

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dutasteride ratiopharm 0,5 mg pehmeät kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 0,5 mg dutasteridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä

Pitkulainen, keltainen, läpinäkymätön, pehmeä, koon 6 liivatekapseli, jonka sisällä on väritöntä tai hieman kellertävää, öljymäistä nestettä tai pehmeää massaa. Kapselissa ei ole painettuja merkintöjä.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

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

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

Suosittelun Dutasteride ratiopharm -annos on yksi kapseli (0,5 mg) suun kautta kerran vuorokaudessa. Iäkkäille potilaille annoksen muutos ei ole tarpeen.

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Annosmuutoksia ei todennäköisesti tarvita potilaille, joilla on munuaisten toiminnanvajausta (ks. kohta 5.2).

#### *Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu, joten varovaisuutta on noudatettava määrättäessä dutasteridia lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Vaikeasta maksan vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden hoidossa dutasteridi on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

#### Antotapa

*Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet*

Kapselit olisi nieltävä kokonaisina ja niitä ei saa pureskella eikä avata, sillä kosketus kapselin sisällön kanssa voi aiheuttaa suun ja nielun limakalvojen ärtymistä. Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Vaikka tilanteen kohentumista voidaan todeta jo varhaisessa vaiheessa, saattaa kestää jopa 6 kuukautta ennen kuin hoitovaste saavutetaan.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille 5-alfareduktaasi-inhibiittoreille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Naisten, lasten ja nuorten hoidossa (ks. kohta 4.6).
- Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen yhdistelmähoiton määräämistä, on hoitoon liittyvät riskit ja hyödyt arvioitava huolellisesti mahdollisesti suurentuneen haittavaikutusten riskin vuoksi (mukaan lukien sydämen vajaatoiminta). Lisäksi on harkittava muiden hoitovaihtoehtojen käyttöä; monoterapiat mukaan lukien (ks. kohta 4.2).

#### *Sydämen vajaatoiminta*

Kahdessa, neljä vuotta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa sydämen vajaatoiminnan (yhdistetty termi, joka käsitti kaikkia raportoituja tapahtumia – ensisijaisesti sydämen vajaatoimintaa ja sydämen kongestiivista vajaatoimintaa) ilmaantuvuus oli suurempi tutkittavilla, jotka saivat dutasteridin ja alfasalpaajan (ensisijaisesti tamsulosiinin) yhdistelmää kuin tutkittavilla, jotka eivät saaneet tällaista yhdistelmää. Näissä kahdessa tutkimuksessa sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus oli alhainen ( $\leq 1\%$ ) ja se vaihteli tutkimusten välillä (ks. kohta 5.1).

#### *Vaikutukset prostataspesifiseen antigeeniin (PSA:han) ja eturauhassyövän havaitsemiseen*

Eturauhasen tunnustelu peräsuolen kautta (tuseeraus) sekä muut tutkimukset eturauhassyövän pois sulkemiseksi on suoritettava ennen Dutasteride ratiopharm -hoidon aloittamista ja määrääjain sen jälkeen.

Prostataspesifisen antigeenin pitoisuus seerumissa on tärkeä osatekijä eturauhassyövän toteamisessa. Kuuden kuukauden hoidon jälkeen dutasteridi laskee keskimääräistä PSA-pitoisuutta seerumissa noin 50 %.

Dutasteridia saavien potilaiden PSA:n lähtötaso on määritettävä uudelleen kuuden kuukauden Dutasteride ratiopharm -hoidon jälkeen. Tämän jälkeen suositellaan säännöllistä PSA-arvojen seuranta. Jos Dutasteride ratiopharm -hoidon aikana PSA-arvot kohoavat matalimmasta PSA-arvosta, tämä voi viitata eturauhassyöpään (erityisesti korkean luokan syöpään) tai huonoon hoitomyöntyvyyteen, eli tällaiset arvojen muutokset on arvioitava huolellisesti, vaikka PSA-arvot olisivatkin edelleen 5-alfareduktaasin estäjiä käyttämättömien miesten normaaliarvojen rajoissa (ks. kohta 5.1). Dutasteride ratiopharmia käyttävän potilaan PSA-arvojen tulkinnassa on vertailuarvoina käytettävä aikaisempia PSA-arvoja.

Dutasteride ratiopharm -hoito ei huononna PSA:n käyttökelpoisuutta eturauhassyövän diagnostiikassa sen jälkeen, kun uusi lähtötaso on määritetty (ks. kohta 5.1).

PSA:n kokonaispitoisuudet seerumissa palautuvat lähtötasolleen 6 kuukauden kuluessa tämän lääkehoidon päättymisestä. Vapaan ja kokonais-PSA:n suhde pysyy vakiona myös dutasteridihoidon aikana. Jos vapaan PSA:n prosentuaalista osuutta käytetään prostatasyyövän toteamiseen, tätä arvoa ei ilmeisesti tarvitse korjata Dutasteride ratiopharm -hoitoa saavilla miehillä.

#### *Eturauhassyöpä ja korkean luokan kasvaimet*

Yhden, kohonneen eturauhassyövän riskin omaavilla miehillä tehdyn kliinisen tutkimuksen tulokset (REDUCE-tutkimus) osoittivat 8 - 10 Gleason-pisteen eturauhassyöpien suurempaa ilmaantuvuutta dutasteridilla hoidetuilla miehillä kuin lumelääkettä saaneilla. Dutasteridin ja korkean luokan

eturauhassyövän välinen yhteys ei ole selvä. Dutasteride ratiopharmia käyttävien miesten eturauhassyövän riskiä on jatkuvasti arvioitava, mukaan lukien PSA-määritykset (ks. kohta 5.1).

#### *Vuotavat kapselit*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Rintarauhasen neoplasia*

Rintasyöpää on raportoitu dutasteridia käyttäneillä miehillä kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 5.1). Lääkärien on ohjeistettava potilaitaan pikaisesti ilmoittamaan kaikista muutoksista rintakudoksessaan, kuten kyhmyistä tai nännieritteestä. Tällä hetkellä ei ole selvää, onko miesten rintasyövän ja pitkäaikaisen dutasteridin käytön välillä syy-yhteys.

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

Tiedot PSA-pitoisuuden dutasteridihoidon aikaisesta pienenemisestä ja ohjeet prostatasyövän toteamiseksi, ks. kappale 4.4.

