

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Duodart 0,5 mg/0,4 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää lesitiiniä (joka voi sisältää sojaöljyä) ja paraoranssia (E110). Yksi kapseli sisältää ≤ 0,1 mg paraoranssia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Pitkänomaisia kovia kapseleita, joissa on ruskea runko-osa ja oranssi kansiosa, jossa mustalla painovärillä merkintä GS 7CZ.

Jokainen kova kapseli sisältää tamsulosiinihydrokloridi-depotpölyttejä 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

Suosittelun Duodart-annos on yksi kapseli (0,5 mg / 0,4 mg) kerran vuorokaudessa.

Hoidon yksinkertaistamiseksi Duodartilla voidaan tarvittaessa korvata meneillään oleva dutasteridin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmähoito.

Jos dutasteridia tai tamsulosiinihydrokloridia käytetään yksinään, voidaan harkita siirtymistä suoraan Duodart-hoitoon, mikäli se on kliinisesti tarkoituksenmukaista.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Dutasteridi-tamsulosiinin käyttö on vasta-aiheista lapsien hoidossa (alle 18-vuotiailla) (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

Duodartia ei saa antaa:

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Eturauhassyöpä ja korkean asteen kasvaimet

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

Prostataspesifinen antigeeni (PSA)

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

Duodartia saavien potilaiden seerumin PSA-pitoisuudet on määritettävä uudelleen kuuden kuukauden Duodart-hoidon jälkeen. Tämän jälkeen on suositeltavaa seurata PSA-arvoja säännöllisesti. Duodart-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). Duodartia käyttävän potilaan PSA-arvojen tulkinassa on vertailuarvoina käytettävä aikaisempia PSA-arvoja.

Duodart-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 Duodart-hoidon aikana. Jos lääkäri päättää käyttää vapaan PSA:n prosentuaalista osuutta apuna eturauhassyövän toteamiseen, sen arvoa ei tarvitse korjata Duodart-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 Duodart-hoidon aloittamista ja määrääjoin sen jälkeen.

Kardiovaskulaariset hättäväikutukset

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 alfa₁-adrenoreseptoriantagonistin, ensisijaisesti tamsulosiinin, yhdistelmää verrattuna tutkittaviin, jotka eivät saaneet tätä yhdistelmää. Näissä tutkimuksissa sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus oli kuitenkin pienempi kaikissa aktiivisesti hoidetuissa ryhmissä verrattuna lumeryhmään, ja muut saatavilla olevat tiedot dutasteridistä tai alfa₁-adrenoreseptoriantagonisteista eivät tue päätelmää lisääntyneistä kardiovaskulaarisista riskeistä (ks. kohta 5.1).

Rintarauhasen neoplasia

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Hypotensio

Ortostaattinen: Muiden alfa₁-adrenoreseptoriantagonistien tavoin tamsulosiini voi aiheuttaa verenpaineen laskua, joka voi harvoin johtaa pyörtymiseen. Duodart-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 alfa₁-adrenoreseptoriantagonistihoidoa ennen PDE5-estäjähoiton aloittamista.

Symptomaattinen: Alfasalpaajien, mukaan lukien tamsulosiini, ja PDE5-estäjien (esim. sildenafili, tadalafil, vardenafiili) yhteiskäytössä kehoitetaan noudattamaan varovaisuutta. Sekä alfa₁-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 Duodart-hoidon aloittamista ei suositella, jos potilas on menossa kaihileikkaukseen.

Leikkaavan silmälääkärin ja leikkaustyöryhmän on varmistettava ennen kaihileikkausta, käyttääkö leikkaukseen tuleva potilas tai onko hän aiemmin käyttänyt Duodartia, ja huolehdittava asianmukaisista varoimenpiteistä leikkauksen aikana ilmenevän IFIS-oireyhtymän varalta.

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

Vuotavat kapselit

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

CYP3A4:n ja CYP2D6:n estäjät

Tamsulosiinihydrokloridin samanaikainen anto voimakkaiden CYP3A4:n (esim. ketokonatsolin) tai vähäisemmässä määrin, voimakkaiden CYP2D6:n estäjien (esim. paroksetiin) kanssa voi suurentaa altistusta tamsulosiinille (ks. kohta 4.5). Siksi tamsulosiinihydrokloridia ei suositella voimakasta CYP3A4:n estäjää käyttäville potilaille ja varovaisuutta on noudatettava sen käytössä keskivoimakasta CYP3A4:n estäjää, voimakasta tai keskivoimakasta CYP2D6:n estäjää tai CYP3A4:n estäjää yhdessä CYP2D6:n estäjän kanssa käyttäville potilaille tai potilaille, joiden tiedetään olevan hitaita CYP2D6-metaboloijia.

