

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dutasteride STADA 0,5 mg pehmeät kapselit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 0,5 mg dutasteridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Kapseli sisältää lesitiiniä (joka voi sisältää soijaöljyä).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä. Kapselit ovat himmeitä, keltaisia, pitkulaisia, pehmeitä, merkitsemättömiä liivatekapseleita, jotka sisältävät öljyistä, kellertävää nestettä.

Pehmeiden kapseleiden mitat ovat:  $19 \pm 0,8$  mm x  $6,9 \pm 0,4$  mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun (BPH) kohtalaisten ja vaikeiden oireiden hoito. Akuutin virtsaummen (AUR) ja kirurgisten toimenpiteiden riskin vähentäminen potilailla, joilla on kohtalaisia tai vaikeita BPH-oireita. Tietoa hoidon vaikutuksista ja hoidetuista potilaista kliinisissä tutkimuksissa – ks. kohta 5.1.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

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

*Aikuiset (mukaan lukien iäkkäät potilaat)*

Suosittelut Dutasteride Stada -annos on yksi kapseli (0,5 mg) suun kautta kerran vuorokaudessa. Vaikka paranemista voidaan todeta jo varhaisessa vaiheessa, saattaa kestää jopa 6 kuukautta ennen kuin hoitovaste voidaan todeta. Iäkkäille potilaille annoksen muutos ei ole tarpeen.

##### **Erityisryhmät**

*Munuaisten vajaatoiminta*

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

*Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu, joten varovaisuutta on noudatettava määrättäessä dutasteridia lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille

(ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Vaikeasta maksan toiminnanvajaksesta kärsiville potilaille dutasteridi on kontraindisoitu (ks. kohta 4.3).

### **Antotapa**

Kapselit tulisi niellä kokonaisina, niitä ei saa pureskella eikä avata, sillä kosketus kapselin sisällön kanssa voi aiheuttaa suun ja nielun limakalvon ärsytystä. Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Dutasteride Stada on kontraindisoitu:

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Ennen kuin yhdistelmähoitoa määrätään, on tehtävä huolellinen riski-hyötyarviointi mahdollisesti kohonneen haittavaikutusten riskin vuoksi (mukaan lukien sydämen vajaatoiminta) ja harkittava myös muita hoitovaihtoehtoja, monoterapiat mukaan lukien (ks. kohta 4.2).

#### *Sydämen vajaatoiminta*

Kahdessa neljän vuoden kliinisessä tutkimuksessa sydämen vajaatoiminnan (yhdistetty termi raportoiduista tapahtumista, pääasiassa sydämen vajaatoiminnasta ja kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta) ilmaantuvuus oli suurempi tutkittavilla, jotka saivat dutasteridin ja alfasalpaajan, ensisijaisesti tamsulosiinin, yhdistelmää verrattuna tutkittaviin, jotka eivät saaneet tätä yhdistelmää. Näissä kahdessa tutkimuksessa sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus oli pieni ( $\leq 1\%$ ) ja vaihteli tutkimusten välillä (ks. kohta 5.1).

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

Eturauhasen tunnustelu peräsuolen kautta (tuseeraus) sekä muut tutkimukset, joilla suljetaan pois eturauhassyöpä, on tehtävä ennen Dutasteride Stada -hoidon aloittamista ja määräajoin sen jälkeen. Prostataspesifisen antigeenin pitoisuus seerumissa on tärkeä osatekijä eturauhassyövän toteamisessa. Dutasteridi laskee seerumin keskimääräistä PSA- pitoisuutta noin 50 % kuuden kuukauden hoidon jälkeen.