#### *Muiden lääkkeiden vaikutukset dutasteridin farmakokinetiikkaan*

##### *Käyttö CYP3A4:n ja/tai P-glykoproteiinin estäjien kanssa:*

Dutasteridi eliminoituu pääasiassa metabolian kautta. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että CYP3A4 ja CYP3A5 katalysoivat tätä metaboliaa. Varsinaisia interaktiotutkimuksia ei ole suoritettu potenttien CYP3A4:n estäjien kanssa. Populaatiofarmakokineettisessä tutkimuksessa dutasteridipitoisuudet seerumissa olivat kuitenkin pienellä osalla, samanaikaisesti verapamiilia tai diltiatseemia (kohtalaisen voimakkaat CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin estäjät) saaneilla potilailla keskimäärin 1,6 - 1,8 kertaa korkeammat kuin muilla potilailla.

Pitkäaikainen dutasteridin ja CYP3A4-entsyymin potenttien estäjien (esim. suun kautta annettavan ritonaviirin, indinaviirin, nefatsodonin, itrakonatsolin, ketokonatsolin) samanaikainen käyttö voi suurentaa dutasteridipitoisuutta seerumissa. Lisääntynyt 5-alfareduktaasin esto ei ole todennäköistä, jos dutasteridialtistus suurenee. Dutasteridin annostelutiheyden mahdollista harventamista voidaan kuitenkin harkita, jos haittavaikutuksia esiintyy. On huomattava, että entsyymitoiminnan estymisen yhteydessä pitkä puoliintumisaika saattaa pidentyä entisestään. Tällöin yhdistelmä-lääkityksellä saattaa viedä yli 6 kuukautta ennen kuin uusi vakaa tila saavutetaan.

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

#### *Dutasteridin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan*

Dutasteridi ei vaikuta varfariinin eikä digoksiinin farmakokinetiikkaan. Tämä viittaa siihen, että dutasteridi ei inhiboi/indusoi CYP2C9:ää eikä kuljettaja-P-glykoproteiinia. *In vitro* interaktiotutkimukset osoittavat, että dutasteridi ei inhiboi CYP1A2-, CYP2A6-, CYP2E1-, CYP2C8-, CYP2D6-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2B6- eikä CYP3A4-entsyymejä.

*In vitro* -tutkimuksissa dutasteridi ei metaboloitu ihmisen sytokromi P450 isoentsyymien CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 tai CYP2D6 välityksellä.

Pienessä, kaksi viikkoa kestäneessä, terveillä vapaaehtoisilla miehillä (n = 24) suoritetussa tutkimuksessa dutasteridilla (0,5 mg päivässä) ei ollut vaikutusta tamsulosiinin eikä teratsosiinin farmakokinetiikkaan. Tässä tutkimuksessa ei myöskään nähty merkkejä farmakodynaamisista interaktioista.

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

Dutasteride ratiopharmin käyttö naisille on kontraindisoitu.

##### Raskaus

Muiden 5-alfareduktaasin estäjien tavoin dutasteridi estää testosteronin muuttumisen dihydrotestosteroniksi ja voi siten estää sikiön ulkoisten sukuelinten kehittymisen, jos lääkettä annetaan poikasikiötä odottavalle naiselle (ks. kohta 4.4). Pieniä dutasteridimääriä on todettu sellaisten henkilöiden siemennesteestä, jotka ovat käyttäneet dutasteridia annostuksella 0,5 mg vuorokaudessa. Ei tiedetä, voiko poikasikiöön kohdistua haitallisia vaikutuksia, jos raskaana oleva nainen altistuu dutasteridihoitoa saavan miehen siemennesteelle (riski on suurimmillaan 16 ensimmäisen raskausviikon aikana).

Kuten muidenkin 5-alfareduktaasin estäjien käytön yhteydessä, dutasteridin käytössä suositellaan, että potilas välttää altistamista partneriaan siemennesteelleen (käyttämällä kondomia) tilanteissa, jolloin potilaan partneri on tai mahdollisesti saattaa olla raskaana.

Prekliiniset tiedot, ks. kohta 5.3.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö dutasteridi ihmisen rintamaitoon.

##### Hedelmällisyys

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

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

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

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Dutasteridimonoterapia

Kaksi vuotta kestäneissä faasin III lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa noin 19 % dutasteridia saaneista 2 167 potilaasta koki haittavaikutuksia ensimmäisen hoitovuotensa aikana. Suurimmaksi osaksi haittavaikutukset olivat lieviä tai kohtalaisia ja ne kohdistuivat sukupuolielimiin. Haittavaikutusprofiilissa ei ollut todettavissa muutoksia, kun tutkimushoitoa jatkettiin avoimen tutkimuksen piirissä vielä kahden lisävuoden ajan.

Seuraavassa taulukossa luetellaan kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa sekä dutasteridin markkinoille tulon jälkeisen kliinisen käytön yhteydessä ilmenneet haittavaikutukset. Kliinisistä tutkimuksista on ilmoitettu ne haittavaikutukset, jotka tutkijat luokittelivat lääkkeitä johtuviksi (ilmaantuvuus  $\geq 1\%$ ) ja joita ensimmäisen hoitovuoden aikana esiintyi yleisemmin dutasteridia kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Markkinoille tulon jälkeisen kliinisen käytön yhteydessä ilmenneet haittavaikutukset on kerätty spontaaneista haittavaikutusraporteista, joten niiden todellista esiintyvyyttä ei tunneta.

*Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $\geq 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10,000$ ,  $\geq 1/1,000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10,000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).*

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Ilmaantuvuus kliinisissä tutkimuksissa	
		Ilmaantuvuus ensimmäisen tutkimusvuoden aikana (n = 2 167)	Ilmaantuvuus toisen tutkimusvuoden aikana (n = 1 744)
Sukupuolielimet ja rinnat	Impotenssi*	6,0 %	1,7 %
	Libidon muutokset (libidon lasku) *	3,7 %	0,6 %
	Ejakulaatiohäiriöt*	1,8 %	0,5 %
	Rintojen häiriöt <sup>+</sup>	1,3 %	1,3 %
Immuunijärjestelmä	Allergiset reaktiot, kuten ihottuma, kutina, nokkosihottuma, paikallinen turvotus ja angioedeema	<b>Ilmaantuvuus arvioitu markkinoille tulon jälkeen kertyneen datan perusteella</b>	
		Tuntematon	
Psykkiset häiriöt	Masennus	Tuntematon	
Iho ja ihonalainen kudος	Alopesia (ensisijaisesti vartalon karvoituksen harveneminen/lähtö), hypertrikoosi	Melko harvinainen	
Sukupuolielimet ja rinnat	Kivesten kipu ja turvotus	Tuntematon	

\* 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> kuten rintojen arkuus ja rintarauhasten suureneminen.