Maksan vajaatoiminta

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

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää paraoranssia (E110), väriainetta, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Duodartilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Seuraavat tiedot perustuvat erillisistä aineosista saatuihin tietoihin.

Dutasteridi

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

Muiden lääkeaineiden vaikutus dutasteridin farmakokinetiikkaan

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

Pitkäaikainen dutasteridin ja voimakkaiden CYP3A4-entsyymien estäjien (esim. suun kautta annettavan ritonaviirin, indinaviirin, nefatsodonin, itrakonatsolin, ketokonatsolin) yhteiskäyttö voi suurentaa dutasteridin pitoisuutta seerumissa. Dutasteridialtistuksen suureneminen ei todennäköisesti kuitenkaan johda voimakkaampaan 5-alfareduktaasin estoon. Dutasteridin annostiheyden harventamista voidaan kuitenkin harkita, jos haittavaikutuksia ilmaantuu. On huomattava, että entsyymien toiminnan estyessä pitkä puoliintumisaika saattaa pidentyä edelleen, ja yhdistelmähoidossa uuden vakaan tilan saavuttaminen voi kestää yli 6 kuukautta.

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

Dutasteridin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

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

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

Tamsulosiini

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

Tamsulosiinihydrokloridin ja ketokonatsolin (voimakas CYP3A4:n estäjä) samanaikainen anto suurensi tamsulosiinihydrokloridin C_{max}-arvon 2,2-kertaiseksi ja AUC-arvon 2,8-kertaiseksi. Tamsulosiinihydrokloridin ja paroksetiinin (voimakas CYP2D6:n estäjä) samanaikainen anto suurensi tamsulosiinihydrokloridin C_{max}-arvon 1,3-kertaiseksi ja AUC-arvon 1,6-kertaiseksi. Altistuksen odotetaan suurenevan saman verran hitailla CYP2D6-metaboloijilla nopeisiin metaboloijiin verrattuna silloin kun potilas saa samanaikaisesti voimakasta CYP3A4:n estäjää. Sekä CYP3A4:n että CYP2D6:n estäjien ja tamsulosiinin samanaikaisen annon vaikutuksia ei ole arvioitu kliinisesti, 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 dutasteridi-tamsulosiinia annetaan yhtäkaaa simetidiinin kanssa.

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

Yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun tamsulosiinihydrokloridia annettiin yhtäaikaan 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

Duodartia ei saa antaa naisille. Duodartin vaikutuksia raskauteen, imetykseen ja hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Seuraavat tiedot perustuvat erillisillä aineosilla tehdyistä tutkimuksista saatuihin tietoihin (ks. kohta 5.3).

Raskaus

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

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

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

Prekliiniset tiedot, ks. kohta 5.3.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö dutasteridi tai tamsulosiini äidinmaitoon.

Hedelmällisyys

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

Tamsulosiinihydrokloridin vaikutusta siittiöiden määrään tai toimintakykyyn ei ole arvioitu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia Duodartin vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaille on kuitenkin kerrottava, että Duodartia käytettäessä saattaa esiintyä ortostaattiseen hypotensioon liittyviä oireita, kuten huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Tässä esitetyt tiedot perustuvat 4 vuoden kuluttua tehtyyn analyysiin dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmähoidosta CombAT-tutkimuksessa (Combination of Avodart and Tamsulosin), jossa dutasteridia 0,5 mg ja tamsulosiinia 0,4 mg annettiin kerran vuorokaudessa 4 vuoden ajan joko yhdistelmähoitona tai

yksinään. Duodartin 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 ainesosien yhteydessä raportoituja haittatapahtumia ei ole raportoitu Duodartin yhteydessä. Nämä on kuitenkin ilmoitettu valmisteyhteenvedossa tiedoksi lääkkeen määrääjälle.