Dutasteridia saavien potilaiden PSA:n lähtöarvot on määritettävä uudelleen kuuden kuukauden Dutasteride Stada -hoidon jälkeen. On suositeltavaa seurata PSA-arvoja säännöllisesti tämän jälkeen. Dutasteride Stada -hoidon aikana matalimmasta PSA-arvosta kohonneet PSA-arvot voivat viitata eturauhassyöpään (erityisesti korkean asteen syöpään) tai huonoon hoitomyöntyvyyteen ja ne on arvioitava huolellisesti, vaikka PSA-arvot olisivat edelleen 5-alfareduktaasin estäjiä käyttämättömien miesten normaaliarvojen rajoissa (ks. kohta 5.1). Dutasteride Stada -valmistetta käyttävän potilaan PSA-arvojen tulkinnassa on vertailuarvoina käytettävä aikaisempia PSA-arvoja.

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

PSA:n kokonaispitoisuudet seerumissa palautuvat lähtötasolle 6 kuukauden kuluessa hoidon lopettamisesta. Vapaan ja kokonais-PSA:n suhde pysyy vakiona myös Dutasteride Stada -hoidon aikana. Jos vapaan PSA:n prosentuaalista osuutta käytetään prostatasyövän toteamiseen, Dutasteride Stada -hoitoa saavilla miehillä sen arvoa ei tarvitse korjata.

#### *Eturauhassyöpä ja korkean asteen kasvaimet*

Yhden kohonneen eturauhassyövän riskin miehillä tehdyn kliinisen tutkimuksen tulokset (REDUCE-tutkimus) osoittivat 8-10 Gleason-pisteen eturauhassyöpien suurempaa ilmaantuvuutta dutasteridilla hoidetuilla miehillä verrattuna lumevalmisteseen. Dutasteridin ja korkean asteen eturauhassyövän välinen

yhteys ei ole selvä. Dutasteride Stada -valmistetta käyttävien miesten eturauhassyövän riskiä on säännöllisesti arvioitava mukaan lukien PSA-määrittäminen (ks. kohta 5.1).

#### *Vuotavat kapselit*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Rintarauhasen neoplasia*

Rintasyöpää on raportoitu dutasteridia käyttäneillä miehillä kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1) ja markkinoille tulon jälkeen. Lääkärin 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.

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

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

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

#### *Muiden lääkkeiden vaikutus dutasteridin farmakokinetiikkaan*

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

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

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

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

#### *Dutasteridin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan*

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

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

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Dutasteride Stada -valmisteen käyttö naisille on kontraindisoitu.

### *Hedelmällisyys*

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

### *Raskaus*

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

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

Prekliiniset tiedot, ks. kohta 5.3.

### *Imetys*

Ei ole tiedossa, erittykö dutasteridi äidinmaitoon.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

### Dutasteridi monoterapiana

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

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

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10,000$ ); tuntematon (ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella).

| Elinjärjestelmä | Haittavaikutus | Esiintyvyys kliinisten tutkimusten aineistossa      |  |
|-----------------|----------------|---|--|
|                 |                | Esiintyvyys ensimmäisen hoitovuoden aikana (n=2167) | Esiintyvyys toisen hoitovuoden aikana (n=1744) |
|                 |                |   |  |

|                           |  |  |       |
|---------------------------|--|--|-------|
| Sukupuolielimet ja rinnat | Impotenssi*  | 6,0 %  | 1,7 % |
|                           | Muuttunut (heikentynyt) libido*  | 3,7 %  | 0,6 % |
|                           | Ejakulaatiohäiriöt*  | 1,8 %  | 0,5 % |
|                           | Rintojen häiriöt +   | 1,3 %  | 1,3 % |
| Immuunijärjestelmä        | Allergiset reaktiot mukaan lukien ihottuma, kutina, urtikaria, paikallinen turvotus ja angioedeema | <b>Esiintyvyys arvioitu markkinoille tulon jälkeen</b> |       |
|                           |  | Tuntematon   |       |
| Psykkiset häiriöt         | Masennus   | Tuntematon   |       |
| Iho ja ihonalainen kudus  | Alopesia (pääasiassa ihokarvojen lähtö), liikkakarvaisuus  | Melko harvinainen                                      |       |
| Sukupuolielimet ja rinnat | Kipu ja turvotus kiveksissä  | Tuntematon   |       |