#### Dutasteridin yhdistelmähoito alfasalpaaja tamsulosiinin kanssa

CombAT-tutkimuksessa verrattiin kerran päivässä otettavaa 0,5 mg:n dutasteridiannosta (n = 1 623) ja 0,4 mg:n tamsulosiiniannosta (n = 1 611) yksinään sekä yhdistelmähoitona (n = 1 610). Tästä neljä vuotta kestäneestä tutkimuksesta saadut tiedot osoittavat, että tutkijoiden arvion mukaan lääkkeestä johtuvien haittavaikutusten frekvenssit ensimmäisen, toisen, kolmannen ja neljännen hoitovuoden aikana olivat 22 %, 6 %, 4 % ja 2 % dutasteridi/tamsulosiiniyhdistelmähoidolla, 15 %, 6 %, 3 % ja 2 % dutasteridimonoterapialla ja 13 %, 5 %, 2 % ja 2 % tamsulosiinihoitolla. Korkeampi haittavaikutusfrekvenssi yhdistelmähoitoryhmässä ensimmäisen hoitovuoden aikana johtui korkeammasta sukupuolielimiin kohdistuneiden haittojen frekvenssistä, ja etenkin tässä ryhmässä todetuista ejakulaatiohäiriöistä.

Seuraavia tutkijoiden mielestä lääkkeestä johtuvia haittavaikutuksia ilmoitettiin CombAT-tutkimuksen ensimmäisen hoitovuoden aikana frekvenssillä  $\geq 1\%$ . Näiden haittojen esiintyvyys neljän hoitovuoden ajalta on esitetty seuraavassa taulukossa:

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys hoitajakson aikana			
		1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi	4. vuosi

	Yhdistelmähoito <sup>a</sup> (n)	(n = 1 610)	(n = 1 428)	(n = 1 283)	(n = 1 200)
	Dutasteridi	(n = 1 623)	(n = 1 464)	(n = 1 325)	(n = 1 200)
	Tamsulosiini	(n = 1 611)	(n = 1 468)	(n = 1 281)	(n = 1 112)
Hermosto	Heitehuimaus				
	Yhdistelmähoito <sup>a</sup>	1,4 %	0,1 %	< 0,1 %	0,2 %
	Dutasteridi	0,7 %	0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %
	Tamsulosiini	1,3 %	0,4 %	< 0,1 %	0 %
Sydän	Sydämen vajaatoiminta (yhdistelmätermi <sup>b</sup> )				
	Yhdistelmähoito <sup>a</sup>	0,2 %	0,4 %	0,2 %	0,2 %
	Dutasteridi	< 0,1 %	0,1 %	< 0,1 %	0 %
	Tamsulosiini	0,1 %	< 0,1 %	0,4 %	0,2 %
Sukupuolielimet ja rinnat, psyykkiset häiriöt, tutkimukset	Impotenssi <sup>c</sup>				
	Yhdistelmähoito <sup>a</sup>	6,3 %	1,8 %	0,9 %	0,4 %
	Dutasteridi	5,1 %	1,6 %	0,6 %	0,3 %
	Tamsulosiini	3,3 %	1,0 %	0,6 %	1,1 %
	Sukupuolivietin muutokset (heikkeneminen) <sup>c</sup>				
	Yhdistelmähoito <sup>a</sup>	5,3 %	0,8 %	0,2 %	0 %
	Dutasteridi	3,8 %	1,0 %	0,2 %	0 %
	Tamsulosiini	2,5 %	0,7 %	0,2 %	< 0,1 %
	Ejakulaatiohäiriöt <sup>c</sup>				
	Yhdistelmähoito <sup>a</sup>	9,0 %	1,0 %	0,5 %	< 0,1 %
	Dutasteridi	1,5 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Tamsulosiini	2,7 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Rintoihin liittyvät häiriöt <sup>d</sup>				
	Yhdistelmähoito <sup>a</sup>	2,1 %	0,8 %	0,9 %	0,6 %

	Dutasteridi	1,7 %	1,2 %	0,5 %	0,7 %
	Tamsulosiini	0,8 %	0,4 %	0,2 %	0 %

<sup>a</sup> = Yhdistelmähoito on 0,5 mg dutasteridia kerran vuorokaudessa plus 0,4 mg tamsulosiinia kerran vuorokaudessa.

<sup>b</sup> = Sydämen vajaatoiminnan yhdistelmätermi käsittää sydämen kongestiivisen vajaatoiminnan, sydämen vajaatoiminnan, vasemman kammion vajaatoiminnan, akuutin sydämen vajaatoiminnan, kardiogeenisen sokin, akuutin vasemman kammion vajaatoiminnan, akuutin oikean kammion vajaatoiminnan, kammioperäisen vajaatoiminnan, kardiopulmonaarisen vajaatoiminnan ja kongestiivisen kardiomyopatian.

<sup>c</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>d</sup> = käsittää mm. rintojen arkuuden ja suurenemisen.

### Muut tiedot

REDUCE-tutkimuksessa havaittiin 8 - 10 Gleason-pisteen eturauhassyöpien suurempaa ilmaantuvuutta dutasteridilla hoidetuilla miehillä verrattuna lumelääkettä saaneisiin miehiin (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Ei ole pystytty osoittamaan, vaikuttiko dutasteridin eturauhasen kokoa pienentävä vaikutus tai tutkimukseen liittyvät tekijät näihin tuloksiin.

