ska få ett nytt utgångsvärde för PSA fastställt efter 6 månaders behandling med Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Sandoz . Därefter rekommenderas regelbunden kontroll av PSA värdena. Varje bekräftad ökning från lägsta PSA värde medan patienten står på Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Sandoz kan signalera förekomsten av prostatacancer eller att patienten inte följer ordinationen med Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Sandoz . Ökningen ska noggrant utvärderas även om dessa värden fortfarande är inom det normala intervallet för män som inte tar en 5-alfa-reduktashämmare (se avsnitt 5.1). Vid tolkningen av ett PSA värde för en patient som tar dutasterid ska det tidigare PSA värdet uppsökas för jämförelse.

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

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

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

#### *Kardiovaskulära biverkningar*

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

#### *Bröstneoplasi*

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

#### *Nedsatt njurfunktion*

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

#### *Hypotension*

Ortostatisk: Liksom för andra  $\alpha$ 1-adrenoceptorantagonister kan en blodtryckssänkning ses hos enstaka individer vid behandling med tamsulosin, vilket i sällsynta fall kan resultera i svimning (synkope). Vid de första tecknen på ortostatisk hypotension (yrsel, svaghet) ska patienten sätta sig eller lägga sig ned tills symtomen försvunnit.

För att minimera potentialen för att utveckla postural hypotension bör patienten vara hemodynamiskt stabil på en alfa-adrenoceptorantagonist före användning av PDE5-hämmare.

Symtomatisk: Försiktighet rekommenderas när alfa-adrenerga blockerande medel inklusive tamsulosin administreras tillsammans med PDE5-hämmare (t.ex. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Alpha1-adrenoceptorantagonister och PDE5-hämmare är båda vasodilatatorer som kan sänka blodtrycket. Samtidig användning av dessa två läkemedelsklasser kan potentiellt orsaka symtomatisk hypotension (se avsnitt 4.5).

### *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*

IFIS ("Intraoperative Floppy Iris Syndrome", en variant av liten pupill-syndrom) har observerats under katarakt- och glaukomkirurgi hos vissa patienter som behandlas eller tidigare behandlats med tamsulosin. IFIS kan öka risken för ögonkomplikationer under och efter operationen. Att påbörja behandling med tamsulosin hos patienter för vilka kataraktkirurgi är inplanerad rekommenderas därför inte.

Vid undersökning inför planerad katarakt- eller glaukomkirurgi ska kataraktkirurger och oftalmologisk personal ta hänsyn till om patienter behandlas eller har behandlats med Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Sandoz, för att säkerställa att nödvändiga förutsättningar finns för att hantera IFIS under operationen.

Utsättning av tamsulosin 1-2 veckor före katarakt- eller glaukomkirurgi har angetts vara till hjälp, men nyttan med utsättning har inte ännu fastställts.

### *Läckande kapslar*

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

### *Hämmare av CYP3A4 och CYP2D6*

Samtidig administrering av tamsulosinhydroklorid och starka hämmare av CYP3A4 (t.ex. ketokonazol) eller i mindre utsträckning med starka hämmare av CYP2D6 (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 bör användas med försiktighet hos patienter som tar en måttlig CYP3A4-hämmare, en stark eller måttlig CYP2D6-hämmare, en kombination av både CYP3A4- och CYP2D6-hämmare, eller hos patienter som är kända för att vara fattiga metabolisatorer av CYP2D6.

### *Nedsatt leverfunktion*

Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Sandoz har inte studerats på patienter med leversjukdom. Försiktighet bör iaktas vid administrering av Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Sandoz till patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, avsnitt 4.3 och avsnitt 5.2).

### *Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Sandoz innehåller lecitin, para-orange och natrium*

Detta läkemedel innehåller lecitin från sojaolja. Om du är allergisk mot jordnötter eller soja ska du inte använda detta läkemedel (se avsnitt 4.3).

Detta läkemedel innehåller färgämnet para-orange (E110) som kan ge allergiska reaktioner.

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

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

Det har inte gjorts några läkemedelsinteraktionsstudier av Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Sandoz. Följande uppgifter avspeglar den information som finns tillgänglig om de enskilda komponenterna.

### *Dutasterid*

För information om sänkning av serumhalterna av PSA under behandling med dutasterid och vägledning om detektion av prostatacancer, se avsnitt 4.4.

### *Andra läkemedels effekt på farmakokinetiken för dutasterid*

Dutasterid elimineras huvudsakligen via metabolism. Enligt *in vitro*-studier katalyseras denna metabolism av CYP3A4 och CYP3A5. Inga formella interaktionsstudier har utförts med potenta CYP3A4-hämmare. I en populationsfarmakokinetisk studie var dock serumkoncentrationerna av



dutasterid i genomsnitt 1,6 respektive 1,8 gånger högre hos ett litet antal patienter som samtidigt behandlades med verapamil eller diltiazem (medelstarka hämmare av CYP3A4 och hämmare av P-glykoprotein) än hos övriga patienter.

Långvarig kombination av dutasterid med läkemedel som är potenta hämmare av enzymet CYP3A4 (t.ex. ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol, ketokonazol som administreras oralt) kan öka serumkoncentrationerna av dutasterid. Ytterligare hämning av 5-alfareduktas vid förhöjd dutasteridexponering är inte sannolik. Däremot kan en sänkning av dosfrekvensen för dutasterid övervägas om biverkningar observeras. Det bör noteras att den långa halveringstiden kan förlängas ytterligare vid enzymhämmning och att det kan ta över sex månader med samtidig behandling innan ett nytt jämviktsförhållande (steady state) nås.

Administrering av 12 g kolestyramin en timme efter en enkeldos på 5 mg dutasterid påverkade inte farmakokinetiken för dutasterid.

#### *Dutasterids effekt på farmakokinetiken för andra läkemedel*

I en liten studie (n=24) på två veckor med friska män hade dutasterid (0,5 mg dagligen) ingen effekt på farmakokinetiken för tamsulosin eller terazosin. Det fanns heller ingen indikation på farmakodynamisk interaktion i den studien.

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

#### *Tamsulosin*

Samtidig administrering av tamsulosinhydroklorid och läkemedel som kan sänka blodtrycket, bland annat anestesimedel, PDE5-hämmare och andra alfa<sub>1</sub>-adrenoceptorantagonister kan leda till ökad hypotensiv effekt. Dutasterid/tamsulosin bör inte användas i kombination med andra alfa<sub>1</sub>-adrenoceptorantagonister.

