

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dutasteride Accord 0,5 mg pehmeät kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pehmeä kapseli sisältää 0,5 mg dutasteridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi pehmeä kapseli sisältää lesitiiniä (joka voi sisältää sojaöljyä)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä.

Kapselit ovat himmeitä, keltaisia, pitkulaisia pehmeitä liivatekapseleita, jotka on täytetty öljymaisella, kellertävällä nesteellä. Kapseleissa ei ole merkintää.

Pehmeiden kapseleiden koko:  $19 \pm 0,8$  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 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 Accord -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)*

Suosittelu Dutasteride Accord -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. Annoksen muuttaminen iäkkäille potilaille ei ole tarpeen.

#### *Munuaisten toiminnanvaja*

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

#### *Maksan toiminnanvaja*

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). Dutasteridin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea maksan

vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

#### Antotapa

Kapselit on nieltävä 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 Accord on vasta-aiheista

- naisille ja lapsille sekä nuorille (ks. kohta 4.6)
- potilaille, jotka ovat yliherkkiä dutasteridille, muille 5-alfareduktaasin estäjille, soijalle, maapähkinälle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- 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).

#### *Kardiovaskulaariset haittavaikutukset*

Kahdessa neljän vuoden kliinisessä tutkimuksessa sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus oli suurempi tutkittavilla, jotka saivat dutasteridin ja alfasalpaajan, ensisijaisesti tamsulosiinin, yhdistelmää verrattuna tutkittaviin, jotka eivät saaneet tätä yhdistelmää. Sydämen vajaatoiminta on yhdistetty termi raportoiduista tapahtumista, pääasiassa sydämen vajaatoiminnasta ja kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta. Näissä tutkimuksissa sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus oli kuitenkin pienempi kaikissa aktiivisesti hoidetuissa ryhmissä verrattuna lumeryhmään, ja muut saatavilla olevat tiedot dutasteridistä tai alfasalpaajista eivät tue päätelmää lisääntyneistä kardiovaskulaarisista riskeistä (ks. kohta 5.1).

#### *Eturauhassyöpä ja korkean asteen kasvaimet*

REDUCE-tutkimus oli 4-vuotinen, satunnaistettu, lumekontroloitu, 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 lumevalmisteeseen (n=19, 0,6 %). Dutasteridin ja 8-10 Gleason-pisteen eturauhassyöpien välinen yhteys ei ole selvä, joten Dutasteride Accordia käyttävien miesten eturauhassyövän riskiä on arvioitava säännöllisesti (ks. kohta 5.1).

#### *Prostataspesifinen antigeeni (PSA)*

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 Accord -hoidon jälkeen. On suositeltavaa seurata PSA-arvoja säännöllisesti tämän jälkeen. Dutasteride Accord -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). Dutasteride Accord -valmistetta käyttävän potilaan PSA-arvojen tulkinnassa on vertailuarvoina käytettävä aikaisempia PSA-arvoja.

Dutasteride Accord -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 dutasteridihoidon aikana. Jos vapaan PSA:n prosentuaalista osuutta käytetään prostatasyövän toteamiseen, Dutasteride Accord -hoitoa saavilla miehillä sen arvoa ei tarvitse korjata.

Eturauhasen tunnustelu peräsuolen kautta (tuseeraus) sekä muut tutkimukset, joilla suljetaan pois eturauhassyöpä, on tehtävä potilailla ennen dutasteridi-hoidon aloittamista ja määrääjain sen jälkeen.

#### *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*

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 pikaisesti ilmoittamaan kaikista muutoksista rintakudoksessaan, kuten kyhmyistä tai nännieritteestä.

Tämä lääkevalmiste sisältää sojaöljystä peräisin olevaa 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 seerumin PSA-pitoisuuden laskusta dutasteridihoidon aikana ja ohjeista prostatasyövän toteamiseksi, ks. kohta 4.4.