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

+ (mukaan lukien rintojen arkuus ja rintojen suureneminen)

#### Dutasteridi yhdessä alfasalpaaja tamsulosiinin kanssa

Neljän vuoden tiedot CombAT-tutkimuksesta, jossa verrattiin 0,5 mg dutasteridia (n = 1623) ja 0,4 mg tamsulosiinia (n = 1611) kerran päivässä yksinään ja kombinaatiohoitona (n = 1610) ovat osoittaneet, että tutkijoiden raportoimien lääkkeestä johtuvien haittavaikutusten frekvenssi ensimmäisen, toisen, kolmannen ja neljännen hoitovuoden aikana oli 22 %, 6 %, 4 % ja 2 % dutasteridi/tamsulosiiniyhdistelmähoitolla, 15 %, 6 %, 3 % ja 2 % dutasteridimonoterapialla ja 13 %, 5 %, 2 % ja 2 % tamsulosiininmonoterapialla. Korkeampi haittavaikutusfrekvenssi yhdistelmähoitoryhmässä ensimmäisen hoitovuoden aikana johtui korkeammasta frekvenssistä sukupuolielimiin kohdistuneista haitoista, erityisesti tässä ryhmässä todetuista ejakulaatiohäiriöistä.

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

| Elinjärjestelmä        | Haittavaikutus   | Esiintyvyys hoitjakson aikana |          |          |          |
|------------------------|--|-------------------------------|----------|----------|----------|
|                        |  | 1. vuosi                      | 2. vuosi | 3. vuosi | 4. vuosi |
| <b>Elinjärjestelmä</b> | Yhdistelmähoito <sup>a</sup> (n)                       | (n=1610)                      | (n=1428) | (n=1283) | (n=1200) |
|                        | Dutasteridi  | (n=1623)                      | (n=1464) | (n=1325) | (n=1200) |
|                        | Tamsulosiini   | (n=1611)                      | (n=1468) | (n=1281) | (n=1112) |
|                        |  |                               |          |          |          |
| Hermosto               | Heitehuimaus   |                               |          |          |          |
|                        | Yhdistelmähoito <sup>a</sup>                           | 1,4 %                         | 0,1 %    | < 0,1 %  | 0,2 %    |
|                        | Dutasteridi  | 0,7 %                         | 0,1 %    | < 0,1 %  | < 0,1 %  |
|                        | Tamsulosiini   | 1,3 %                         | 0,4 %    | < 0,1 %  | 0 %      |
| Sydän                  | Sydämen vajaatoiminta (yhdistetty termi <sup>b</sup> ) |                               |          |          |          |
|                        | Yhdistelmähoito <sup>a</sup>                           | 0,2 %                         | 0,4 %    | 0,2 %    | 0,2 %    |
|                        | Dutasteridi  | < 0,1 %                       | 0,1 %    | < 0,1 %  | 0 %      |
|                        | Tamsulosiini   | 0,1 %                         | < 0,1 %  | 0,4 %    | 0,2 %    |
| Sukupuolielimet        | Impotenssi <sup>c</sup>                                |                               |          |          |          |