Samtidig administrering av tamsulosinhydroklorid och ketokonazol (en stark CYP3A4-hämmare) ledde till en ökning av C<sub>max</sub> och AUC för tamsulosinhydroklorid med en faktor 2,2 respektive 2,8. Samtidig administrering av tamsulosinhydroklorid och paroxetin (en stark CYP2D6-hämmare) ledde till en ökning av C<sub>max</sub> och AUC för tamsulosinhydroklorid med en faktor 1,3 respektive 1,6. En motsvarande ökning av exponeringen förväntas hos dåliga CYP2D6-metaboliserare jämfört med effektiva metaboliserare vid samadministrering med en stark CYP3A4-hämmare. Effekterna av samadministrering av både CYP3A4- och CYP2D6-hämmare med tamsulosinhydroklorid har inte utvärderats kliniskt, men det finns potential för en betydande ökning av tamsulosinexponeringen (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av tamsulosinhydroklorid (0,4 mg) och cimetidin (400 mg var sjätte timme i sex dagar) ledde till minskad clearance (26 %) och ökad AUC (44 %) för tamsulosinhydroklorid. Försiktighet ska iaktas när dutasterid/tamsulosin används i kombination med cimetidin.

Ingen definitiv studie av läkemedelsinteraktionen mellan tamsulosinhydroklorid och warfarin har gjorts. Resultaten från begränsade *in vitro*- och *in vivo*-studier är inte entydiga. Diklofenak och warfarin kan däremot öka elimineringshastigheten för tamsulosin. Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av warfarin och tamsulosinhydroklorid.

Inga interaktioner iaktogs när tamsulosinhydroklorid gavs samtidigt med antingen atenolol, enalapril, nifedipin eller teofyllin. Samtidig administrering med furosemid ger sänkta plasmakoncentrationer av tamsulosin, men eftersom värdena håller sig inom normalintervallet krävs ingen dosjustering.

*In vitro* förändrar varken diazepam eller propranolol, trikormetiazid, klormadinon, amitriptylin, diklofenak, glibenklamid eller simvastatin den fria fraktionen tamsulosin i human plasma. Tamsulosin förändrar inte heller de fria fraktionerna av diazepam, propranolol, triklormetiazid eller klormadinon.

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

Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Sandoz är kontraindicerat för användning på kvinnor. Det har inte gjorts några studier för att undersöka effekten av Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Sandoz på graviditet, amning och fertilitet. Följande uppgifter avspeglar den information som finns tillgänglig från studier med de enskilda komponenterna (se avsnitt 5.3).

##### Graviditet

I likhet med andra 5-alfareduktashämmare, hämmar dutasterid omvandlingen av testosteron till dihydrotestosteron och kan, om det administreras till en kvinna som är gravid med ett manligt foster, hämma utvecklingen av fostrets yttre könsorgan (se avsnitt 4.4). Små mängder dutasterid har utvunnits från sperma från patienter som får dutasterid. Det är okänt om ett manligt foster påverkas negativt om den gravida kvinnan utsätts för sperma från en patient som behandlas med dutasterid (risken för detta är störst under graviditetens första 16 veckor).

Liksom för alla 5-alfareduktashämmare rekommenderas det att patienten undviker att utsätta sin partner för sperma genom att använda kondom ifall patientens partner är eller kan bli gravid.

Administrering av tamsulosinhydroklorid till dräktiga rått- och kaninhonor har inte gett några belägg för fosterskador.

För information om prekliniska data, se avsnitt 5.3.

##### Amning

Det är inte känt om dutasterid eller tamsulosin utsöndras i bröstmjolk.

##### Fertilitet

Dutasterid har rapporterats påverka spermans egenskaper (minskat spermieantal, spermavolym och spermiernas rörlighet) hos friska män (se avsnitt 5.1). Det går inte att utesluta att fertiliteten hos män kan sättas ned.

Effekterna av tamsulosinhydroklorid på spermieantalet och spermiefunktionen har inte utvärderats.

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

Inga studier av dutasterid/tamsulosineffekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Patienterna bör dock informeras om möjliga symtom i samband med ortostatisk hypotension, bland annat yrsel, när de tar Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Sandoz.

#### **4.8 Biverkningar**

Data som presenteras här gäller samadministrering av dutasterid och tamsulosin från den fyraåriga analysen inom CombAT-studien (Combination of Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Sandoz and Tamsulosin), en jämförelse mellan 0,5 mg dutasterid och 0,4 mg tamsulosin en gång dagligen i fyra år med samadministrering eller som monoterapi. Det har visats att dutasterid/tamsulosin är bioekvivalent med samadministrering av dutasterid och tamsulosin (se avsnitt 5.2). Även information om de enskilda komponenternas (dutasterid och tamsulosin) biverkningsprofiler ges. Observera att alla

biverkningar som har rapporterats med de enskilda komponenterna inte har rapporterats med dutasterid/tamsulosin och att dessa finns med som information till förskrivaren.

Data från den fyraåriga CombAT-studien har visat att incidensen av prövarbedömda, läkemedelsrelaterade biverkningar under första, andra, tredje respektive fjärde året var 22 % 6 %, 4 % och

2 % för behandling med samadministrerad dutasterid + tamsulosin, 15 %, 6 %, 3 % och 2 % för dutasteridmonoterapi och 13 %, 5 %, 2 % och 2 % för tamsulosinmonoterapi. Den högre incidensen av biverkningar

i samadministreringsgruppen under första behandlingsåret berodde på en högre incidens av reproduktionsstörningar, i synnerhet ejakulationsrubbningar, som observerades i denna grupp.

De prövarbedömda läkemedelsrelaterade biverkningar som har rapporterats med en incidens på minst 1 % under första behandlingsåret i CombAT-studien, i kliniska prövningar med BPH-monoterapi och REDUCE-studien redovisas i tabellen nedan.

Biverkningarna av tamsulosin nedan bygger dessutom på information som finns allmänt tillgänglig. Biverkningsfrekvensen kan öka vid användning av kombinationsbehandling.

Biverkningsfrekvensen från kliniska prövningar:

vanliga:  $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ , mindre vanliga:  $\geq 1/1000$  till  $< 1/100$ , sällsynta:  $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1000$ , mycket sällsynta:

$< 1/10\ 000$ . Inom varje organsystemgrupp presenteras biverkningarna efter minskande svårighetsgrad.

