

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Avodart 0,5 mg pehmeät kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 0,5 mg dutasteridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Kapseli sisältää lesitiimiä (joka voi sisältää sojaöljyä). Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä

Kapselit ovat himmeitä, keltaisia, pitkulaisia pehmeitä liivatekapseleita, joissa on merkintä GX CE2.

## 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

Avodartia voidaan käyttää yksinään tai yhdessä alfasalpaaja tamsulosiin (0,4 mg) kanssa (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

*Aikuiset (mukaan lukien iäkkäät potilaat)*

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

*Munuaisten toiminnanvaja*

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Annostuksen muutos ei ole todennäköisesti tarpeen potilaille, joilla on munuaisten toiminnanvaja (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). Vaikeasta maksan toiminnanvajaksesta kärsiville potilaille dutasteridi on kontraindisoitu (ks. kohta 4.3).

### 4.3 Vasta-aiheet

Avodart on kontraindisoitu

- naisille ja lapsille sekä nuorille (ks. kohta 4.6).
- potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä dutasteridille, muille 5-alfareduktaasi-inhibiittoreille, 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.

#### *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 Avodartiakäyttävien miesten eturauhassyövän riskiä on arvioitava säännöllisesti (ks. kohta 5.1).

#### *Prostataespisifinen antigeeni (PSA)*

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

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

Avodart-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 Avodart-hoidon aikana. Jos lääkäri päättää käyttää vapaan PSA:n prosentuaalista osuutta apuna eturauhassyövän toteamiseen, sen arvoa ei tarvitse korjata Avodart-hoitoa saavilla miehillä.

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

#### *Kardiovaskulaariset haittavaikutukset*

Kahdessa neljän vuoden kliinisessä tutkimuksessa sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus (sydämen vajaatoiminta) on yhdistetty termi raportoiduista tapahtumista, pääasiassa sydämen vajaatoiminnasta ja

kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta) oli marginaalisesti suurempi tutkittavilla, jotka saivat Avodartin ja alfasalpaajan, 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 alfasalpaajista 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). Lääkärin on ohjeistettava potilaitaan viipymättä ilmoittamaan kaikista rintakudoksessa havaitsemistaan muutoksista, kuten kyhmyistä tai nännieritteestä.

#### *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).

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

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

#### *Muiden lääkkeiden vaikutus dutasteridin farmakokinetiikkaan*

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

Dutasteridi eliminoiduu 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 ritonavirin, indinavirin, 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 yhdistelmä-lääkityksellä 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**

Avodartin käyttö naisille on kontraindisoitu.

##### 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 Avodartia 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.

##### 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.

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

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

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### AVODART 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).

Kohde elin	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 kudος	alopesia (pääasiassa ihokarvojen lähtö), liikakarvaisuus	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 siemennesteen määrän väheneminen

+ mukaan lukien rintojen arkuus ja rintojen suureneminen.

#### AVODART 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/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 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 hoitajakson aikana			
		1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi	4. vuosi
	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 ja rinnat	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>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>e^</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,

kardiopulmonaarisesta 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> Mukaan lukien rintojen arkuuden ja rintojen suurenemisen.

<sup>e</sup> Mukaan lukien siemennesteen määrän väheneminen.

## MUUT TIEDOT

REDUCE-tutkimus osoitti 8-10 Gleason-pisteen eturauhassyöpien suurempaa ilmaantuvuutta dutasteridilla hoidetuilla miehillä verrattuna lumevalmisteseen (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-haitta – tasapainon 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

00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

Avodartilla 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.

Avodartille ei ole spesifistä antidootia, 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.

## AVODART MONOTERAPIANA

### *Vaikutukset DHT-/testosteronitasoon*

Päivittäisten Avodart-annosten 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 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 ( $p < 0,001$ ). Avodartilla 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 % Avodart-ryhmässä (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 kaksoissokkohoidon aikana havaittu pienentyminen säilyi 2 vuoden avoimen jatkotutkimuksen ajan. Prostatan koon pienentymisen myötä oireet paranevat myös ja akuutin virtsaummen riski sekä kirurgisten toimenpiteiden tarve vähenevät.