Neljän vuoden tiedot CombAT-tutkimuksesta ovat osoittaneet, että tutkijoiden raportoimien lääkkeestä johtuvien haittavaikutusten frekvenssi ensimmäisen, toisen, kolmannen ja neljännen hoitovuoden aikana oli 22 %, 6 %, 4 % ja 2 % dutasteridi + tamsulosiini -yhdistelmähoidolla, 15 %, 6 %, 3 % ja 2 % dutasteridimonoterapialla ja 13 %, 5 %, 2 % ja 2 % tamsulosiinimonoterapialla. Korkeampi haittavaikutusfrekvenssi yhdistelmähoitoryhmässä ensimmäisen hoitovuoden aikana johtui korkeammasta frekvenssistä sukupuolielimiin 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-monoterapiassa 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 ^a | dutasteridi | tamsulosiini ^c |
|--|--|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Hermosto | pyörtyminen | - | - | harvinainen |
| | huimaus | yleinen | - | yleinen |
| | päänsärky | - | - | melko harvinainen |
| Sydän | sydämen vajaatoiminta (yhdistetty termi ¹) | melko harvinainen | melko harvinainen ^d | - |
| | sydämentykytys | - | - | melko harvinainen |
| Verisuonisto | ortostaattinen hypotensio | - | - | melko harvinainen |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | riniitti | - | - | melko harvinainen |
| Ruoansulatuselimistö | ummetus | - | - | melko harvinainen |
| | ripuli | - | - | melko harvinainen |
| | pahoinvointi | - | - | melko harvinainen |
| | oksentelu | - | - | melko harvinainen |
| Iho ja ihonalainen kudos | angioedeema | - | - | harvinainen |
| | Stevens-Johnsonin syndrooma | - | - | hyvin harvinainen |

| | | | | |
|---|---|---------|----------------------|-------------------|
| | | | | |
| | urtikaria | - | - | melko harvinainen |
| | ihottuma | - | - | melko harvinainen |
| | kutina | - | - | melko harvinainen |
| Sukupuolielimet ja rinnat | priapismi | - | - | hyvin harvinainen |
| | impotenssi ^b | yleinen | yleinen ^b | - |
| | muuttunut (heikentynyt) libido ³ | yleinen | yleinen ^b | - |
| | ejakulaatiohäiriöt ^{3^a} | yleinen | yleinen ^b | yleinen |
| | rintojen häiriöt ² | yleinen | yleinen ^b | - |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | heikkous | - | - | melko harvinainen |

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

^b dutasteridi: kliinisistä BPH-monoterapiatutkimuksista

^c tamsulosiini: tamsulosiinin EU Core Safety Profile-dokumentista.

^d REDUCE-tutkimuksesta (ks. kohta 5.1).

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

² Mukaan lukien rintojen arkuuden ja rintojen suurenemisen.

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

[^] Mukaan lukien siemennesteen määrän väheneminen.

MUUT TIEDOT

REDUCE-tutkimuksessa paljastui Gleason 8–10 eturauhassyöpien korkeampi ilmaantuvuus dutasteridillä 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).

Kokemukset markkinoille tulon jälkeen

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

Dutasteridi

Immuunijärjestelmä

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

Psyykkiset häiriöt

Tuntematon: Masennus

Iho ja ihonalaiset kudokset

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

Sukupuolielimet ja rinnat

Tuntematon: Kivesten kipu ja turvotus.

Tamsulosiini

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa raportoitu kaihi-leikkauksen aikana esiintynyt IFIS-oireyhtymä (Intraoperative Floppy Iris Syndrome), pienen pupillin oireyhtymän muunnos, on yhdistetty alfa₁-adrenoreseptoriantagonistien, myös tamsulosiinin, käyttöön (ks. kohta 4.4).

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Duodartin 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 tukihoidoa tarpeen mukaan.