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
 PL 55  
 FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Vapaaehtoisilla koehenkilöillä suoritetuissa dutasteriditutkimuksissa on tutkimushenkilöille annettu jopa 40 mg:n kerta-annoksia dutasteridia/vrk (80-kertainen terapeutinen annos) 7 päivän ajan ilman merkittäviä turvallisuusongelmia. Kliinisissä tutkimuksissa potilaille on annettu 5 mg:n vuorokausiannoksia 6 kuukauden ajan. Näissä tutkimuksissa ei ilmennyt muita haittavaikutuksia kuin terapeutisia 0,5 mg:n annoksia käytettäessä. Dutasteridille ei ole olemassa spesifistä antidootia, joten epäillyissä yliannostustapauksissa on annettava oireenmukaista hoitoa sekä tukihoidoa tarpeen mukaan.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Testosteroni-5-alfareduktaasin estäjät,  
 ATC-koodi: G04CB02

*Vaikutusmekanismi*

Dutasteridi pienentää veressä kiertävän dihydrotestosteronin (DHT) pitoisuutta estämällä sekä tyypin 1 että tyypin 2 5-alfareduktaasi-isoentsyymien toimintaa. Nämä entsyymit ovat vastuussa testosteronin muuntumisesta 5-alfadihydrotestosteroniksi.

### Dutasteridimonoterapia

#### *Vaikutukset dihydrotestosteroniin/testosteroniin*

Dutasteridivuorokausiannosten vaikutus DHT-pitoisuuteen on annosriippuvaista ja muutos on havaittavissa 1 - 2 viikkoa jatkuneen hoidon jälkeen (ensimmäisen viikon jälkeen 85 %:n ja toisen viikon jälkeen 90 %:n pitoisuuden laskut).

Hyvänlaatuista eturauhasen liikakasvua sairastavilla potilailla, joita hoidettiin 0,5 mg:lla dutasteridia/vrk, keskimääräinen seerumin DHT-pitoisuuden lasku oli vuoden jälkeen 94 % ja keskimääräinen lasku kahden vuoden jälkeen 93 %. Keskimääräinen testosteronipitoisuuden nousu seerumissa oli puolestaan 19 % sekä yhden että kahden vuoden kohdalla.

#### *Vaikutus eturauhasen tilavuuteen*

Merkittävää prostatan koon pientymistä on todettu jo yhden kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta. Pientyminen on sitten jatkunut 24 kuukauteen saakka ( $p < 0,001$ ). Dutasteridilla on saatu aikaiseksi eturauhasen kokonaistilavuuden pienenemisen keskimääräin 23,6 %:lla (lähtötasosta 54,9 ml arvoon 42,1 ml) yhden vuoden hoidolla verrattuna 0,5 %:n keskimääräiseen pienenemiseen lumelääkeryhmän potilailla (lähtötasosta 54,0 ml arvoon 53,7 ml). Eturauhasen välivyöhykkeen tilavuus pieneni myös merkitsevästi ( $p < 0,001$ ) jo yhden kuukauden hoidolla, ja tämä muutos jatkui 24 kuukauteen saakka. Kahdentoista kuukauden kohdalla välivyöhykkeen tilavuus oli pienentynyt keskimäärin 17,8 % (lähtöarvosta 26,8 ml arvoon 21,4 ml), kun se puolestaan oli suurentunut keskimäärin 7,9 % lumelääkeryhmän potilailla (arvosta 26,8 ml arvoon 27,5 ml). Prostatan tilavuudessa 2 vuoden kaksoissokkoutetun hoidon aikana havaittu pientyminen säilyi 2 vuoden avoimen jatkotutkimuksen ajan. Eturauhasen koon pientymisen myötä myös oireet lievittyvät ja akuutin virtsaummen riski sekä kirurgisten toimenpiteiden tarve vähenevät.

#### Kliiniset tutkimukset

Dutasteridia annoksella 0,5 mg/vrk:ssa ja lumelääkettä on tutkittu 4 325 miespotilaalla, joilla oli eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun aiheuttamia kohtalaisia tai vaikeita oireita. Potilaiden eturauhasen tilavuus oli  $\geq 30$  ml ja PSA-arvo välillä 1,5 - 10 ng/ml kolmessa tehokkuutta selvittäneessä, 2 vuotta kestäneessä, lumelääkekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, monikansallisessa monikeskuspäätutkimuksessa. Tutkimuksia jatkettiin vielä avoimina tutkimuksina aina 4 vuoteen saakka siten, että kaikki potilaat, jotka pysyivät mukana, saivat saman 0,5 mg:n dutasteridiannoksen. 37 % alun perin lumelääkeryhmiin satunnaistetuista potilaista ja 40 % dutasteridiryhmiin satunnaistetuista potilaista pysyi mukana tutkimuksessa koko neljän vuoden ajan. Suurin osa tutkimusten avoimiin jatko-osiin osallistuneista 2 340 potilaista (71 %) pysyi tutkimuksessa mukana koko kaksi vuotta kestäneen avoimen vaiheen ajan.

Tärkeimmät kliinistä tehoa koskevat parametrit olivat AUA-SI (American Urological Association Symptom Index), virtsan huippuvirtaama ( $Q_{max}$ ) ja akuutin virtsaummen esiintyvyys sekä hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvuun liittyvien kirurgisten toimenpiteiden tarve.

AUA-SI on 7-kohtainen eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireita kartoittava kysely, jonka enimmäispistemäärä on 35. Tutkimusten alkaessa potilaiden pistemäärä oli keskimäärin 17. Kuuden kuukauden, yhden ja kahden vuoden hoidon jälkeen keskimääräinen paraneminen oli lumelääkeryhmien osalta 2,5; 2,5 ja 2,3 pistettä. Vastaava tilanteen kohentuminen dutasteridiryhmissä oli 3,2; 3,8 ja 4,5 pistettä. Erot ryhmien välillä olivat tilastollisesti merkitsevät. Kahden ensimmäisten, kaksoissokkoutettuna toteutettujen hoitovuosien aikana todetut AUA-SI:n paranemiset jatkuivat kahden vuoden avoimen jatkotutkimusten ajan.

#### *$Q_{max}$ (virtsan huippuvirtaama)*

Suoritetuissa tutkimuksissa virtsan keskimääräinen huippuvirtaama ( $Q_{max}$ ) lähtötasossa oli noin 10 ml/s (normaali  $Q_{max}$  on  $\geq 15$  ml/s). Yhden ja kahden vuoden hoidon jälkeen virtaama oli lumelääkeryhmissä parantunut arvoilla 0,8 ja 0,9 ml/s. Vastaavat paranemiset dutasteridiryhmissä olivat 1,7 ja 2,0 ml/s. Ero

ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ensimmäisestä kuukaudesta aina 24 kuukauden arvoon saakka. Kahden ensimmäisen kaksoissokkoutetun hoitovuoden aikana mitatun virtsan huippuvirtaaman kohentuminen jatkui vielä kaksi vuotta kestäneiden avointen jatkotutkimusten ajan.