### *Kliininen teho ja turvallisuus*

Avodartia 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, kaksoissokko-, 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 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 virtsaummen esiintyvyys sekä kirurgisten toimenpiteiden tarve.

AUA-SI on 7-kohtainen BPH-oireita kartoittava 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 Avodart-ryhmässä 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 avoimen 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 Avodart-ryhmässä 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 avoimen jatkotutkimusten ajan.



### *Akuutti virtsaumpi ja kirurgiset toimenpiteet*

Kahden vuoden hoidon jälkeen akuutin virtsaummen esiintyvyys oli 4,2 % plaseboryhmässä ja 1,8 % Avodart-ryhmässä (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 % Avodart-ryhmässä (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*

Kahden vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa saavutettiin 3374 potilasvuoden dutasteridialtistus, sekä dutasteridin rekisteröinnin aikaan tutkimusten 2 vuoden avoimen jatkon aikana ilmoitettiin 2 miesten 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+tamsulosiini-yhdistelmäaltistuksen kesto oli yhteensä 5027 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 tietokannassa, 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 esiintymisen ja pitkäaikaisen dutasteridin käytön välistä syy-yhteyttä ei ole osoitettu.

## *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 pieneneminen 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.

## AVODART YHDESSÄ ALFASALPAAJA TAMSULOSIININ KANSSA

Avodartia 0,5 mg/vrk ( $n = 1623$ ), tamsulosiinia 0,4 mg/vrk ( $n = 1611$ ) tai yhdistelmähoitoa Avodart 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 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 Avodartiin ja yhdeksännestä kuukaudesta lähtien verrattuna tamsulosiiniin.  $Q_{max}$ :n osalta yhdistelmähoito saavutti merkitsevän eron kuudennesta kuukaudesta lähtien verrattuna Avodartiin 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 neljänteen vuoteen mennessä oli yhdistelmähoitoryhmässä 4,2 % ja tamsulosiini-ryhmässä 11,9 % ( $p < 0,001$ ). Verrattuna Avodart-monoterapiaan 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 yhdistelmähoitoryhmässä 4,2 % ja Avodart-ryhmässä 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, maksimaalinen virtsan virtaus ( $Q_{max}$ ) ja prostatan tilavuus. Oheisessa taulukossa esitetään tulokset neljän vuoden hoitajaksolta.

Parametri	Ajankohta	Yhdistelmähoito	Avodart	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] 48 kk (muutos lähtötasosta)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 <sup>b</sup>	[16,4] -3,8 <sup>a</sup>
Q <sub>max</sub> (ml/s)	[Lähtötaso] 48 kk (muutos lähtötasosta)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 <sup>a</sup>
Prostatan tilavuus (ml)	[Lähtötaso] 48 kk (prosentuaalinen muutos lähtötasosta)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 <sup>a</sup>
Prostatan välivyöhykkeen tilavuus (ml)#	[Lähtötaso] 48 kk (prosentuaalinen muutos lähtötasosta)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] +18,2 <sup>a</sup>
BPH impakti-indeksi (BII) (yksikköä)	[Lähtötaso] 48 kk (muutos lähtötasosta)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 <sup>b</sup>	[5,3] -1,2 <sup>a</sup>
IPSS kysymys 8 (BPH:aan 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: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. Avodart 48 kk:n kohdalla

## KARDIOVASKULAARISET HAITTAVAIKUTUKSET

Neljä vuotta kestäneessä 4844 miestä käsittäneessä Avodartin ja tamsulosiinin yhteiskäyttötutkimuksessa BPH-potilaille (CombAT-tutkimus) sydämen vajaatoiminnan (yhdistetty termi) ilmaantuvuus oli suurempi yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä (14/1610; 0,9 %) kuin kummassakaan monoterapiaryhmässä: Avodart-ryhmä (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 Avodartia 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 Avodartia yhdessä alfasalpaajan kanssa (12/1152, 1,0 %) verrattuna Avodartia 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).

Kahdentoista satunnaistetun lumevalmistete- tai verrannaisvalmistekontrolloidun kliinisen tutkimuksen meta-analyysi (n=18 802) arvioi kardiovaskulaaristen haittavaikutusten riskiä Avodartia käyttäessä (verrattuna kontroleihin). 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 lumevalmisteen ja Avodartin 8231 50 – 75-vuotiaista 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 %).