Tamsulosiini

Raportoidussa akuutissa yliannostustapauksessa annos on ollut 5 mg tamsulosiinihydrokloridia. Potilaalla todettiin akuutti hypotensio (systolinen verenpaine 70 mmHg), oksentelua ja ripulia, ja nestehoidon jälkeen

potilas voitiin kotiuttaa samana päivänä. Yliannostuksen aiheuttamassa akuutissa hypotensiossa annetaan kardiovaskulaarista tukihoidoa. Verenpaine ja sydämen syketiheys voivat korjautua, kun potilas asetetaan makuulle. Ellei tämä auta, voidaan antaa plasmatilavuuden lisääjiä ja tarvittaessa vasopressoreita. Munuaisten toimintaa seurataan, ja annetaan yleistä tukihoidoa. Dialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä, sillä tamsulosiini sitoutuu hyvin voimakkaasti plasman proteiineihin.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Adrenergisia alfareseptoreita salpaavat lääkeaineet, ATC-koodi: G04CA52

Dutasteridi-tamsulosiini on kahden lääkeaineen yhdistelmävalmiste: dutasteridi on kaksoisvaikutteinen 5α -reduktaasin estäjä (5ARI) ja tamsulosiinihydrokloridi on adrenergisten α_{1a} - ja α_{1d} -reseptorien salpaaja. Näillä lääkeaineilla on toisiaan täydentävät vaikutusmekanismit, jotka nopeasti lievittävät oireita, parantavat virtsan virtaamaa, pienentävät akuutin virtsaamisen riskiä ja vähentävät eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun liittyvää leikkaushoidon tarvetta.

Dutasteridi estää sekä 5α -reduktaasin tyypin 1 että tyypin 2 isoentsyymejä, jotka aiheuttavat testosteronin muuttumisen dihydrotestosteroniksi (DHT). DHT on tärkein eturauhasen kasvusta ja eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun kehittymisestä vastaava androgeeni. Tamsulosiini salpaa adrenergisia α_{1a} - ja α_{1d} -reseptoreja eturauhasen stroomaosan sileissä lihaksissa ja virtsarakon kaulassa. Noin 75 % eturauhasen α_1 -reseptoreista kuuluu α_{1a} -alatyypin.

Dutasteridi yhdessä tamsulosiinin kanssa

Seuraavat tiedot perustuvat dutasteridin ja tamsulosiinin yhteiskäytöstä saatuihin tietoihin.

Dutasteridia 0,5 mg/vrk (n = 1623), tamsulosiinia 0,4 mg/vrk (n = 1611) tai yhdistelmähoitoa dutasteridi 0,5 mg plus tamsulosiini 0,4 mg (n = 1610) arvioitiin miespotilailla, joilla oli kohtalaisia tai vaikeita BPH-oireita, prostatan tilavuus ≥ 30 ml ja PSA-arvo rajoissa 1,5–10 ng/ml 4 vuoden monikeskus-, monikansallisessa, satunnaistetussa, kaksoissokko-, rinnakkaisryhmin tehdyssä tutkimuksessa. Noin 53 %:lla potilaista oli ollut aiempi 5-alfareduktaasi-inhibiittori- tai α_1 -adrenoreseptoriantagonistihoido. Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma kahden ensimmäisen hoitovuoden aikana oli IPSS:n (International Prostate Symptom Score) muutos. IPSS on 8-kohtainen oireiden arviointiasteikko, joka perustuu AUA-SI-kartoitukseen (American Urological Association-Symptom Index), johon on lisätty elämänlaatua koskeva kysymys. Toissijaiset tehoa mittaavat päätetapahtumat kahden hoitovuoden kohdalla olivat maksimaalinen virtsan virtaus (Q_{max}) ja prostatan tilavuus. IPSS:n osalta yhdistelmähoito saavutti merkitsevän eron kolmannesta kuukaudesta lähtien verrattuna dutasteridiin ja yhdeksänstä kuukaudesta lähtien verrattuna tamsulosiiniin. Q_{max} :n osalta yhdistelmähoito saavutti merkitsevän eron kuudennessa 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 dutasteridillä ja 0,9 ml/s tamsulosiinilla. BII-arvot (BPH Impact index) paranivat (korjattu keskiarvo) lähtötasoon verrattuna -2,1 yksikköä yhdistelmähoidolla, -1,7 yksikköä dutasteridillä ja -1,5 yksikköä tamsulosiinilla. Virtsan virtaama ja BII-arvot paranivat yhdistelmähoidolla tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin kummallakaan lääkkeellä yksinään.

Eturauhasen kokonaistilavuus ja välivyöhykkeen tilavuus pienenivät yhdistelmähoitolla 2 hoitovuoden aikana tilastollisesti merkitsevästi pelkkään tamsulosiinihoitoon verrattuna.