#### *Muiden lääkeaineiden vaikutukset dutasteridin farmakokinetiikkaan*

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

Dutasteridi eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että CYP3A4 ja CYP3A5 katalysoivat tätä metaboliaa. Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia potenttien CYP3A4:n estäjien kanssa ei ole tehty. Populaatiofarmakokineettisessä tutkimuksessa dutasteridin pitoisuudet seerumissa olivat kuitenkin keskimäärin 1,6–1,8 kertaa korkeampia pienellä osalla potilaita, jotka saivat samanaikaisesti verapamiilia tai diltiatseemia (kohtalaisen voimakkaita CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin estäjiä), kuin muilla potilailla.

Pitkäaikainen yhdistelmähoito dutasteridin ja CYP3A4-entsyymien potenttien estäjien (esim. suun kautta annettavan ritonaviirin, indinaviirin, nefatsodonin, itrakonatsolin, ketokonatsolin) kanssa voi nostaa dutasteridin pitoisuutta seerumissa. Lisääntynyt 5-alfareduktaasin esto suuremmalla dutasteridialtistuksella ei kuitenkaan ole todennäköistä. Dutasteridin annostelutiheyden harventamista voidaan kuitenkin harkita, jos haittavaikutuksia esiintyy. On huomattava, että entsyymien estossa 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:n kerta-annoksen jälkeen, sillä ei ollut vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan.

#### *Dutasteridin vaikutukset muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan*

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

Pienessä kahden viikon kestoisessa terveille miehille tehdyssä tutkimuksessa (n = 24) dutasteridilla (0,5 mg/vrk) ei ollut vaikutusta tamsulosiinin tai teratsosiinin farmakokinetiikkaan. Tässä tutkimuksessa ei ollut myöskään merkkejä farmakodynaamisesta yhteisvaikutuksesta.

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

Dutasteride Accord -valmisteen käyttö naisille on vasta-aiheista.

### *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 $\alpha$ -reduktaasin estäjien 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/vrk. 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 $\alpha$ -reduktaasin estäjien 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 ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### DUTASTERIDI MONOTERAPIANA

Noin 19 % dutasteridia saaneista 2 167 potilaasta kahden vuoden faasi III:n lumekontrolloiduissa tutkimuksissa sai haittavaikutuksia ensimmäisen hoitovuoden aikana. Suurin osa haitoista oli lieviä tai kohtalaisia ja kohdistui sukuelimiin. Haittavaikutusprofiilissa ei ollut todettavissa muutoksia, kun hoitoa

jatettiin avoimissa jatkotutkimuksissa 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 dutasteridia kuin lumevalmistetta saaneilla potilailla. Haittavaikutukset markkinoille tulon jälkeen poimittiin spontaaneista raporteista; sen vuoksi niiden todellista esiintyvyyttä 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 (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys kliinisten tutkimusten aineistossa	
		Esiintyvyys ensimmäisen hoitovuoden aikana (n = 2 167)	Esiintyvyys toisen hoitovuoden aikana (n = 1 744)
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), liikakarvaisuus	Melko harvinainen	
Sukupuolielimet ja rinnat	Kipu ja turvotus kiveksissä	Tuntematon	

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

^ mukaan lukien siemennesteen määrän väheneminen

+ (mukaan lukien rintojen arkuus ja rintojen suureneminen)

#### DUTASTERIDI YHDESSÄ ALFASALPAAJA TAMSULOSIININ KANSSA

Neljän vuoden tiedot CombAT-tutkimuksesta, jossa verrattiin 0,5 mg dutasteridia (n = 1 623) ja 0,4 mg tamsulosiinia (n = 1 611) kerran vuorokaudessa yksinään ja yhdistelmähoitona (n = 1 610), ovat osoittaneet, että tutkijoiden raportoitujen lääkkeestä johtuvien haittavaikutusten esiintyvyys ensimmäisen, toisen, kolmannen ja neljännen hoitovuoden aikana oli vastaavasti 22 %, 6 %, 4 % ja 2 % dutasteridi/tamsulosiiniyhdistelmähoitolla, 15 %, 6 %, 3 % ja 2 % dutasteridimonoterapialla ja 13 %, 5 %, 2 % ja 2 % tamsulosiimonoterapialla. Suurempi haittavaikutusten esiintyvyys yhdistelmähoitoryhmässä ensimmäisen hoitovuoden aikana johtui sukupuolielimiin kohdistuneiden haittojen suuremmasta esiintyvyydestä, erityisesti tässä ryhmässä todetuista ejakulaatiohäiriöistä.