Systemorganklass	Biverkningar	Dutasterid + tamsulosin <sup>a</sup>	Dutasterid	Tamsulosin
Centrala och perifera nervsystemet	Synkope	-	-	Sällsynta
	Yrsel	Vanliga	-	Vanliga
	Huvudvärk	-	-	Mindre vanliga
Hjärtat	Hjärtsvikt (sammansatt mått <sup>1</sup> )	Mindre vanliga	Mindre vanliga <sup>d</sup>	-
	Palpitationer	-	-	Mindre vanliga
Blodkärl	Ortostatisk hypotension	-	-	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Rinit	-	-	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Förstoppning	-	-	Mindre vanliga
	Diarré	-	-	Mindre vanliga
	Illamående	-	-	Mindre vanliga
	Kräkning	-	-	Mindre vanliga
Hud och subkutan	Angioödem	-	-	Sällsynta

vävnad	Stevens-Johnsons syndrom	-	-	Mycket sällsynta
	Urtikaria	-	-	Mindre vanliga
	Utslag	-	-	Mindre vanliga
	Pruritus	-	-	Mindre vanliga
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Priapism	-	-	Mycket sällsynta
	Impotens <sup>3</sup>	Vanliga	Vanliga <sup>b</sup>	-
	Förändrad (minskad) libido <sup>3</sup>	Vanliga	Vanliga <sup>b</sup>	-
	Ejakulationsrubbingar <sup>3</sup>	Vanliga	Vanliga <sup>b</sup>	Vanliga
	Bröstkörtel störningar <sup>2</sup>	Vanliga	Vanliga <sup>b</sup>	-
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	-	-	Mindre vanliga

<sup>a</sup>. Dutasterid + tamsulosin: från CombAT-studien – frekvenserna av dessa biverkningar minskade över behandlingstid från år 1 till år 4.

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

<sup>c</sup>. Tamsulosin: från EU:s gemensamma säkerhetsprofil (CSP) för tamsulosin.

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

<sup>1</sup>. Det sammansatta måttet hjärtsvikt består av kongestiv hjärtsvikt, hjärtsvikt, vänsterkammarsvikt, akut hjärtsvikt, kardiogen chock, akut vänsterkammarsvikt, högerkammarsvikt, akut högerkammarsvikt, kammarsvikt, kardiopulmonell svikt, kongestiv kardiomyopati.

<sup>2</sup>. Inkluderar ömhet i bröstet och förstörade bröst.

<sup>3</sup>. Dessa sexuella biverkningar är förknippade med dutasteridbehandling (inklusive monoterapi och kombination med tamsulosin). Dessa biverkningar kan kvarstå efter utsättning av behandlingen. Dutasterids roll för den kvarstående verkan är inte känd.

<sup>^</sup>. Inkluderar minskad spermavolymer.

## ÖVRIGA DATA

REDUCE-studien visade högre incidens av Gleason 8–10 prostatacancer hos män som behandlats med dutasterid jämfört med placebo (se avsnitten 4.4 och 5.1). Det har inte fastställts om minskning av prostatavolymer på grund av dutasterid eller studierelaterade faktorer påverkade resultatet av denna studie.

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

### Data efter marknadsgodkännande

Biverkningsdata från erfarenhet efter godkännandet för försäljning från hela världen hämtas från rapporter efter godkännandet för försäljning. Därför är den verkliga incidensen inte känd.

### Dutasterid

#### Immunsystemet

---

Ingen känd frekvens: allergiska reaktioner, inklusive utslag, klåda, nässelutslag, lokalt ödem och angioödem.

Psykiska störningar

Ingen känd frekvens: Depression

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: alopeci (huvudsakligen förlust av kroppshår), hypertrikos.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Ingen känd frekvens: Testikelsmärta och svullna testiklar

### *Tamsulosin*

Under övervakningen efter godkännandet för försäljning har rapporter om intraoperativt floppy iris-syndrom (IFIS), en variant av liten pupill-syndromet, under gråstarrsoperation förknippats med alfa<sub>1</sub>-adrenoceptorantagonister, inklusive tamsulosin (se avsnitt 4.4).

Dessutom har förmaksflimmer, arytm, takykardi, dyspné, epistaxis, dimsyn, synnedsättning, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, ejakulationsrubbing, retrograd ejakulation, utebliven ejakulation och muntorrhet rapporterats i samband med användning av tamsulosin. Frekvensen och orsakssambandet med tamsulosin kan inte fastställas på ett tillförlitligt sätt.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Inga data finns tillgängliga om överdosering av dutasterid/tamsulosin. Följande uppgifter avspeglar den information som finns tillgänglig om de enskilda komponenterna.

### *Dutasterid*

I studier med friska frivilliga administrerades enkeldoser dutasterid på upp till 40 mg/dag (80 gånger den terapeutiska dosen) i 7 dagar utan betydande säkerhetsproblem. I kliniska studier har doser på 5 mg dagligen administrerats till patienter i 6 månader utan fler biverkningar än de som observeras vid den terapeutiska dosen på 0,5 mg. Det finns ingen specifik antidot till dutasterid. Vid misstänkt överdosering bör därför lämplig stödjande behandling ges.

### *Tamsulosin*

Akut överdosering med 5 mg tamsulosinhydroklorid har rapporterats. Akut hypotoni (systoliskt blodtryck 70 mm Hg), kräkning och diarré observerades, vilket behandlades med vätskeersättning, och patienten kunde skrivas ut samma dag. Vid akut hypotoni efter överdosering ska kardiovaskulärt stöd ges. Blodtrycket kan återställas och hjärtfrekvensen återföras till den normala genom att patienten läggs ner. Om detta inte hjälper kan volymersättningsmedel eller vid behov vasopressorer användas. Njurfunktionen bör övervakas och allmänna stödjande åtgärder sättas in. Dialys hjälper sannolikt inte eftersom tamsulosin binder mycket hårt till plasmaproteiner.