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

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

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

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

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

Mitattu valikoiduissa tutkimuskeskuksissa (13 %:lla satunnaistetuista potilaista)

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

^b Yhdistelmähoitolla 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 4325 miespotilaalla, joilla oli kohtalaisia tai vaikeita eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireita ja joiden eturauhasen tilavuus oli ≥ 30 ml ja PSA-arvo 1,5–10 ng/ml. Tämän jälkeen tutkimuksia jatkettiin 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 2340 potilaasta suurin osa (71 %) oli mukana koko 2 vuotta kestäneen avoimen vaiheen ajan.

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

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

Virtsasuihkun huippuvirtaama (Q_{max})

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

Akuutti virtsaumpi ja leikkaushoito

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

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

Karvoituksen jakautuminen

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

Kilpirauhasen toiminta

Terveiden miesten kilpirauhasen toimintaa seurattiin vuoden kestäneessä tutkimuksessa. Vapaan tyroksiinin pitoisuudet olivat pysyneet vakaina dutasteridihoidon aikana, mutta TSH-pitoisuudet olivat lievästi koholla (0,4 MCIU/ml) lumeryhmään verrattuna vuoden kestäneen hoidon päättyessä. Vaikka TSH-pitoisuudet vaihtelivat, TSH:n mediaaniarvojen vaihteluväli (1,4–1,9 MCIU/ml) pysyi normaalialueella (0,5–5/6 MCIU/ml), ja vapaan tyroksiinin pitoisuus oli vakaa 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 3374 potilasvuotta, dutasteridihoidoa 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 17489 potilasvuotta ja dutasteridi+tamsulosiini-yhdistelmäaltistuksen kesto oli yhteensä 5027 potilasvuotta, rintasyöpää ei raportoitu missään hoitoryhmissä.

Kahdessa epidemiologisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa, joista toinen tehtiin yhdysvaltalaisessa (n = 339 rintasyöpätapausta ja n = 6 780 verrokkia) ja toinen isobritannialaisessa (n = 398 rintasyöpätapausta ja n = 3 930 verrokkia) terveydenhuollon tietokannassa, osoitettiin, ettei miesten rintasyövän riski suurentunut 5-alfareduktaasin estäjien käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4). Ensimmäisen tutkimuksen tuloksissa ei todettu yhteyttä miesten rintasyöpään (ennen rintasyöpädiagnoosia tapahtuneen vähintään yhden vuoden ja alle yhden vuoden käytön välinen riskisuhde: 0,70; 95 %:n luottamusväli 0,34, 1,45). Toisessa tutkimuksessa riskikerroin 5-alfareduktaasin estäjien käyttäjillä verrattuna ei-käyttäjiin oli 1,08 (95 %:n luottamusväli 0,62, 1,87).

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

Vaikutukset miehen hedelmällisyyteen

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

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset

Neljä vuotta kestäneessä 4844 miestä käsittäneessä dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmäkäyttötutkimuksessa BPH-potilaille (CombAT-tutkimus) sydämen vajaatoiminnan (yhdistetty termi) ilmaantuvuus oli suurempi yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä (14/1610, 0,9 %) kuin kummassakaan monoterapiaryhmässä: dutasteridiryhmä (4/1623, 0,2 %) ja tamsulosiiniryhmä (10/1611, 0,6 %) (ks. kohta 4.4).

Erillisessä neljä vuotta kestäneessä 8231 50 – 75-vuotiasta miestä käsittäneessä tutkimuksessa (miehille oli tehty edeltävästi eturauhasen biopsia, jonka tulos oli negatiivinen, ja PSA:n lähtöarvot olivat 2,5 – 10 ng/ml 50 – 60-vuotiailla miehillä ja 3 – 10,0 ng/ml yli 60-vuotiailla miehillä) (REDUCE-tutkimus) sydämen vajaatoiminnan (yhdistetty termi) ilmaantuvuus oli suurempi dutasteridiä 0,5 mg kerran päivässä käyttäneillä tutkittavilla (30/4105, 0,7 %) verrattuna lumevalmistetta käyttäneisiin tutkittaviin (16/4126, 0,4 %). Tämän tutkimuksen post-hoc-analyysi osoitti sydämen vajaatoiminnan (yhdistetty termi) suurempaa ilmaantuvuutta tutkittavilla, jotka käyttivät dutasteridia yhdessä alfa₁-adrenoreseptoriantagonistin kanssa (12/1152, 1,0 %) verrattuna dutasteridia ilman alfa₁-adrenoreseptoriantagonistia käyttäneisiin tutkittaviin (18/2953, 0,6 %),

lumevalmistetta yhdessä alfa₁- adrenoreseptoriantagonistin kanssa käyttäneisiin (1/1399, <0,1 %) ja lumevalmistetta ilman alfa₁- adrenoreseptoriantagonistia käyttäneisiin (15/2727, 0,6 %).