|  |   |       |       |       |         |
|--|---|-------|-------|-------|---------|
| ja rinnat,<br>psykkiset<br>häiriöt,<br>tutkimukset | Yhdistelmähoito <sup>a</sup>                | 6,3 % | 1,8 % | 0,9 % | 0,4 %   |
|  | Dutasteridi                                 | 5,1 % | 1,6 % | 0,6 % | 0,3 %   |
|  | Tamsulosiini                                | 3,3 % | 1,0 % | 0,6 % | 1,1 %   |
|  | Muuttunut (heikentynyt) libido <sup>c</sup> |       |       |       |         |
|  | Yhdistelmähoito <sup>a</sup>                | 5,3 % | 0,8 % | 0,2 % | 0 %     |
|  | Dutasteridi                                 | 3,8 % | 1,0 % | 0,2 % | 0 %     |
|  | Tamsulosiini                                | 2,5 % | 0,7 % | 0,2 % | < 0,1 % |
|  | Ejakulaatiohäiriöt <sup>c</sup>             |       |       |       |         |
|  | Yhdistelmähoito <sup>a</sup>                | 9,0 % | 1,0 % | 0,5 % | < 0,1 % |
|  | Dutasteridi                                 | 1,5 % | 0,5 % | 0,2 % | 0,3 %   |
|  | Tamsulosiini                                | 2,7 % | 0,5 % | 0,2 % | 0,3 %   |
|  | Rintojen häiriöt <sup>d</sup>               |       |       |       |         |
|  | Yhdistelmähoito <sup>a</sup>                | 2,1 % | 0,8 % | 0,9 % | 0,6 %   |
|  | Dutasteridi                                 | 1,7 % | 1,2 % | 0,5 % | 0,7 %   |
|  | Tamsulosiini                                | 0,8 % | 0,4 % | 0,2 % | 0 %     |

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

<sup>b</sup> Sydämen vajaatoiminnan yhdistetty termi koostui kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta, sydämen vajaatoiminnasta, vasemman kammion vajaatoiminnasta, akuutista sydämen vajaatoiminnasta, kardiogeenisestä sokista, akuutista vasemman kammion vajaatoiminnasta, oikean kammion vajaatoiminnasta, oikean kammion akuutista vajaatoiminnasta, kammion vajaatoiminnasta, kardiopulmonaarista vajaatoiminnasta, kongestiivisesta kardiomyopatiasta.

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

<sup>d</sup> Käsittää rintojen arkuuden ja rintojen suurenemisen.

#### Muut tiedot

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

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden 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

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

spesifistä antidoottia, sen vuoksi jos yliannostusta epäillään, olisi annettava oireenmukaista ja tukihoidoa tarpeen mukaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: testosteroni-5-alfareduktaasi-inhibiittorit

ATC-koodi G04C B02

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

#### Dutasteride Stada monoterapiana

*Vaikutukset DHT-/testosteronitasoon*

Päivittäisten dutasteridiannosten vaikutus DHT:n alenemiseen on annosriippuvainen ja todettavissa 1–2 viikon kuluessa (aleneminen 1 viikon kohdalla 85 % ja 2 viikon kohdalla 90 %).

BPH-potilailla, joita hoidettiin dutasteridilla 0,5 mg/vrk, keskimääräinen seerumin DHT-pitoisuuden lasku oli 94 % yhden vuoden jälkeen ja 93 % kahden vuoden jälkeen. Keskimääräinen seerumin testosteronipitoisuuden nousu oli 19 % sekä yhden että kahden vuoden kohdalla.

#### *Vaikutus eturauhasen tilavuuteen*

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

#### Kliiniset tutkimukset

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

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

AUA-SI on 7-kohtainen BPH-oireita kartoitava kyselylomake, jossa maksimi pistemäärä on 35. Tutkimusten alussa potilaiden pistemäärä oli keskimäärin 17. Kuuden kuukauden, yhden ja kahden vuoden hoidon jälkeen keskimääräinen paraneminen oli plaseboryhmässä vastaavasti 2,5, 2,5 ja 2,3 pistettä, kun taas dutasteridiryhmässä vastaava paraneminen oli 3,2, 3,8 ja 4,5 pistettä. Erot ryhmien välillä olivat tilastollisesti

merkitseviä. Kahden ensimmäisen kaksoissokkohoito vuoden aikana todettu AUA-SI:n paraneminen jatkui 2 vuoden avointen jatkotutkimusten ajan.