#### *Akuutti virtsaumpi ja kirurgiset toimenpiteet*

Kahden vuoden hoidon jälkeen akuutin virtsaummen esiintyvyys oli 4,2 % lumelääkeryhmissä ja 1,8 % dutasteridiryhmissä (riskin pienentyminen 57 %:lla). Tämä ero on tilastollisesti merkitsevä ja tarkoittaa, että 42 potilasta (95 %:n luottamusväli: 30 - 73) on hoidettava kahden vuoden ajan, jotta vältettäisiin yksi akuutti virtsaumpi.

Hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvuun liittyvien kirurgisten toimenpiteiden tarve oli kahden vuoden jälkeen 4,1 % lumelääkeryhmissä ja 2,2 % dutasteridiryhmissä (riskin pienentyminen 48 %:lla). Tämä ero on tilastollisesti merkitsevä ja tarkoittaa, että 51 potilasta (95 %:n luottamusväli: 33 - 109) täytyy hoitaa kahden vuoden ajan, jotta vältettäisiin yhdeltä kirurgiselta toimenpiteeltä.

#### *Hiusten kasvu*

Dutasteridin vaikutuksia karvankasvuun ei virallisesti selvitetty faasin III tutkimusohjelmassa, mutta 5-alfareduktaasin estäjät saattavat vähentää hiustenlähtöä ja voivat edesauttaa karvankasvua miehillä, joilla on miehille tyypillistä hiustenlähtöä (ns. androgeeninen alopecia).

#### *Kilpirauhasen toiminta*

Kilpirauhastoimintaa arvioitiin vuoden kestäneessä tutkimuksessa terveillä miehillä. Vapaan tyroksiinin pitoisuudet säilyivät stabiileina dutasteridihoidon aikana, mutta TSH-tasot olivat yhden vuoden hoitajakson lopussa nousseet hieman (0,4 MCIU/ml) verrattuna lumelääkkeeseen. Vaikka TSH-tasot muuttuivatkin, TSH:n keskimääräinen vaihteluväli (1,4 - 1,9 MCIU/ml) säilyi kuitenkin normaaliarvojen rajoissa (0,5 - 5/6 MCIU/ml). Vapaan tyroksiinin pitoisuus pysyi stabiilina, normaalin vaihteluvälin alueella ja samanlaisena lumelääkkeellä ja dutasteridilla. Muutoksia TSH-tasossa ei pidetty kliinisesti merkittävänä. Suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa ei ole nähty mitään viitteitä siitä, että dutasteridilla olisi haitallisia vaikutuksia kilpirauhasen toimintaan.

#### *Rintarauhasen neoplasia*

Kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa saavutettiin 3 374 potilasvuoden dutasteridialtistus, sekä dutasteridin rekisteröintiprosessin aikaan suoritetuissa kahden vuoden avoimissa jatkotutkimuksissa ilmoitettiin kaksi rintasyöpätapausta dutasteridiryhmässä ja yksi tapaus lumelääkettä saaneiden ryhmässä. Neljä vuotta kestäneissä CombAT- ja REDUCE-nimisissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa dutasteridialtistuksen kesto oli yhteensä 17 489 potilasvuotta ja dutasteridin + tamsulosiinin yhdistelmäaltistuksen kesto oli yhteensä 5 027 potilasvuotta, rintasyöpätapauksia ei raportoitu missään hoitoryhmässä.

Tällä hetkellä ei ole selvää, onko miesten rintasyövän ja pitkäaikaisen dutasteridin käytön välillä syy-yhteyttä.

#### *Vaikutukset miesten hedelmällisyyteen*

0,5 mg:n päivittäisten dutasteridiannosten vaikutuksia siemennesteen ominaisuuksiin tutkittiin terveillä, vapaaehtoisilla, 18 - 52-vuotiailla miehillä (dutasteridi n = 27; lumelääke n = 23) 52 viikkoa kestäneen hoidon ajan. Hoitajakson jälkeen tutkimukseen osallistuneita seurattiin vielä 24 viikon ajan. Viikkoon 52 mennessä siittiöiden kokonaismäärä oli dutasteridiryhmässä vähentynyt lähtötasosta keskimäärin 23 %, siemennesteen tilavuus puolestaan 26 % ja siittiöiden liikkuvuus 18 %, kun tuloksia oli korjattu lumelääkeryhmässä lähtötilanteesta tapahtuneisiin muutoksiin nähden. Siittiöiden pitoisuus ja morfologia olivat säilyneet ennallaan. 24 viikon jatkoseurannan jälkeen siittiöiden kokonaismäärä oli dutasteridiryhmässä edelleen keskimäärin 23 % lähtötasoa alhaisempi. Kaikkien parametrien keskimääräiset arvot säilyivät normaaliarvojen rajoissa koko tutkimuksen ajan, eikä yksikään niistä täyttänyt ennalta määrättyä, kliinisesti merkittävän muutoksen kriteeriä (30 % muutos). Tästä huolimatta kahdella dutasteridiryhmään kuuluneella miehellä siittiöiden lukumäärä oli viikkoon 52 mennessä laskenut yli 90 %

lähtötasosta. Näillä henkilöillä tilanne oli osittain lähtenyt korjaantumaan 24 viikkoa kestäneen seurantajakson aikana. Miesten hedelmällisyyttä heikentävää vaikutusta ei voida sulkea pois.