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

Eturauhassyöpä ja korkean asteen kasvaimet

Neljä vuotta kestäneessä lumevalmisteen ja dutasteridin 8231 50 – 75-vuotiaasta miestä käsittäneessä vertailussa (miehille oli tehty edeltävästi eturauhasen biopsia, jonka tulos oli negatiivinen, ja PSA:n lähtöarvot olivat 2,5 – 10 ng/ml 50 – 60-vuotiailla miehillä ja 3 – 10,0 ng/ml yli 60-vuotiailla miehillä) (REDUCE-tutkimus) 6706 tutkittavalta oli (ensisijaisesti tutkimussuunnitelman määräämän) eturauhasen neulabiopsian tulos käytettävissä analyysiin Gleason-pisteiden määrittämiseksi. 1517 tutkittavalla diagnosoitiin eturauhassyöpä tutkimuksen aikana. Suurin osa biopsialla todetuista syövästä molemmissa hoitoryhmissä diagnosoitiin matala-asteisiksi (5 – 6 Gleason-pistettä, 70 %).

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

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

Dutasteridin ja korkean asteen kasvainten välinen yhteys ei ole selvä.

Vaikutukset seksuaalitoimintoihin:

Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa tutkittiin Duodart-valmisteen vaikutuksia seksuaalitoimintoihin seksuaalisesti aktiivisilla miehillä, joilla oli BPH (n = 243 Duodart, n = 246 lumevalmiste). Miesten seksuaaliterveyskyselyn (Men's Sexual Health Questionnaire, MSHQ) pisteissä havaittiin yhdistelmäryhmässä tilastollisesti merkitsevästi (p < 0,001) suurempi vähenemä (paheneminen) 12 kuukauden aikana. Vähenemä liittyi lähinnä siemensyöksyn- ja yleisen tyytyväisyyden osa-alueiden pahenemiseen, eikä niinkään erektion osa-alueisiin. Nämä vaikutukset eivät vaikuttaneet tutkimukseen osallistuneiden henkilöiden käsitykseen Duodartista, jonka käyttäjät olivat tilastollisesti tyytyväisempiä

koko 12 kuukauden ajan, verrattuna lumevalmisteseeseen ($p < 0,05$). Seksuaaliset haittavaikutukset tässä tutkimuksessa ilmenivät 12 kuukauden hoidon aikana ja noin puolet näistä ratkaistiin 6 kuukauden kuluessa hoidon jälkeen.

Dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmän ja pelkän dutasteridin tiedetään aiheuttavan seksuaalisen toiminnan haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8).

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

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 merkittävästi.

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

5.2 Farmakokineetiikka

Dutasteridi-tamsulosiini on osoitettu biologisesti samanarvoiseksi samanaikaisesti annettujen dutasteridi- ja tamsulosiinikapseleiden yhdistelmän kanssa.

Biologista samanarvoisuutta arvioivassa tutkimuksessa lääkkeet annettiin kerta-annoksina sekä tyhjään mahaan että aterian jälkeen. Kun dutasteridi-tamsulosiini 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 Duodart 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. Vakaa 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 % vakaa tilan pitoisuudesta ja kolmen kuukauden kuluttua noin 90 %. Vakaa 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 muuna 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 tamsulosiinin kiihtymistä (ks. kohdat 4.4. ja 4.5). Tamsulosiinihydrokloridin metaboliitit konjugoituvat voimakkaasti glukuronidiksi tai sulfaatiksi ennen erittymistään munuaisiin.