Om det rör sig om stora mängder kan aktivt kol och ett osmotiskt laxermedel som natriumsulfat ges.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska medel, Alfaadrenoreceptorantagonister, ATC-kod: G04CA52

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

Dutasterid hämmar både typ 1- och typ 2-isoformerna av enzymet 5-alfareduktas, som katalyserar omvandlingen av testosteron till dihydrotestosteron (DHT). DHT är den viktigaste androgenen för prostata-tillväxt och utveckling av BPH. Tamsulosin hämmar de  $\alpha_{1a}$ - och  $\alpha_{1d}$ -adrenerga receptorerna i stromacellerna i den glatta muskulaturen i prostatan och blåshalsen. Ungefär 75 % av  $\alpha_1$ -receptorerna i prostatan är av undertypen  $\alpha_{1a}$ .

#### *Samadministrering av dutasterid och tamsulosin*

Följande uppgifter avspeglar den information som finns tillgänglig om samadministrering av dutasterid och tamsulosin.

Dutasterid 0,5 mg/dag (n = 1 623), tamsulosin 0,4 mg/dag (n = 1 611) eller samadministrering av dutasterid 0,5 mg plus tamsulosin 0,4 mg (n = 1 610) utvärderades med manliga patienter med medelsvåra till svåra symtom på BPH som hade prostata  $\geq 30$  ml och ett PSA-värde i intervallet 1,5–10 ng/ml i en fyraårig randomiserad, dubbelblind multicenterstudie med parallella grupper. Ungefär 53 % av studiedeltagarna hade tidigare exponerats för en 5-alfareduktashämmare eller alfa<sub>1</sub>-adrenoceptorantagonist. Det primära effektmåttet under de första två behandlingsåren var förändring av IPSS-värdet (International Prostate Symptom Score), ett frågeformulär med 8 punkter baserat på AUA-SI med en ytterligare fråga om livskvalitet.

Bland de sekundära effektmåtten vid 2 år fanns maximal urinflödes hastighet (Q<sub>max</sub>) och prostatavolym. Kombinationen gav signifikans för IPSS från månad 3 jämfört med dutasterid och från månad 9 jämfört med tamsulosin. För Q<sub>max</sub> gav kombinationen signifikans från månad 6 jämfört med både dutasterid och tamsulosin.

Kombinationen av dutasterid och tamsulosin ger större förbättring av symtomen än någondera komponenten enbart. Efter 2 års behandling visade samadministreringsbehandlingen en statistiskt signifikant justerad genomsnittlig förbättring av symtompoängen från utgångsvärdet på -6,2 enheter.

Den justerade genomsnittliga förbättringen av flödes hastighet från utgångsvärdet var 2,4 ml/s med samadministrering, 1,9 ml/s med dutasterid och 0,9 ml/s med tamsulosin. Den justerade genomsnittliga förbättringen av BII (BPH Impact Index) från ursprungsvärdet var -2,1 enheter med samadministreringsbehandling, -1,7 med dutasterid och -1,5 med tamsulosin. Dessa förändringar av flödes hastighet och BII var statistiskt signifikanta för samadministreringsbehandlingen jämfört med båda monoterapierna.

Minskningen av total prostatavolym och volymen av prostatas transitionszon efter 2 års behandling var statistiskt signifikant för samadministreringsbehandlingen jämfört med enbart tamsulosinmonoterapi.

Det primära effektmåttet efter 4 års behandling var tiden till första akuta urinretention (AUR) eller benign prostatahypertrofi (BPH) relaterad operation. Efter 4 års behandling var risken för AUR eller BPH-relaterad operation statistiskt sett reducerad med kombinationsbehandling (65,8 % minskad risk

p<0,001 [95 % KI 54,7 % till 74,1 %]) jämfört med tamsulosinmonoterapi. Incidensen av AUR eller BPH-relaterad operation år 4 var 4,2 % med kombinationsbehandling och 11,9 % med tamsulosin (p<0,001). Jämfört med dutasteridmonoterapi gav kombinationsbehandlingen en minskning av 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 år 4 var 5,2 % med tamsulosin (p<0,001).

Sekundära effektmått efter 4 års behandling var bland annat tiden till klinisk progression (definierat som en sammansättning av: IPSS-försämring med  $\geq 4$  poäng, BPH-relaterade händelser med AUR, inkontinens, urinvägsinfektion (UVI) och njursvikt) förändring av IPSS (International Prostate Symptom Score), maximal urinflödes hastighet (Qmax) och prostatavolym. IPSS är ett 8-punkters frågeformulär baserat på AUA-SI med en kompletterande fråga om livskvalitet. Resultaten efter 4 års behandling presenteras nedan:

Parameter	Tidpunkt	Kombination	Dutasterid	Tamsulosin
AUR eller BPH-relaterad operation (%)	Incidens månad 48	4,2	5,2	11,9 <sup>a</sup>
Klinisk progression* (%)	Månad 48	12,6	17,8 <sup>b</sup>	21,5 <sup>a</sup>
IPSS (enheter)	[Utgångsvärde] Månad 48 (förändring från utgångsvärdet)	[16,6] - 6,3	[16,4] - 5,3 <sup>b</sup>	[16,4] - 3,8 <sup>a</sup>
Qmax (ml/s)	[Utgångsvärde] Månad 48 (förändring från utgångsvärdet)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 <sup>a</sup>
Prostatavolym (ml)	[Utgångsvärde] Månad 48 (% förändring från utgångsvärdet)	[54,7] - 27,3	[54,6] - 28,0	[55,8] -4,6 <sup>a</sup>
Volymen av prostatas transitionszon (ml) <sup>#</sup>	[Utgångsvärde] Månad 48 (% förändring från utgångsvärdet)	[27,7] - 17,9	[30,3] - 26,5	[30,5] 18,2 <sup>a</sup>
BPH Impact Index (BII) (enheter)	[Utgångsvärde] Månad 48 (förändring från utgångsvärdet)	[5,3] - 2,2	[5,3] -1,8 <sup>b</sup>	[5,3] -1,2 <sup>a</sup>
IPSS fråga 8 (BPH-relaterad hälsostatus) (enheter)	[Utgångsvärde] Månad 48 (förändring från utgångsvärdet)	[3,6] - 1,5	[3,6] -1,3 <sup>b</sup>	[3,6] -1,1 <sup>a</sup>

Utgångsvärdena är medelvärden och förändring från utgångsvärdet är justerade genomsnittliga förändringar.

\* Klinisk progression definierades som en sammansättning av: IPSS-försämring med <4 poäng, BPH-relaterade händelser med AUR, inkontinens, UVI och njursvikt.