#### *Huippuvirtaama (maksimaalinen virtsan virtaus)*

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

#### *Akuutti virtsaumpi ja kirurgiset toimenpiteet*

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

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

#### *Tukan kasvu*

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

#### *Kilpirauhasen toiminta*

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

#### *Rintarauhasen neoplasia*

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

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

#### *Vaikutus miehen hedelmällisyyteen*

Dutasteridin 0,5 mg:n päiväannoksen vaikutusta siemennesteen ominaisuuksiin tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla iältään 18–52 vuotta ( $n = 27$  dutasteridiryhmässä,  $n = 23$  plaseboryhmässä) 52 hoitoviikon aikana ja 24 viikon hoidon jälkeisen seurantajakson aikana. Lähtötasoon verrattuna viikolla 52 keskimääräinen siittiöiden kokonaismäärän väheneminen oli 23 %, siemennesteen tilavuuden väheneminen 26 % ja siittiöiden liikkuvuuden hidastuminen 18 % dutasteridiryhmässä verrattuna muutoksiin lähtötasosta plaseboryhmässä. Siittiöiden konsentraatio ja morfologia pysyivät muuttumattomina. 24 viikon seurantajakson jälkeen keskimääräinen siittiöiden kokonaismäärän prosentuaalinen muutos pysyi



dutasteridiryhmässä 23 % pienempänä lähtötasoon nähden. Vaikkakin kaikkien siittiöparametrien keskimääräiset arvot pysyivät kaikkina ajankohtina normaalirajoissa eivätkä saavuttaneet ennalta määrättyjä kriteereitä kliinisesti merkitsevästä muutoksesta (30 %), kahdella henkilöllä dutasteridiryhmässä oli siittiöiden määrän yli 90 %:n väheneminen lähtötasosta viikon 52 kohdalla, ja heillä todettiin osittainen palautuminen 24 viikon seurantajakson aikana. Miehen heikentyneen hedelmällisyyden mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

#### Dutasteridi yhdessä alfasalpaaja tamsulosiinin kanssa

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  $\geq 30$  ml ja PSA-arvo rajoissa 1,5–10 ng/ml monikeskusmonikansallisessa, satunnaistetussa kaksoissokko-rinnakkaisryhmin tehdyssä tutkimuksessa (CombAT-tutkimus). Noin 53 %:lla potilaista oli ollut aiempi 5-alfareduktaasi-inhibiittori- tai alfasalpaajahoido. Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma kahden ensimmäisen hoitovuoden aikana oli IPSS:n (International Prostate Symptom Score) muutos. IPSS on 8-kohtainen oireiden arviointiasteikko, joka perustuu AUA-SI-kartoitukseen (American Urological Association-Symptom Index), johon on lisätty elämänlaatua koskeva kysymys. Toissijaiset tehoa mittaavat päätetapahtumat kahden hoitovuoden kohdalla olivat maksimaalinen virtsan virtaus ( $Q_{max}$ ) ja prostatan tilavuus.

IPSS:n osalta yhdistelmähoito saavutti merkitsevän eron kolmannelta kuukaudesta lähtien verrattuna dutasteridiin ja yhdeksännestä kuukaudesta lähtien verrattuna tamsulosiiniin.  $Q_{max}$ :n osalta yhdistelmähoito saavutti merkitsevän eron kuudennesta kuukaudesta lähtien verrattuna dutasteridiin sekä tamsulosiiniin.

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 neljanteen vuoteen mennessä oli yhdistelmähoitoryhmässä 4,2 % ja tamsulosiini-ryhmässä 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 neljanteen vuoteen mennessä oli yhdistelmähoitoryhmässä 4,2 % ja dutasteridiryhmässä 5,2 %.