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

Elinjärjestelmä luokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys hoitajakson aikana			
		1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi	4. vuosi
Elinjärjestelmä luokka	Yhdistelmähoito <sup>a</sup> (n)	(n = 1 610)	(n = 1 428)	(n = 1 283)	(n = 1 200)
	Dutasteridi	(n = 1 623)	(n = 1 464)	(n = 1 325)	(n = 1 200)
	Tamsulosiini	(n = 1 611)	(n = 1 468)	(n = 1 281)	(n = 1 112)
Hermosto	Heitehuimaus				
	Yhdistelmähoito <sup>a</sup>	1,4 %	0,1 %	< 0,1 %	0,2 %
	Dutasteridi	0,7 %	0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %
	Tamsulosiini	1,3 %	0,4 %	< 0,1 %	0 %
Sydän	Sydämen vajaatoiminta (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 ja rinnat, psyykkiset häiriöt, tutkimukset	Impotenssi <sup>c</sup>				
	Yhdistelmähoito <sup>a</sup>	6,3 %	1,8 %	0,9 %	0,4 %
	Dutasteridi	5,1 %	1,6 %	0,6 %	0,3 %
	Tamsulosiini	3,3 %	1,0 %	0,6 %	1,1 %
	Muuttunut (heikentynyt) libido <sup>e</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 vuorokaudessa ja tamsulosiini 0,4 mg kerran vuorokaudessa.

<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 haittavaikutukset liittyvät dutasteridihoitoon (sisältäen monoterapian ja yhdistelmähoiton tamsulosiinin kanssa). Haittavaikutukset saattavat jatkua hoidon lopettamisen jälkeen. Dutasteridin roolia haittavaikutusten jatkumisessa ei tunneta.

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

^ mukaan lukien siemennesteen määrän väheneminen

## MUUT TIEDOT

REDUCE-tutkimus osoitti 8–10 Gleason-pisteen eturauhassyöpien suurempaa ilmaantuvuutta dutasteridia saaneilla miehillä verrattuna lumevalmistetta saaneisiin (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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Dutasteridilla tehdyissä 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 antidootia, sen vuoksi jos yliannostusta epäillä, on annettava oireenmukaista tukihoidoa tarpeen mukaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: testosteroni-5-alfareduktaasin estäjät, 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 ACCORD 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, jotka saivat dutasteridia 0,5 mg/vrk, keskimääräinen seerumin DHT-pitoisuuden lasku oli 94 % yhden vuoden jälkeen ja 93 % kahden vuoden jälkeen.

### *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 lumeryhmässä (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 % dutasteridiryhmissä (lähtöarvosta 26,8 ml arvoon 21,4 ml) verrattuna keskimääräiseen 7,9 %:n suurentumiseen lumeryhmässä (arvosta 26,8 ml arvoon 27,5 ml) 12 kuukauden kohdalla. Prostatan tilavuudessa 2 vuoden kaksoissokkohoitoajan aikana havaittu pienentyminen säilyi 2 vuoden avoimen jatkotutkimuksen ajan. Prostatan koon pienentymisen myötä oireet paranevat ja akuutin virtsaamisen riski sekä kirurgisten toimenpiteiden tarve vähenevät.

### *Kliininen teho ja turvallisuus*

Dutasteridia 0,5 mg/vrk tai lumevalmistetta tutkittiin 4 325 miespotilaalla, joilla oli BPH:n aiheuttamia kohtalaisia tai vaikeita oireita. Potilaiden eturauhanen oli  $\geq 30$  ml ja PSA-arvo 1,5–10 ng/ml kolmessa pääasiallisessa tehokkuutta tarkastelevassa 2 vuoden lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, monikansallisessa monikeskustutkimuksessa. Tutkimukset jatkuivat sitten avoimena 4 vuoteen saakka, ja kaikki potilaat, jotka pysyivät mukana, saivat saman 0,5 mg:n annoksen. 37 % alun perin lumevalmistetta saamaan satunnaistetuista potilaista ja 40 % dutasteridia saamaan satunnaistetuista potilaista pysyi mukana tutkimuksessa 4 vuoteen saakka. Suurin osa tutkimusten avoimiin osiin osallistuneista 2 340 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 eturauhasen liikakasvuun liittyvien kirurgisten toimenpiteiden tarve.