<sup>#</sup> Mätt vid valda studieställen (13 % av de randomiserade patienterna)

a. Kombinationen gav signifikans (p<0,001) jämfört med tamsulosin månad 48

b. Kombinationen gav signifikans (p<0,001) jämfört med dutasterid månad 48

### Dutasterid

Dutasterid 0,5 mg/dag eller placebo utvärderades på 4 325 manliga studiedeltagare med medelsvåra till svåra symtom på BPH som hade prostatator  $\geq 30$  ml och ett PSA-värde inom intervallet 1,5–10 ng/ml i tre tvååriga multinationella, placebokontrollerade, dubbelblinda multicenterstudier av primär effekt. Studierna fortsatte med en öppen förlängning till fyra år där alla patienter som fanns kvar i studien fick

dutasterid med samma dos på 0,5 mg. 37 % av de patienter som ursprungligen randomiserats till placebo och 40 % av dem som randomiserats till dutasterid fanns kvar i studien efter 4 år. Huvuddelen (71 %) av de 2 340 deltagarna i den öppna förlängningsstudien slutförde de två extra åren med öppen behandling.

De viktigaste effektparametrarna var AUA-SI (American Urological Association Symptom Index), maximalt urinflöde (Q<sub>max</sub>) och incidensen av akut urinretention och BPH-relaterad operation.

AUA-SI är ett sju punkters frågeformulär om BPH-relaterade symtom med en maxpoäng på 35. Utgångspoängen var ca 17. Efter sex månader, ett år respektive två år visade placebogrupperna en genomsnittlig förbättring på 2,5, 2,5 respektive 2,3 poäng medan dutasteridgruppens förbättring var 3,2, 3,8 respektive 4,5 poäng. Skillnaden mellan grupperna var statistiskt signifikant. Den förbättring av AUA-SI som observerades under de första 2 åren av dubbelblind behandling kvarstod under de extra 2 åren med öppna förlängningsstudier.

Q<sub>max</sub> (maximalt urinflöde):

Medelvärdet av Q<sub>max</sub> i studierna var ca 10 ml/s (normal Q<sub>max</sub> < 15 ml/s). Efter ett respektive två års behandling hade flödet förbättrats med 0,8 ml/s respektive 0,9 ml/s i placebogrupperna och 1,7 ml/s respektive 2,0 ml/s i dutasteridgruppen. Skillnaden mellan grupperna var statistiskt signifikant från månad 1 till månad 24. Den ökning av det maximala urinflödet som observerades under de första 2 åren av dubbelblind behandling kvarstod under de extra 2 åren med öppna förlängningsstudier.

Akut urinretention och kirurgiskt ingrepp:

Efter två års behandling var incidensen av AUR 4,2 % i placebogrupperna jämfört med 1,8 % i dutasteridgruppen (57 % riskreduktion). Denna skillnad är statistiskt signifikant och innebär att 42 patienter (95 % KI 30–73) behöver behandlas i två år för att ett fall av AUR ska undvikas.

Incidensen av BPH-relaterad operation efter två år var 4,1 % i placebogrupperna och 2,2 % i dutasteridgruppen (48 % riskreduktion). Denna skillnad är statistiskt signifikant och innebär att 51 patienter (95 % KI 33–109) behöver behandlas i två år för att ett kirurgiskt ingrepp ska undvikas.

Hårfördelning:

Effekten av dutasterid på hårfördelningen studerades inte formellt i fas III-programmet, men 5-alfa-reduktashämmare kunde minska håravfall och kan öka hårväxten hos patienter med manliga mönster håravfall (manliga androgen alopeci).

Sköldkörtelfunktion:

Sköldkörtelfunktionen utvärderades i en ettårig studie med friska män. Koncentrationerna av fritt tyroxin var stabila under dutasteridbehandling men TSH-nivåerna var något förhöjda (med 0,4 MCIU/ml) jämfört med placebo i slutet av den årlånga behandlingen. TSH-nivåerna var variabla, men medianvärdena för TSH-intervallen (1,4–1,9 MCIU/ml) höll sig inom normala gränser (0,5–5/6 MCIU/ml), vilket innebär att fritt tyroxin låg stabilt inom det normala intervallet både med placebo och dutasteridbehandling och att TSH-förändringarna inte ansågs vara kliniskt signifikanta. Det har inte funnits några belägg för negativa effekter av dutasterid på sköldkörtelfunktionen i några av de kliniska studierna.

Brösttumör:

I de tvååriga kliniska studierna med 3 374 patientårs exponering för dutasterid och vid tidpunkten för inskrivning i den tvååriga öppna förlängningsstudien fanns det två rapporterade fall av bröstcancer hos de dutasteridbehandlade männen och 1 fall hos en av de deltagande männen som hade fått placebo. Den fyra år långa kliniska studien CombAT och REDUCE-studien med gav sammanlagt 17 489 patientårs exponering för dutasterid och 5 027 patientårs exponering för kombinationen av dutasterid och tamsulosin. Under dessa studier förekom inga fall av bröstcancer i någon av behandlingsgrupperna.



Två epidemiologiska fallkontrollstudier, en som genomfördes i en databas i USA (n=339 bröstcancerfall och n=6 780 kontroller) och den andra i en databas i Storbritannien (n=398 bröstcancerfall och n=3 930 kontroller), visade ingen ökning av risken för att män ska utveckla bröstcancer vid användning av 5-ARI-preparat (se avsnitt 4.4).

Resultaten från den första studien identifierade ingen positiv koppling till bröstcancer hos män (relativ risk vid < 1 års användning före bröstcancerdiagnos jämfört med < 1 års användning: 0,70: 95 % KI 0,34, 1,45). I den andra studien var den uppskattade oddskvoten för bröstcancer förknippad med användning av 5-ARI-preparat jämfört med icke-användning 1,08: 95 % KI 0,62, 1,87).

Det har inte fastställts något orsaksförhållande mellan förekomsten av bröstcancer hos män och långvarig användning av dutasterid.