Eliminaatio

Dutasteridi

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

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

Tamsulosiini

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

Kun välittömästi lääkeaineen vapauttavaa lääkeainetta annetaan laskimoon tai suun kautta, tamsulosiinin eliminoitumisen puoliintumisaika plasmassa on 5–7 tuntia. Koska tamsulosiinin imeytymisnopeus on kontrolloitua lääkeainetta säädellysti vapauttavista tamsulosiinidepotkapseleista, aterian jälkeen annetun tamsulosiinin laskettu eliminoitumisen puoliintumisaika on noin 10 tuntia ja vakaan tilan aikana se on noin 13 tuntia.

Iäkkäät potilaat

Dutasteridi

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

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 AAG:hen, 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 erittyä 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 m²) tai keskivaikea-vaieka ($10 \leq CL_{cr} < 30$ ml/min/1,73 m²) munuaisten vajaatoiminta, ja 6 tutkittavalla, joilla oli normaali munuaistoiminta ($CL_{cr} > 90$ ml/min/1,73 m²). Vaikka plasman tamsulosiinihydrokloridin kokonaispitoisuuksissa havaittiin muutoksia, jotka johtuivat muuttuneesta sitoutumisesta AAG:hen, sitoutumattoman (aktiivisen) tamsulosiinihydrokloridin pitoisuus ja 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 m²) ei kuitenkaan ole tutkittu.

Maksan vajaatoiminta

Dutasteridi

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

Tamsulosiini

Tamsulosiinihydrokloridin farmakokinetiikkaa on verrattu 8 tutkittavalla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokat A ja B), ja 8 tutkittavalla, joilla oli normaali maksan toiminta. Vaikka plasman tamsulosiinihydrokloridin kokonaispitoisuuksissa havaittiin muutoksia, jotka johtuivat muuttuneesta sitoutumisesta AAG:hen, sitoutumattoman (aktiivisen) tamsulosiinihydrokloridin pitoisuus ei muutu merkittävästi ja sitoutumattoman tamsulosiinihydrokloridin puhdistuma muuttuu vain vähän (32 %). Tämän perusteella tamsulosiinihydrokloridin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta. Tamsulosiinihydrokloridia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Duodartilla ei ole tehty eläintutkimuksia. Dutasteridia ja tamsulosiinihydrokloridia on tutkittu erikseen laajoissa toksisuustutkimuksissa eläimillä, ja löydökset ovat olleet yhdenmukaiset 5-alfareduktaasin estäjien

ja alfa₁-adrenoreseptoriantagonistien tunnettujen farmakologisten vaikutusten kanssa. Seuraavat tiedot perustuvat erillisistä aineosista saatuihin tietoihin.

Dutasteridi

Yleistä toksisuutta, geenitoksisuutta 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 geenitoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille tamsulosiinin farmakologisiin ominaisuuksiin liittyviä vaaroja lukuun ottamatta.

Rotilla ja hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa tamsulosiinihydrokloridi lisäsi maitorauhasen proliferaatiivisten muutosten esiintymistä naarailta. Näitä muutoksia, jotka välittyvät todennäköisesti hyperprolaktinemian kautta ja esiintyivät vain suuria annoksia 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)
- Karnaubavaha
- Maissitärkkelys

Pehmeän dutasteridikapselin sisältö:

- Kapryyli- ja kapriinihapon mono- ja diglyseridit
- Butyylihydroksitolueeni (E321)

Pehmeän kapselin kuori:
Liivate
Glyseroli
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Keskkipitkaketjuiset tyydyttyneet triglyseridit
Lesitiini (saattaa sisältää soijaöljyä)

Tamsulosiinipelletit:

Mikrokiteinen selluloosa
Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), 30-prosenttinen dispersio (sisältää myös polysorbaatti 80:aa ja natriumlauryylisulfaattia)
Talkki
Trietyylisitraatti

Mustat painovärit (SW-9010 tai SW-9008):

Shellakka
Propyleeniglykoli
Musta rautaoksidi (E172)
Kaliumhydroksidi (vain mustassa painovärissä SW-9008)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Läpinäkymätön, valkoinen polyetyleenipurkki (HDPE), jossa on polypropyleenistä valmistettu turvakorkki ja polyetyleenillä päällystetty, induktiokuumenuksella saumattu foliokansi:

7 kovaa kapselia 40 ml:n purkissa

30 kovaa kapselia 100 ml:n purkissa

90 kovaa kapselia 200 ml:n purkissa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Oy
PL 24
02231 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27116

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.4.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.10.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.1.2018

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla www.fimea.fi kotisivuilta