AUA-SI on 7-kohtainen BPH-oireita kartoittava kyselylomake, jossa maksimi pistemäärä on 35. Lähtötilanteessa potilaiden pistemäärä oli noin 17. Kuuden kuukauden, yhden ja kahden vuoden hoidon jälkeen keskimääräinen paraneminen oli lumeryhmässä vastaavasti 2,5, 2,5 ja 2,3 pistettä, kun taas dutasteridiryhmissä 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 lumeryhmässä parantunut arvoilla 0,8 ja 0,9 ml/s ja dutasteridiryhmissä vastaavasti arvoilla 1,7 ja 2,0 ml/s. Ero ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ensimmäisestä kuukaudesta 24 kuukauden arvoon nähden. Kahden ensimmäisen



kaksoissokkoitovuoden aikana todettu maksimaalisen huippuvirtaaman lisääntyminen jatkui 2 vuoden avoimen jatkotutkimusten ajan.

#### *Akuutti virtsaumpi ja kirurgiset toimenpiteet*

Kahden vuoden hoidon jälkeen akuutin virtsaummen esiintyvyys oli 4,2 % lumeryhmässä ja 1,8 % dutasteridiryhmässä (57 %:n riskin pienentyminen). Tämä ero on tilastollisesti merkitsevä ja tarkoittaa sitä, että 42 potilasta (95 %:n 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 % lumeryhmässä ja 2,2 % dutasteridiryhmässä (48 %:n riskin pienentyminen). Tämä ero on tilastollisesti merkitsevä ja tarkoittaa sitä, että 51 potilasta (95 %:n CI: 33–109) täytyy hoitaa kahden vuoden ajan, jotta vältetään yhdeltä kirurgiselta toimenpiteeltä.

#### *Hiusten kasvu*

Dutasteridin vaikutusta hiusten kasvuun ei varsinaisesti tutkittu III faasin tutkimusohjelman aikana. 5 $\alpha$ -reduktaasin estäjät saattavat kuitenkin vähentää hiustenlähtöä ja voivat aiheuttaa hiusten kasvua henkilöille, joilla on miehille tyypillistä hiustenlähtöä (androgeeninen alopesia).

#### *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) lumevalmisteseen verrattuna yhden hoitovuoden jälkeen. Vaikka TSH-pitoisuudet vaihtelivat, keskimääräinen TSH:n vaihteluväli (1,4–1,9 MCIU/ml) pysyi kuitenkin normaalirajoissa (0,5–5/6 MCIU/ml). Vapaan tyroksiinin pitoisuudet olivat vakaat normaalirajojen puitteissa ja samanlaiset sekä lume- 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 3 374 potilasvuoden dutasteridialtistus, sekä dutasteridin rekisteröinnin aikaan 2 vuoden avoimen jatkotutkimuksen aikana ilmoitettiin 2 miesten rintasyöpätapausta dutasteridia saaneista potilaista ja yksi tapaus lumevalmistetta saaneista potilaista. Neljä vuotta kestäneissä kliinisissä CombAT- ja REDUCE-tutkimuksissa, joissa dutasteridialtistuksen kesto oli yhteensä 17 489 potilasvuotta ja dutasteridi+tamsulosiiniyhdistelmäläytöksen kesto oli yhteensä 5 027 potilasvuotta, rintasyöpää ei raportoitu missään hoitoryhmissä.

Kahdessa epidemiologisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa, joista toinen tehtiin yhdysvaltalaisella (n = 339 rintasyöpätapausta ja n = 6 780 verrokkia) ja toinen isobritannialaisella (n = 398 rintasyöpätapausta ja n = 3 930 verrokkia) terveydenhuollon tietokannalla, osoitettiin, että miesten rintasyövän riski ei 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 5-alfareduktaasin estäjien käyttöön liittyvän rintasyövän arvioitu kerroinsuhde verrattuna siihen, etteivät tutkittavat saaneet 5-alfareduktaasin estäjiä, oli 1,08 (95 %:n luottamusväli 0,62, 1,87).