Effekter på manlig fertilitet:

Effekterna av dutasterid 0,5 mg/dag på spermaegenskaperna utvärderades hos friska frivilliga i åldern 18 till 52 (n=27 dutasterid, n=23 placebo) under 52 veckors behandling och 24 veckors uppföljning efter behandlingen. Vid 52 veckor var den genomsnittliga procentuella minskningen från utgångsvärdet av totalt spermieantal, spermavolym respektive spermierörlighet 23 %, 26 % respektive 18 % i dutasteridgruppen efter justering för förändringar från utgångsvärdet i placebogruppen. Spermiekoncentrationen och spermimorfologin var inte påverkad. Efter 24 veckors uppföljning var den procentuella förändringen av totalt antal spermier i dutasteridgruppen fortfarande 23 % lägre än utgångsvärdet. Värdena för alla parametrar vid alla tidpunkter var inom de normala intervallen och uppfyllde inte de fördefinierade kriterierna för en kliniskt signifikant förändring (30 %), men hos två deltagare i dutasteridgruppen hade spermieantalet efter 52 veckor minskat med över 90 % från utgångsvärdet, med en partiell återhämtning efter 24 veckors uppföljning. Det går inte att utesluta att fertiliteten hos män kan sättas ned.

Hjärtkärlbiverkningar:

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

I en separat fyraårig studie med 8 231 män i åldern 50 till 75 med en föregående biopsi som var negativ med avseende på prostatacancer och ett utgångsvärde för PSA mellan 2,5 ng/ml och 10,0 ng/ml för män mellan 50 och 60 års ålder och mellan 3 ng/ml och 10,0 ng/ml hos män äldre än 60 år (REDUCE-studien) var incidensen högre av det sammansatta måttet hjärtsvikt hos studiedeltagare som tog dutasterid 0,5 mg en gång dagligen (30/4 105, 0,7 %) än hos studiedeltagare som tog placebo (16/4 126, 0,4 %). En post-hoc-analys av denna studie visade en högre incidens av det sammansatta måttet hjärtsvikt hos studiedeltagare som tog dutasterid och en alfa<sub>1</sub>-adrenoceptorantagonist samtidigt (12/1 152, 1,0 %) jämfört med studiedeltagare 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 meta-analys av 12 randomiserade, placebo- eller komparatorkontrollerade kliniska studier (n=18 802) som utvärderade risken att utveckla hjärtkärlbiverkningar vid användning av dutasterid (genom jämförelse med kontroll) hittades ingen konsekvent statistisk ökning av risken för hjärtsvikt (RR 1,05, IC 95 % 0,71, 1,57), akut hjärtinfarkt (RR 1,00, IC 95 % 0,77, 1,30) eller stroke (RR 1,20, IC 95 % 0,88, 1,64).

Prostatacancer och högmaligna tumörer:

I en fyraårig jämförelse mellan placebo och dutasterid med 8 231 män i åldern 50 till 75 med en föregående biopsi som var negativ med avseende på prostatacancer och ett utgångsvärde för PSA mellan 2,5 ng/ml och 10,0 ng/ml för män mellan 50 och 60 års ålder och mellan 3 ng/ml och 10,0 ng/ml hos män äldre än 60 år (REDUCE-studien) fanns data från nålbiopsier av prostatan från 6 706 studiedeltagare (i första hand enligt protokollet) tillgängliga för analys för bestämning av Gleason-poäng. 1 517 studiedeltagare fick diagnosen prostatacancer. De flesta av de prostatacancerfall

som kunde detekteras med biopsi i båda behandlingsgrupperna var lågmaligna (Gleason 5–6, 70 %).

Incidensen av prostatacancerfall med Gleason 8–10 var högre i dutasteridgruppen (n=29, 0,9 %) än i placebogruppen (n=19, 0,6 %) (p=0,15). År 1–2 var andelen studiedeltagare med Gleason 8–10-cancer densamma i dutasteridgruppen (n=17, 0,5 %) som i placebogruppen (n=18, 0,5%). År 3–4 diagnostiserades fler prostatacancerfall med Gleason 8–10 i dutasteridgruppen (n=12, 0,5 %) än i placebogruppen (n=1, <0,1 %) (p=0,0035). Det finns inga data för effekten av dutasterid efter mer än 4 år hos män som löper risk att få prostatacancer. Procentandelen studiedeltagare som diagnostiserades med cancer med Gleason 8–10 var konsekvent under studieperioderna (år 1–2 och år 3–4) i dutasteridgruppen (0,5 % under båda tidsperioderna), medan procentandelen som diagnostiserades med Gleason 8–10-cancer i placebogruppen var lägre år 3–4 än år 1–2 (<0,1 % jämfört med 0,5 %) (se avsnitt 4.4). Det var ingen skillnad mellan incidensen av Gleason 7–10-cancer (p=0,81).

I uppföljningsstudien på ytterligare två år av REDUCE-studien identifierades inga nya fall av prostatacancer med Gleason 8–10.

En fyraårig BPH-studie (CombAT) där protokollet inte krävde några biopsier och alla prostatacancerdiagnoser byggde på biopsier av påkommen anledning, var frekvenserna av Gleason 8–10-cancer (n=8, 0,5 %) för dutasterid, (n=11, 0,7 %) för tamsulosin och (n=5, 0,3 %) för kombinationsterapi.

Fyra olika epidemiologiska, populationsbaserade studier (varav två byggde på en sammanlagd population på 174 895, en på en population på 13 892 och en på en population på 38 058) visade att användning av 5-alfareduktashämmare inte är förknippad med förekomst av högmalign prostatacancer och inte heller med vare sig prostatacancer eller total mortalitet.

Kopplingen mellan dutasterid och högmalign prostatacancer är inte klar.

Effekter på den sexuella funktionen:

Effekterna av dutasterid/tamsulosin på den sexuella funktionen bedömdes i en dubbelblind, placebokontrollerad studie av sexuellt aktiva män med BPH (n=243 dutasterid/tamsulosin n=246 placebo). En statistiskt signifikant (p<0,001) större minskning (försämring) av MSHQ-poängen (Men's Sexual Health Questionnaire) observerades vid 12 månader i kombinationsgruppen. Den minskade poängen hade främst att göra med försämrad ejakulation och domänerna för allmän tillfredsställelse än erektionsdomänerna. Dessa effekter påverkade inte studiedeltagarnas upplevelse av dutasterid/tamsulosin för vilken nöjdheten var statistiskt signifikant större under 12 månader jämfört med placebo (p<0,05). I denna studie inträffade de sexuella biverkningarna under 12 månaders behandling och ungefär hälften av dem gick tillbaka inom 6 månader efter behandlingen.