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

| Parametri   | Ajankohta                                  | Yhdistelmähoito | Dutasteridi                 | Tamsulosiini                |
|---|--|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehty leikkaus (%) | Ilmaantuvuus 48 kk:n kohdalla              | 4,2             | 5,2                         | 11,9 <sup>a</sup>           |
| Kliininen progressio* (%)                               | 48 kk                                      | 12,6            | 17,8 <sup>b</sup>           | 21,5 <sup>a</sup>           |
| IPSS (yksikköä)   | [Lähtötaso]<br>48 kk (muutos lähtötasosta) | [16,6]<br>-6,3  | [16,4]<br>-5,3 <sup>b</sup> | [16,4]<br>-3,8 <sup>a</sup> |
| $Q_{max}$ (ml/s)  | [Lähtötaso]<br>48 kk (muutos lähtötasosta) | [10,9]<br>2,4   | [10,6]<br>2,0               | [10,7]<br>0,7 <sup>a</sup>  |
| Prostatan tilavuus (ml)                                 | [Lähtötaso]<br>48 kk (prosentuaalinen)     | [54,7]<br>-27,3 | [54,6]<br>-28,0             | [55,8]<br>+4,6 <sup>a</sup> |

|  | muutos lähtötasosta)                                       |                 |                            |                             |
|--|--|-----------------|----------------------------|-----------------------------|
| Prostatan välivyöhykkeen tilavuus (ml)#                    | [Lähtötaso]<br>48 kk (prosentuaalinen muutos lähtötasosta) | [27,7]<br>-17,9 | [30,3]<br>-26,5            | [30,5]<br>18,2 <sup>a</sup> |
| BPH impakti-indeksi (BII) (yksikköä)                       | [Lähtötaso]<br>48 kk (muutos lähtötasosta)                 | [5,3]<br>-2,2   | [5,3]<br>-1,8 <sup>b</sup> | [5,3]<br>-1,2 <sup>a</sup>  |
| IPSS kysymys 8 (BPH:aan liittyvä terveydentila) (yksikköä) | [Lähtötaso]<br>48 kk (muutos lähtötasosta)                 | [3,6]<br>-1,5   | [3,6]<br>-1,3 <sup>b</sup> | [3,6]<br>-1,1 <sup>a</sup>  |

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

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

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

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

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

### Sydämen vajaatoiminta

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

Erillisessä neljä vuotta kestäneessä 8231 50 – 75-vuotiasta miestä käsittäneessä tutkimuksessa (miehille oli tehty edeltävästi eturauhasen biopsia, jonka tulos oli negatiivinen, ja PSA:n lähtöarvot olivat 2,5 – 10 ng/ml 50 – 60-vuotiailla miehillä ja 3 – 10,0 ng/ml yli 60-vuotiailla miehillä) (REDUCE-tutkimus) sydämen vajaatoiminnan (yhdistetty termi) ilmaantuvuus oli suurempi dutasteridia 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 alfasalpaajan kanssa (12/1152, 1,0 %) verrattuna dutasteridia ilman alfasalpaajaa käyttäneisiin tutkittaviin (18/2953, 0,6 %), lumevalmistetta yhdessä alfasalpaajan kanssa käyttäneisiin (1/1399, < 0,1 %) ja lumevalmistetta ilman alfasalpaajaa käyttäneisiin (15/2727, 0,6 %) (ks. kohta 4.4).