#### Dutasteridi yhdistettynä alfasalpaaja tamsulosiiniin

Eräässä monikansallisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmin suoritettussa monikeskustutkimuksessa arvioitiin 0,5 mg:n dutasteridivuorokausiannoksia (n = 1 623); 0,4 mg:n tamsulosiinivuorokausiannoksia (n = 1 611) ja 0,5 mg:n dutasteridivuorokausiannosten ja 0,4 mg:n tamsulosiinivuorokausiannosten yhdistelmää (n = 1 610) kohtalaisia tai vaikeita eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun liittyviä oireita kokevilla, tilavuudeltaan  $\geq 30$  ml:n eturauhasen omaavilla miehillä, joiden PSA-arvot olivat välillä 1,5 - 10 ng/ml (CombAT-tutkimus). Noin 53 % tutkimukseen osallistuneista koehenkilöistä oli aiemmin altistunut 5-alfareduktaasin estäjä- tai alfasalpaajahoidolle. Ensisijaisena tehon päätemuuttujana ensimmäisten kahden hoitovuoden aikana oli IPSS-pisteiden muutos (International Prostate Symptom Score). Tämä on kahdeksan kohtaa käsittävä, AUA-SI:hin perustuva oireiden arviointiasteikko, johon lisäksi on sisällytetty kysymys elämänlaadusta. Tutkimuksen toissijaisina päätemuuttujina olivat virtsan huippuvirtaama ( $Q_{max}$ ) ja eturauhasen tilavuus kahden hoitovuoden jälkeen.

Yhdistelmähoidolla saavutettiin merkittävä IPSS-etu kolmannelta hoitokuukaudesta lähtien, kun tilannetta verrattiin pelkkään dutasteridiin, ja yhdeksännestä hoitokuukaudesta lähtien, kun tilannetta verrattiin pelkkään tamsulosiiniin. Virtsan huippuvirtaaman osalta yhdistelmähoito nähtiin merkittävä etu kuudennesta hoitokuukaudesta lähtien sekä dutasteridi- että tamsulosiinimonoterapiaan nähden.

Neljännestä hoitovuoden kohdalla ensisijaisena tehon päätemuuttujana oli aika ensimmäiseen akuuttiin virtsaumpitapahtumaan tai hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvun vaatimaan leikkaustoimenpiteeseen. Neljän hoitovuoden jälkeen yhdistelmähoito oli vähentänyt akuutin virtsaummen ja eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun vuoksi tehtyjen leikkausten riskiä kliinisesti merkittäväällä tavalla (riskin pientyminen 65,8 %:lla,  $p < 0,001$ ; 95 %:n luottamusväli: 54,7 % - 74,1 %) suhteessa tamsulosiinimonoterapiaan. Neljännestä hoitovuoteen mennessä akuutin virtsaummen ja eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun leikkaustoimenpiteiden ilmaantuvuus oli 4,2 % yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä ja 11,9 % tamsulosiinimonoterapiaa saaneiden ryhmässä ( $p < 0,001$ ). Dutasteridimonoterapiaan nähden yhdistelmähoito vähensi akuutin virtsaummen ja eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun leikkaustoimenpiteiden riskiä 19,6 %:lla ( $p = 0,18$ ; 95 %:n luottamusväli: -10,9 % - 41,7 %). Akuutin virtsaummen ja eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun leikkaustoimenpiteiden ilmaantuvuus neljännestä hoitovuoteen mennessä oli 4,2 % yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä ja 5,2 % dutasteridimonoterapiaa saaneiden ryhmässä.

Neljän hoitovuoden jälkeen tarkasteltuja tehon toissijaisia päätemuuttujia olivat aika tilan kliiniseen etenemiseen (määriteltiin seuraavien osatekijöiden summana: IPSS-pisteiden huononeminen  $\geq 4$  pisteellä, hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvuun liittyvät akuutit virtsaumpitapaukset, inkontinenssi, virtsatieinfektiot ja munuaisten vajaatoiminta), IPSS-pisteiden (International Prostate Symptom Score), virtsan huippuvirtaaman ( $Q_{max}$ ) ja eturauhasen tilavuuden muutos. Seuraavassa taulukossa esitetään tulokset neljän vuoden ajalta.

Muuttuja	Ajankohta	Yhdistelmähoito	Dutasteridi	Tamsulosiini
Akuutti virtsaumpi tai BPH:n vaatima leikkaus (%)	Ilmaantuvuus 48 kuukauden kohdalla	4,2	5,2	11,9 <sup>a</sup>
Tilanteen kliininen eteneminen* (%)	48 kk:n kohdalla	12,6	17,8 <sup>b</sup>	21,5 <sup>a</sup>
IPSS (pisteitä)	[Lähtötaso]	[16,6]	[16,4]	[16,4]

	48 kk:n kohdalla (muutos lähtötasosta)	-6,3	-5,3 <sup>b</sup>	-3,8 <sup>a</sup>
Q <sub>max</sub> (ml/s)	[Lähtötaso] 48 kk:n kohdalla (muutos lähtötasosta)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 <sup>a</sup>
Eturauhasen tilavuus (ml)	[Lähtötaso] 48 kk:n kohdalla (prosentuaalinen muutos lähtötasosta)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 <sup>a</sup>
Eturauhasen välivyöhykkeen tilavuus (ml) <sup>#</sup>	[Lähtötaso] 48 kk:n kohdalla (prosentuaalinen muutos lähtötasosta)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 <sup>a</sup>
BPH:n vaikuttavuus-indeksi (BPH impact index, BII) (yksikköä)	[Lähtötaso] 48 kk:n kohdalla (muutos lähtötasosta)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 <sup>b</sup>	[5,3] -1,2 <sup>a</sup>
IPSS:n kysymys 8 (hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvuun liittyvä terveydentila) (yksikköä)	[Lähtötaso] 48 kk:n kohdalla (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 vakioituja keskiarvon muutoksia.

\* Kliininen eteneminen määriteltiin IPSS-pisteiden huononemisenä  $\geq 4$  pisteen verran, hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvuun liittyvien akuuttien virtsaumpitapausten, inkontinenssin, virtsatieinfektioiden ja munuaisten vajaatoiminnan yhdistelmänä.

<sup>#</sup> Mitattu tietyissä valituissa tutkimuskeskuksissa (13 % satunnaistetuista potilaista kuului tähän ryhmään)

<sup>a</sup> Yhdistelmähoidolla saavutettiin tilastollinen merkitsevyys ( $p < 0,001$ ) suhteessa tamsulosiiniin kuukauteen 48 mennessä.

<sup>b</sup> Yhdistelmähoidolla saavutettiin tilastollinen merkitsevyys ( $p < 0,001$ ) suhteessa dutasteridiin kuukauteen 48 mennessä.