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

#### *Vaikutus miehen hedelmällisyyteen*

Dutasteridin 0,5 mg:n vuorokausiannoksen vaikutusta siemennesteen ominaisuuksiin tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla iältään 18–52 vuotta ( $n = 27$  dutasteridiryhmässä,  $n = 23$  lumeryhmässä) 52 hoitoviikon aikana ja 24 viikon hoidon jälkeisen seurantajakson aikana. Lähtötasoon verrattuna viikolla 52 keskimääräinen siittiöiden kokonaismäärän väheneminen oli 23 %, siemennesteen tilavuuden pieneneminen 26 % ja siittiöiden liikkuvuuden hidastuminen 18 % dutasteridiryhmässä verrattuna muutoksiin lähtötasosta lumeryhmässä. 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. Heikentyneen hedelmällisyyden mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

## DUTASTERIDI YHDESSÄ ALFASALPAAJA TAMSULOSIININ KANSSA

Dutasteridia 0,5 mg/vrk ( $n = 1\ 623$ ), tamsulosiinia 0,4 mg/vrk ( $n = 1\ 611$ ) tai yhdistelmähoitoa dutasteridi 0,5 mg plus tamsulosiini 0,4 mg ( $n = 1\ 610$ ) arvioitiin miespotilailla, joilla oli kohtalaisia tai vaikeita BPH-oireita, prostatan tilavuus  $\geq 30$  ml ja PSA-arvo rajoissa 1,5–10 ng/ml monikansallisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmin tehdyssä monikeskustutkimuksessa (CombAT-tutkimus). Noin 53 %:lla potilaista oli ollut aiempi 5-alfareduktaasin estäjähoito tai alfasalpaajahoito. 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 %:n 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 % ( $p < 0,001$ ). Dutasteridimonoterapiaan verrattuna yhdistelmähoito vähensi akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen riskiä 19,6 % ( $p = 0,18$  [95 %:n CI: -10,9–41,7 %]). Akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen esiintyvyys neljänteen vuoteen mennessä oli yhdistelmähoitoryhmässä 4,2 % ja dutasteridiryhmässä 5,2 %.

Toissijaiset tehoa mittaavat päätetapahtumat neljän hoitovuoden jälkeen olivat kliinisen progression ajankohta (määritely 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, maksimaalinen virtsan virtaus ( $Q_{max}$ ) ja prostatan tilavuus. Oheisessa taulukossa esitetään tulokset neljän vuoden hoitujaksolta.

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

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

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

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

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

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

## KARDIOVASKULAARISET HAITTAVAIKUTUKSET

Neljä vuotta kestäneessä 4 844 miestä käsittäneessä dutasteridin ja tamsulosiinin yhteiskäyttötutkimuksessa BPH-potilaille (CombAT-tutkimus) sydämen vajaatoiminnan (yhdistetty termi) esiintyvyys oli suurempi yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä (14/1 610; 0,9 %) kuin kummassakaan monoterapiaryhmässä: dutasteridiryhmä (4/1 623; 0,2 %) ja tamsulosiiniryhmä (10/1 611; 0,6 %).

Erillisessä neljä vuotta kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 8 231 iältään 50–75-vuotiasta miestä (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) esiintyvyys oli suurempi dutasteridia 0,5 mg kerran

vuorokaudessa käyttäneillä tutkittavilla (30/4 105, 0,7 %) verrattuna lumevalmistetta käyttäneisiin tutkittaviin (16/4 126, 0,4 %). Tämän tutkimuksen post-hoc-analyysi osoitti sydämen vajaatoiminnan (yhdistetty termi) suurempaa ilmaantuvuutta tutkittavilla, jotka käyttivät dutasteridia yhdessä alfasalpaajan kanssa (12/1 152, 1,0 %) verrattuna dutasteridia ilman alfasalpaajaa käyttäneisiin tutkittaviin (18/2 953, 0,6 %), lumevalmistetta yhdessä alfasalpaajan kanssa käyttäneisiin (1/1 399, < 0,1 %) ja lumevalmistetta ilman alfasalpaajaa käyttäneisiin (15/2 727, 0,6 %) (ks. kohta 4.4).