### **Eturauhassyöpä ja korkean asteen kasvaimet**

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

Dutasteridiryhmässä oli suurempi 8 – 10 Gleason-pisteen eturauhassyöpien ilmaantuvuus ( $n = 29$ , 0,9 %) verrattuna lumeryhmään ( $n = 19$ , 0,6 %) ( $p = 0,15$ ). Vuosina 1 – 2 dutasteridiryhmässä ( $n = 17$ , 0,5 %) ja plaseboryhmässä ( $n = 18$ , 0,5 %) oli yhtä paljon tutkittavia, joilla oli 8 – 10 Gleason-pisteen syöpä. Vuosina 3 – 4 enemmän 8 – 10 Gleason-pisteen syöpiä diagnosoitiin dutasteridiryhmässä ( $n = 12$ , 0,5 %) verrattuna lumeryhmään ( $n = 1$ , < 0,1 %) ( $p = 0,0035$ ). Dutasteridin vaikutuksesta ei ole tietoa yli neljän vuoden ajalta eturauhassyövän riskiryhmässä olevilta miehiltä. 8 – 10 Gleason-pisteen syöpiä diagnosoitiin prosentuaalisesti yhtä paljon koko tutkimuksen ajan (vuosina 1 – 2 ja vuosina 3 – 4) dutasteridiryhmässä (0,5 %:lla tutkittavista kumpanakin ajanjaksona). 8 – 10 Gleason-pisteen syöpiä diagnosoitiin lumeryhmässä prosentuaalisesti vähemmän vuosina 3 – 4 kuin vuosina 1 – 2 (< 0,1 %:lla tutkittavista vrt. 0,5 %:lla

tutkittavista vastaavasti) (ks. kohta 4.4). 7 – 10 Gleason-pisteen syöpien ilmaantuvuudessa ei ollut eroa ( $p = 0,81$ ).

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.

Dutasteridin ja korkean asteen kasvainten välinen yhteys ei ole selvä.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### *Imeytyminen*

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

### *Jakautuminen*

Dutasteridilla on suuri jakautumistilavuus (300–500 l) ja se on voimakkaasti sitoutunut plasman proteiineihin (> 99,5 %). Päivittäisen annostelun jälkeen dutasteridin pitoisuudet seerumissa ovat 65 % vakaan tilan pitoisuudesta yhden kuukauden kuluttua ja noin 90 % 3 kuukauden kuluttua.

Vakaan tilan pitoisuudet seerumissa – noin 40 ng/ml – saavutetaan kuuden kuukauden kuluttua 0,5 mg:n annoksella kerran päivässä annettuna. Keskimäärin 11,5 % seerumissa olevasta dutasteridista jakaantui siemennesteeseen.

### *Eliminaatio*

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

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

Dutasteridin eliminaatio on annoksesta riippuvainen ja prosessi näyttää käsittävän kaksi rinnakkaista eliminaatioreittiä, joista toinen on kyllästyvä kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina ja toinen ei-kyllästyvä.

Matalilla seerumipitoisuuksilla (alle 3 ng/ml) dutasteridi puhdistuu nopeasti sekä pitoisuusriippuvaisen että pitoisuudesta riippumattoman eliminaatioreitin kautta. 5 mg:n tai tätä pienemmillä kerta-annoksilla ilmeni merkkejä nopeasta puhdistumasta ja lyhyestä 3–9 päivän puoliintumisajasta.

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

### *Iäkkäät henkilöt*

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

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridin farmakokineetiikkaan ei ole tutkittu. Kuitenkin alle 0,1 % vakaan tilan 0,5 mg:n dutasteridiannoksesta erittyy ihmisen virtsaan. Sen vuoksi kliinisesti merkittäviä

dutasteridipitoisuuksien nousuja plasmassa ei ole odotettavissa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Kapselin ydin*

butyylihydroksitolueeni (E321)  
glyserolimonokaprylokapraatti tyyppi I

#### *Kapselin kuori*

liivate  
glyseroli  
titaanidioksidi (E171)  
keltainen rautaoksidi (E172)

#### Muut aineet:

keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit  
lesiini (saattaa sisältää soijaöljyä) (E322)  
puhdistettu vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

4 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Himmeän valkoiset PVC/PVDC – alumiiniläpipainopakkaukset, jotka sisältävät 10, 30, 50, 60, 90 tai 100 kapselia, tai himmeän valkoiset PVC/PVDC – perforoidut yksittäispakatut alumiiniläpipainopakkaukset, jotka sisältävät 10 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1 tai 100 x 1 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastr. 2-18  
D-61118 Bad Vilbel  
Saksa

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

32564

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.1.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

8.7.2019