### Sydämen vajaatoiminta

Neljä vuotta kestäneessä, dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmää selvittäneessä eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun tutkimuksessa, johon osallistui 4 844 miestä (CombAT-tutkimus), sydämen vajaatoiminnaksi kutsuttuun yhdistelmätermiin kuuluvat haittatapahtumat olivat yleisempiä yhdistelmähoitoryhmässä (14/1 610; 0,9 %) kuin kummassakaan monoterapiaryhmässä (dutasteridi: 4/1 623, eli 0,2 % ja tamsulosiini 10/1 611, eli 0,6 %).

Erillisessä, neljä vuotta kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 8 231 iältään 50 - 75-vuotiasta miestä, joiden biopsianäytteet ennen tutkimuksen alkua olivat negatiiviset eturauhassyövän osalta ja joiden PSA-arvot lähtötasossa olivat välillä 2,5 - 10,0 ng/ml (50 - 60-vuotiaat) tai välillä 3 - 10,0 ng/ml (yli 60-vuotiaat) (ns. REDUCE-tutkimus), sydämen vajaatoiminnaksi kutsuttuun yhdistelmätermiin kuuluvat haittatapahtumat olivat yleisempiä dutasteridia 0,5 mg:n päiväännöksiin käyttävien miesten ryhmässä (30/4 105, eli 0,7 %)

kuin lumelääkettä saavien ryhmässä (16/4 126, eli 0,4 %). Tämän tutkimuksen *post-hoc*-analyysi osoitti suuremman sydämen vajaatoiminnan yhdistelmätermiin kuuluvien hättätapahtumien ilmaantuvuuden dutasteridia ja alfasalpaajaa samanaikaisesti käytävillä miehillä (12/1 152, eli 1,0 %) verrattuna miehiin, jotka käyttivät dutasteridia ilman alfa-salpaajalisää (18/2 953, eli 0,6 %), lumelääkettä ja alfasalpaajaa (1/1 399, eli < 0,1 %) tai lumelääkettä ilman alfasalpaajaa (15/2 727, eli 0,6 %) (ks. kohta 4.4).

#### Eturauhassyöpä ja korkean asteen kasvaimet

Neljä vuotta kestäneessä lumelääkettä ja dutasteridia verranneessa tutkimuksessa, johon osallistui 8 231 iältään 50 - 75-vuotiaasta miestä, joiden biopsianäytteet ennen tutkimuksen alkua olivat negatiiviset eturauhassyövän osalta ja joiden PSA-arvot lähtötasossa olivat välillä 2,5 - 10,0 ng/ml (50 - 60-vuotiaat) tai välillä 3 - 10,0 ng/ml (yli 60-vuotiaat) (ns. REDUCE-tutkimus), eturauhasen neulabiopsianäytteet, joiden perusteella voitiin arvioida Gleason-pisteet, olivat käytettävissä 6 706 tutkimushenkilön osalta. Tutkimuksen aikana 1 517 tutkimushenkilöllä todettiin eturauhassyöpä. Suurin osa biopsialla havaittavissa olevista syöivistä molemmissa hoitoryhmissä luokiteltiin matala-asteisiksi kasvaimiksi (Gleason-pisteet 5 - 6 ; 70 %).

Dutasteridiryhmässä Gleason-pisteiltään 8 - 10 olevia eturauhassyöpätapauksia ilmeni enemmän (n = 29, eli 0,9 %) kuin lumelääkeryhmässä (n = 19; eli 0,6 %) (p = 0,15). Vuosina 1 - 2 Gleason-pisteiltään 8 - 10 olevia eturauhassyöpätapauksia todettiin saman verran dutasteridiryhmässä (n = 17, eli 0,5 %) kuin lumelääkeryhmässä (n = 18, eli 0,5 %). Vuosina 3 - 4 Gleason-pisteiltään 8 - 10 olevia eturauhassyöpätapauksia sen sijaan todettiin enemmän dutasteridiryhmässä (n = 12, eli 0,5 %) kuin lumelääkeryhmässä (n = 1, eli < 0,1 %) (p = 0,0035). Yli neljä vuotta jatkuvan dutasteridihoidon tehosta eturauhassyöpäriskin omaavien potilaiden hoidossa ei ole olemassa tietoja. Dutasteridiryhmässä Gleason-pisteiltään 8 - 10 olevien syöpätapausten diagnoosien määrä säilyi johdonmukaisena (0,5 % molempina ajanjaksoina) koko tutkimusjakson ajan (vuodet 1 - 2 ja vuodet 3 - 4). Lumelääkeryhmässä Gleason-pisteiltään 8 - 10 olevien eturauhassyöpädiagnoosien määrä sen sijaan oli alhaisempi vuosina 3 - 4 kuin vuosina 1 - 2 (< 0,1 % vs. 0,5 %) (ks. kohta 4.4). Gleason-pisteiltään 7 - 10 olevien syöpätapausten esiintyvyyksissä ei ollut ryhmien välisiä eroja (p = 0,81).

Erään neljä vuotta kestäneen eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu-tutkimuksen (CombAT-tutkimus) protokollassa ei ollut pakollisia biopsioita ja kaikki eturauhassyöpädiagnoosit perustuivat siten epäilyjen perusteella tehtyihin biopsioihin. Gleason-pisteiltään 8 - 10 olevien syöpätapausten määrät olivat 8 (0,5 %) dutasteridiryhmässä, 11 (0,7 %) tamsulosiiniryhmässä ja 5 (0,3 %) yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä.

Dutasteridin ja korkean asteen eturauhassyöpätapausten välinen suhde ei ole selvä.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Aika huippupitoisuuden saavuttamiseen seerumissa on noin 1 - 3 tuntia suun kautta otetun 0,5 mg:n dutasteridikerta-annoksen jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on noin 60 %. Ruokailu ei vaikuta hyötyosuuteen.

### Jakautuminen

Dutasteridilla on suuri jakaantumistilavuus (300 - 500 l) ja lääkeaine sitoutuu suuressa määrin plasman proteiineihin (> 99,5 %). Päivittäisen annostelun myötä dutasteridipitoisuus seerumissa saavuttaa kuukaudessa 65 %:in tason ja kolmessa kuukaudessa noin 90 %:in tason vakaan tilan pitoisuuteen nähden.

Vakaan tilan noin 40 ng/ml:n pitoisuus seerumissa saavutetaan kuusi kuukautta jatkuneen, kerran vuorokaudessa 0,5 mg:n annoksin toteutetun dutasteridihoidon jälkeen. Keskimäärin 11,5 % seerumissa olevasta dutasteridista jakaantuu siemennesteeseen.