Kahdentoista satunnaistetun lumevalmiste- tai verrannaisvalmistekontrolloidun kliinisen tutkimuksen meta-analyysi (n = 18 802) arvioi kardiovaskulaaristen haittavaikutusten riskiä dutasteridia käyttäessä (verrattuna kontrolleihin). Analyysi ei johdonmukaisesti osoittanut 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 tutkimuksessa, johon osallistui 8 231 iältään 50–75-vuotiasta miestä (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) (REDUCE-tutkimus) 6 706 tutkittavalta oli (ensisijaisesti tutkimussuunnitelman määräämän) eturauhasen neulabiopsian tulos käytettävissä analyysiin Gleason-pisteiden määrittämiseksi. 1 517 tutkittavalla diagnosoitiin eturauhassyöpä tutkimuksen aikana. Suurin osa biopsialla todetuista 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). 1.–2. vuotena dutasteridiryhmässä (n = 17, 0,5 %) ja lumeryhmässä (n = 18, 0,5 %) oli yhtä paljon tutkittavia, joilla oli 8–10 Gleason-pisteen syöpä. 3.–4. vuotena diagnosoitiin enemmän 8–10 Gleason-pisteen syöpiä 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 (1.–2. vuotena ja 3.–4. vuotena) dutasteridiryhmässä (0,5 % :lla tutkittavista kumpanakin ajanjaksona), kun taas 8–10 Gleason-pisteen syöpiä diagnosoitiin lumeryhmässä prosentuaalisesti vähemmän 3.–4. vuotena kuin 1.–2. vuotena (< 0,1 % :lla tutkittavista vrt. 0,5 % :lla tutkittavista vastaavasti) (ks. kohta 4.4). 7–10 Gleason-pisteen syöpien esiintyvyydessä 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 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 eturauhassyövän välinen yhteys ei ole selvä.

#### *Vaikutukset seksuaalitoimintoihin:*

Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa tutkittiin dutasteridi-tamsulosiini yhdistelmävalmisteen vaikutuksia seksuaalitoimintoihin seksuaalisesti aktiivisilla miehillä, joilla oli BPH

(n = 243 dutasteridi-tamsulosiini yhdistelmä, 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 yhdistelmästä, jonka käyttäjät olivat tilastollisesti merkitsevästi tyytyväisempiä koko tutkimuksen keston ajan, verrattuna lumevalmisteeseen (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.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### *Imeytyminen*

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

### *Jakautuminen*

Dutasteridilla on suuri jakautumistilavuus (300–500 l), ja se sitoutuu voimakkaasti 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 (C<sub>ss</sub>) (noin 40 ng/ml) saavutetaan kuuden kuukauden kuluttua 0,5 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa annettuna. Keskimäärin 11,5 % seerumissa olevasta dutasteridista jakaantui siemennesteeseen.

### *Biotransformaatio*

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 dutasteridina 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.

### *Eliminaatio*

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

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

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Alle 0,1 % vakaan tilan 0,5 mg:n dutasteridiannoksesta erittyy kuitenkin 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 pääasiallisesti metaboliateitse, 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 $\alpha$ -reduktaasin estäjien 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 sisältö:*

butyylihydroksitolueeni (E321)  
glyserolimonokaprylokapraatti, tyyppi I

#### *Kapselin kuori:*

liivate  
glyseroli  
titaanidioksidi (E171)  
keltainen rautaoksidi (E172)

Muut aineet:

triglyseridit, keskipitkäketjuiset  
lesitiini (joka saattaa sisältää sojaöljyä) (E322)  
puhdistettu vesi

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

48 kuukautta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)**

Läpipainopakkaukset läpinäkymättömästä valkoisesta PVC/PVDC:stä ja alumiinista, jotka sisältävät 10, 30, 50, 60, 90 kapselia ja 10 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1 ja 90 x 1 kapselin perforoidut yksittäispakatut läpipainopakkaukset.

Kaikkia pakkauskojoja 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 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**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

32601

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

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 06.10.2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

07.01.2020