Både dutasterid/tamsulosinkombinationen och dutasteridmonoterapi är kända för att orsaka biverkningar som rör den sexuella funktionen (se avsnitt 4.8).

I överensstämmelse med observationer från andra kliniska studier, inklusive CombAT och REDUCE, minskar incidensen av biverkningar som rör sexuell funktion över tiden med fortsatt behandling.

### *Tamsulosin*

Tamsulosin ökar den maximala urinflödes hastigheten. Det lindrar obstruktion genom att få den glatta muskulaturen i prostata och urinrör att slappna av, vilket motverkar tömningssymtomen. Det förbättrar även lagringssymtomen, där blåsans instabilitet spelar en viktig roll. Dessa effekter på lagrings- och tömningssymtom kvarstår under långtidsbehandling. Behovet av kirurgiska åtgärder och kateterisering fördröjs signifikant.

$\alpha$ 1-adrenoreceptorantagonister kan sänka blodtrycket genom att det perifera motståndet minskar. Ingen sänkning av blodtrycket som var av klinisk signifikans har observerats under studier av tamsulosin.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bioekvivalens visades mellan dutasterid/tamsulosin och samtidigt dosering med separata kapslar med dutasterid respektive tamsulosin.

Bioekvivalensstudien med enkeldos gjordes både i fastande och efter födointag. En minskning av  $C_{max}$  på 30 % observerades för tamsulosinkomponenten i dutasterid/tamsulosin vid intag efter föda jämfört med i fastande. Födointag hade ingen inverkan på AUC för tamsulosin.

### Absorption

#### *Dutasterid*

Efter oral administrering av en enda dos dutasterid på 0,5 mg är tiden till maximal serumkoncentration av dutasterid 1 till 3 timmar. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 60 %. Biotillgängligheten av dutasterid påverkas inte av föda.

#### *Tamsulosin*

Tamsulosin tas upp i tarmen och är nästan fullständigt biotillgänglig. Både hastigheten och omfattningen av tamsulosinupptaget minskar vid intag inom 30 minuter efter en måltid. Ett enhetligt upptag kan underlättas av att patienten alltid tar Dutasteride/Tamsulosinhydrochloride Sandoz efter samma måltid. Tamsulosin visar dosproportionell plasmaexponering.

Efter en enkeldos tamsulosin efter födointag är plasmakoncentrationen maximal efter ca 6 timmar och vid jämvikt (steady state), som nås efter 5 dagars dosering, är medelvärdet för  $C_{max}$  vid steady state hos patienterna ungefär två tredjedelar högre än det värde som uppnås efter en enda dos. Detta observerades hos äldre patienter men samma förhållande förväntas föreligga även hos yngre patienter.

### Distribution

#### *Dutasterid*

Dutasterid har en stor distributionsvolym (300 till 500 l) och är i hög grad bundet till plasmaproteiner (>99,5 %). Efter daglig dosering når serumkoncentrationen av dutasterid 65 % av steady state-koncentrationen efter 1 månad och ungefär 90 % efter 3 månader.

Serumkoncentrationerna vid steady state ( $C_{ss}$ ) på ca 40 ng/ml nås efter 6 månader med dosen 0,5 mg en gång dagligen. Fördelningen av dutasterid från serum till sperma var i genomsnitt 11,5 %.

#### *Tamsulosin*

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

### Metabolism

#### *Dutasterid*

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

Efter oral dosering av dutasterid 0,5 mg/dag till steady state utsöndras mellan 1,0 % och 15,4 % (medelvärde 5,4 %) av den administrerade dosen som oförändrad dutasterid i avföringen. Återstoden utsöndras i avföringen i form av 4 dominerande metaboliter som utgör 39 %, 21 %, 7 % respektive 7 % vardera av det läkemedelsrelaterade materialet och 6 metaboliter som utgör en mindre andel (under 5 % vardera). Endast spår mängder av oförändrad dutasterid (mindre än 0,1 % av dosen) detekteras i human urin.

### *Tamsulosin*

Ingen biologisk omvandling av enantiomerer av tamsulosinhydroklorid från R(-)-formen till S(+)-formen sker hos människa. Tamsulosinhydroklorid metaboliseras i hög grad av cytokrom P450-enzymerna i lever, och mindre än 10 % av dosen utsöndras oförändrad i urinen. Metaboliternas farmakokinetiska profil hos människa har dock inte fastställts. Enligt *in vitro*-resultaten deltar CYP3A4 och CYP2D6 i metabolismen av tamsulosin liksom även i viss grad andra CYP-isoenzymer. Hämmning av de läkemedelsmetaboliserande leverenzymerna kan leda till ökad exponering för tamsulosin (se avsnitt 4.4 och 4.5). Metaboliterna av tamsulosinhydroklorid genomgår omfattande konjugation till glukuronid eller sulfat innan de utsöndras via njurarna.

### Eliminering

#### *Dutasterid*

Elimineringen av dutasterid är dosberoende och processen verkar beskrivas av två parallella elimineringsvägar, en som kan mätas under kliniskt relevanta förhållanden och en som inte kan mätas. Vid låga serumkoncentrationer (under 3 ng/ml) utsöndras dutasterid snabbt både via koncentrationsberoende och koncentrationsoberoende reaktionsvägar för eliminering. Enkeldoser på 5 mg eller mindre visade tecken på snabb clearance och en kort halveringstid på 3 till 9 dagar.

Vid terapeutiska koncentrationer efter upprepad dosering med 0,5 mg/dag dominerar den långsammare, linjära elimineringsvägen, och halveringstiden är ca 3–5 veckor.

#### *Tamsulosin*

Tamsulosin och dess metaboliter utsöndras främst i urinen, och ungefär 9 % av en dos föreligger som oförändrad substans.

Efter intravenös eller oral administrering av en form med omedelbar frisättning är halveringstiden för tamsulosin i plasma mellan 5 och 7 timmar. Eftersom farmakokinetiken för tamsulosin i kapslar för modifierad frisättning är beroende av absorptions hastigheten är den synbara halveringstiden i eliminationsfasen för tamsulosin ca 10 timmar och i steady state ca 13 timmar.