### Eliminaatio

Dutasteridi läpikäy laajan metabolian *in vivo*. *In vitro* dutasteridi metaboloituu sytokromi P450 3A4:n ja 3A5:n vaikutuksesta kolmeksi monohydroksimetaboliitiksi ja yhdeksi dihydroksimetaboliitiksi.

Kun dutasteridia vakaassa tilassa otetaan suun kautta 0,5 mg:n vuorokausiannoksin, erittyy otetusta annoksesta 1,0 - 15,4 % (keskimäärin 5,4 %) muuttumattomana dutasteridina ulosteeseen. Loppuosa erittyy ulosteeseen neljänä päämetaboliittina suhteissa 39 %, 21 %, 7 % ja 7 % lääkeaineperäisen materiaalin kokonaismäärästä sekä kuutena vähemmän tärkeänä metaboliittina (alle 5 % kutakin näistä). Ihmisen virtsasta on havaittavissa vain erittäin pienet muuttumattomat dutasteridipitoisuudet (alle 0,1 % otetusta annoksesta).

Dutasteridin eliminaatio on annoksesta riippuvainen ja prosessi näyttäisi muodostuvan kahdesta rinnakkaisesta eliminaatioreitistä, joista toinen saturoituu kliinisesti merkitsevillä pitoisuustasoilla ja toinen on ei-saturoituva.

Kun dutasteridipitoisuudet seerumissa ovat alhaiset (alle 3 ng/ml), dutasteridi poistuu nopeasti elimistöstä sekä pitoisuudesta riippuvaa että pitoisuudesta riippumatonta reittiä pitkin. 5 mg tai tätä pienempien kerta-annosten yhteydessä on nähty nopeaa puhdistumaa ja lyhyttä, 3 - 9 vuorokauden puoliintumisaikaa.

Jatkuvan, 0,5 mg:n vuorokausiannoksin tapahtuvan annostelun myötä saavutettujen terapeuttisten pitoisuuksien yhteydessä kahdesta reitistä hitaampi, eli lineaarinen eliminaatioreitti on vallitseva ja puoliintumisaika noin 3 - 5 viikkoa.

#### *Iäkkäät potilaat*

Dutasteridin yhden 5 mg:n kerta-annoksen jälkeistä farmakokinetiikkaa on selvitetty 36 terveellä, vapaaehtoisella, 24 - 87-vuotiaalla miehellä. Altistuminen dutasteridille ei eronnut merkittävästi eri ikäryhmien välillä, mutta lääkkeen puoliintumisaika oli lyhyempi alle kuin yli 50-vuotiailla miehillä. Puoliintumisajassa ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevää eroa, kun 50 - 69 -vuotiaiden lukuja verrattiin yli 70-vuotiaiden vastaaviin.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoiminnan mahdollista vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Tiedetään kuitenkin, että ihmisen virtsaan erittyy vakaassa tilassa alle 0,1 % 0,5 mg:n dutasteridiannoksesta, joten kliinisesti merkittävää dutasteridipitoisuuden nousua plasmassa ei ole odotettavissa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu (ks. kohta 4.3). Koska dutasteridi pääosin poistuu metabolian kautta, dutasteridipitoisuuden plasmassa oletetaan nousevan ja puoliintumisaajan pitenevän näillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Tähän mennessä suoritettujen yleistä toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Urosrotilla suoritetuissa lisääntymistoksisuuskokeissa on nähty eturauhasen ja rakkularauhasten painon pienenemistä, vähentynyttä eritystä lisäsukuelimistä sekä hedelmällisyyden heikentymistä (aiheutuu dutasteridin farmakologisesta vaikutuksesta). Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Kuten muidenkin 5-alfareduktaasin estäjien käytön yhteydessä rotilla ja kaneilla on todettu koirassikiöiden feminisaatiota, kun dutasteridia annettiin emoilte tiineyden aikana. Dutasteridia on todettu naarasrottien veressä sen jälkeen kun ne ovat paritelleet dutasteridilla hoidettujen urosten kanssa. Kun dutasteridia annettiin tiineyden aikana kädellisille, koirassikiöiden feminisaatiota ei todettu sellaisilla veren altistustasoilla, jotka olivat huomattavasti suuremmat kuin se altistus, joka todennäköisesti voidaan saavuttaa ihmisen siemennesteen kautta. On epätodennäköistä, että poikasikiöön kohdistuisi vahingollisia vaikutuksia lääkettä käyttävän miehen siemennesteen kautta odottavan äidin vereen syntyvän dutasteridipitoisuuden myötä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Kapselin sisältö:*

Butyylihydroksitolueeni (E 321),  
glyserolimonokaprylokapraatti.

*Kapselin kuori:*

Liivate (160 Bloom),  
glyseroli (E 422),  
titaanidioksidi (E 171),  
keltainen rautaoksidi (E 172).

*Muut apuaineet:*

Keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit,  
puhdistettu vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpinäkymättömät PVC/PVdC-alumiiniläpipainopakkaukset, joissa 10, 28, 30, 50, 60, 90 tai 100 kapselia.

10 (läpipainolevyt, joissa 2 x 5 kapselia, 1 x 10 kapselia) / pahvikotelo  
28 (läpipainolevyt, joissa 2 x 14 kapselia, 4 x 7 kapselia, 7 x 4 kapselia) / pahvikotelo  
30 (läpipainolevyt, joissa 3 x 10 kapselia, 6 x 5 kapselia) / pahvikotelo  
50 (läpipainolevyt, joissa 5 x 10 kapselia, 10 x 5 kapselia) / pahvikotelo  
60 (läpipainolevyt, joissa 6 x 10 kapselia, 12 x 5 kapselia) / pahvikotelo  
90 (läpipainolevyt, joissa 9 x 10 kapselia, 18 x 5 kapselia) / pahvikotelo  
100 (läpipainolevyt, joissa 10 x 10 kapselia, 5 x 20 kapselia) / pahvikotelo.

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 kuitenkin vahingossa joutuu kosketuksiin vuotavien kapseleiden kanssa, on kosketuspinta välittömästi pestävä vedellä ja saippualla (ks. kohta 4.4).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Alankomaat

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

30228

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.2.2013  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.11.2017

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.12.2018