### Äldre

#### *Dutasterid*

Farmakokinetiken för dutasterid utvärderades hos 36 friska män mellan 24 och 87 års ålder efter administrering av en enkeldos dutasterid på 5 mg. Ingen signifikant inverkan av ålder på exponeringen av dutasterid observerades, men halveringstiden var kortare för män under 50 år. Halveringstiden skiljde sig inte statistiskt vid jämförelse mellan gruppen i åldern 50–69 år och gruppen över 70 år.

#### *Tamsulosin*

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

### Nedsatt njurfunktion

#### *Dutasterid*

Effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för dutasterid har inte studerats. Emellertid återfinns mindre än 0,1 % av en steady state-dos på 0,5 mg dutasterid i urinen hos människa, vilket innebär att ingen kliniskt signifikant ökning av plasmakoncentrationerna av dutasterid förväntas för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

### *Tamsulosin*

Farmakokinetiken för tamsulosinhydroklorid har jämförts hos 6 personer med lindrigt till måttligt ( $30 \leq CL_{cr} < 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) eller måttligt till kraftigt ( $10 \leq CL_{cr} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) nedsatt njurfunktion och 6 personer med normal njurfunktion ( $CL_{cr} > 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). En förändring av den totala plasmakoncentrationen av tamsulosinhydroklorid observerades som en följd av förändrad bindning till orosomukoid (surt alfa-1-glykoprotein), men koncentrationen av obunden (aktiv) tamsulosinhydroklorid förblev relativt konstant, liksom intrinsic clearance. Därför behöver patienter med nedsatt njurfunktion inte någon justering av doseringen av tamsulosinhydrokloridkapslar. Däremot har patienter med terminal njursjukdom ( $CL_{cr} < 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) inte studerats.

### Nedsatt leverfunktion

#### *Dutasterid*

Effekten på dutasterids farmakokinetik av nedsatt leverfunktion har inte studerats (se avsnitt 4.3). Eftersom dutasterid elimineras huvudsakligen genom metabolism förväntas plasmanivåerna av dutasterid vara förhöjda hos dessa patienter och halveringstiden förlängd (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4).

#### *Tamsulosin*

Farmakokinetiken för tamsulosinhydroklorid har jämförts hos 8 personer med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A och B) och 8 personer med normal leverfunktion. En förändring av den totala plasmakoncentrationen av tamsulosinhydroklorid observerades som en följd av förändrad bindning till orosomukoid (surt alfa-1-glykoprotein), men koncentrationen av obunden (aktiv) tamsulosinhydroklorid förändras inte signifikant, med endast en blygsam (32 %) förändring av intrinsic clearance för obunden tamsulosinhydroklorid. Därför behöver patienter med måttligt nedsatt leverfunktion inte någon justering av doseringen av tamsulosinhydroklorid. Tamsulosinhydroklorid har inte studerats på patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Icke-kliniska studier har inte genomförts med dutasterid/tamsulosin. Dutasterid och tamsulosinhydroklorid har båda var för sig genomgått omfattande utvärdering i toxicitetstester på djur, och resultaten överensstämde med de kända farmakologiska mekanismerna för 5-alfa-reduktashämmare och alfa<sub>1</sub>-adrenoceptorantagonister. Följande uppgifter avspeglar den information som finns tillgänglig om de enskilda komponenterna.

#### *Dutasterid*

Aktuella studier av allmän toxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visar ingen särskild risk för människa.

Reproduktionstoxikologiska studier på hanrättor har visat minskad vikt på prostata och sädesblåsor, minskad utsöndring från accessoriska könskörtlar och minskade fertilitetsindex (orsakad av den farmakologiska effekten av dutasterid). Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte känd.

Liksom för andra 5-alfareduktashämmare har feminisering av hanfoster hos rättor och kaniner observerats när dutasterid administrerades under dräktighet. Dutasterid har hittats i blod från honrättor efter att de parat sig med hanrättor som behandlades med dutasterid. När dutasterid administrerades till dräktiga primater observerades ingen feminisering av hanfoster vid blodexponeringar som låg tillräckligt mycket över de som sannolikt återfinns i mänsklig sperma. Det är osannolikt att ett manligt foster påverkas negativt efter överföring av dutasterid via sperma.

### *Tamsulosin*

Studier av allmän toxicitet och gentoxicitet visade ingen särskild risk för människa annat än i samband med tamsulosins farmakologiska egenskaper.

Vid karcinogenicitetsstudier på råttor och möss gav tamsulosinhydroklorid en ökad incidens av proliferativa förändringar av bröstkörtlarna hos honor. Dessa fynd medieras sannolikt av hyperprolaktemi och uppträder endast vid höga doser. De betraktas därför inte som kliniskt relevanta.

Höga doser av tamsulosinhydroklorid ledde till en reversibel minskning av fertiliteten hos hanrättor som ansågs kunna bero på förändringar av spermiehalten eller försämrade ejakulation. Effekterna av tamsulosin på spermieantalet och spermiefunktionen har inte utvärderats.

Administrering av tamsulosinhydroklorid till dräktiga rått- och kaninhonor vid högre än terapeutiska doser har inte gett några belägg för fosterskador.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Hårt kapselskal:

Hypromellos

Karragenan (E407)

Kaliumklorid

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Para-orange (E110)

Innehåll i den mjuka kapseln med dutasterid:

*Innehåll i kapseln:*

Glycerolmonokaprylokaprat

Butylhydroxitoluen (E321)

*Mjukt kapselskal:*

Gelatin

Glycerol

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Triglycerider, medellängkedjiga

Lecitin (kan innehålla sojaolja) (E322)

Tamsulosinpelletar:

Mikrokristallin cellulosa

Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1), dispersion 30 %

Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1)

Magnesiumstearat

Natriumhydroxid

Triacetin

Talk

Titandioxid (E171)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

Öppnade HDPE-flaskor: kapslarna i förpackningar med 30 kapslar får användas högst 6 veckor och kapslarna i förpackningar med 90 kapslar högst 18 veckor efter första öppnandet.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

HDPE-flaska förseglad med aluminiumfolie och barnskyddande förslutning av polypropen.

Alu/Alu-bliester.

De finns i förpackningsstorlekar om 7, 30 och 90 kapslar i antingen HDPE-flaskor eller Alu/Alu-bliesterförpackningar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Dutasterid absorberas genom huden. Därför ska kontakt med läckande kapslar undvikas. Vid kontakt med läckande kapslar ska det berörda hudområdet 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**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

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

37749

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

12.05.2020

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

22.06.2020