Avodart-ryhmässä oli suurempi 8 – 10 Gleason-pisteen eturauhassyöpien ilmaantuvuus (n = 29, 0,9 %) verrattuna lumeryhmään (n = 19, 0,6 %) (p = 0,15). Vuosina 1 – 2 Avodart-ryhmässä (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 Avodart-ryhmässä (n = 12, 0,5 %) verrattuna lumeryhmään (n = 1, < 0,1 %) (p = 0,0035). Avodartin 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) Avodart-ryhmässä (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 %) Avodart-ryhmässä, (n = 11, 0,7 %) tamsulosiini-ryhmässä 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.

Avodartin ja korkean asteen kasvainten 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 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.

### 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 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.

### Eliminaatio

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 farmakokinetiikkaan 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. 4.3 Vasta-aiheet). 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*

kapryyli- ja kapriinihapon mono- ja diglyseridit  
butyylihydroksitolueeni (E321)

#### *Kapselin kuori*

liivate  
glyseroli  
titaanidioksidi (E171)  
keltainen rautaoksidi (E172)  
keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit  
lesitiini (saattaa sisältää soijaöljyä)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

### **6.3 Kesto aika**

4 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpipainopakkaukset, joissa läpinäkymätön PVC/PVDC/alumiini-kalvo, kussakin 10 kapselia. Pakattu koteloihin, joissa 10, 30, 50, 60 ja 90 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**

GlaxoSmithKline Oy, Porkkalankatu 20 A, 00180 Helsinki

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

19814

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.1.2005  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.10.2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

01.05.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi) kotisivuilta

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Avodart 0,5 mg mjuka kapslar

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 0,5 mg dutasterid.

#### Hjälpämne med känd effekt

Kapslarna innehåller lecitin (kan innehålla sojaolja). För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, mjuk.

Kapslarna är ogenomskinliga, gula, avlånga, mjuka gelatinkapslar, märkta GX CE2.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttliga till svåra symtom av benign prostatahyperplasi (BPH). Reduktion av risken för akut urinretention (AUR) och kirurgiska ingrepp hos patienter med måttliga till svåra symtom av BPH.

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Avodart kan administreras ensamt eller kombinerat med alfablockeraren tamsulosin (0,4 mg) (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

##### *Vuxna (inklusive äldre)*

Den rekommenderade dosen av Avodart är en kapsel (0,5 mg) peroralt en gång per dag. Kapslarna ska sväljas hela och får inte tuggas eller öppnas eftersom kontakt med kapselns innehåll kan orsaka slemhinneirritation i munhåla och svalg. Kapslarna kan tas oberoende av måltid. Även om en förbättring kan noteras efter kort tid, kan det ta upp till 6 månader innan svar på behandlingen uppnås. Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

##### *Nedsatt njurfunktion*

Effekten av nedsatt njurfunktion på dutasterids farmakokinetik har inte studerats. Dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion förväntas inte vara nödvändig (se avsnitt 5.2).

##### *Nedsatt leverfunktion*

Effekten av nedsatt leverfunktion på dutasterids farmakokinetik har inte studerats och därför ska försiktighet iaktas hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion är användning av dutasterid kontraindicerat (se avsnitt 4.3).



### 4.3 Kontraindikationer

Avodart är kontraindicerat för

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

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

#### *Prostatacancer och högradiga tumörer*

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

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

Koncentrationen av prostata-specifikt antigen (PSA) i serum är en viktig komponent i detektionen av prostatacancer. Avodart minskar det genomsnittliga PSA-värdet i serum med cirka 50 % efter 6 månaders behandling.

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

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

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

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

#### *Kardiovaskulära biverkningar*

I två kliniska studier som pågick under 4 år var incidensen av hjärtsvikt (kombinerad term för rapporterade fall som huvudsakligen omfattar hjärtsvikt och kongestiv hjärtsvikt) marginellt högre hos

personer som tog en kombination av Avodart och en alfa-blockerare, främst tamsulosin, än hos dem som inte tog kombinationen. Incidensen av hjärtsvikt i dessa studier var dock lägre i alla aktiva behandlingsgrupper jämfört med placebogrupper, och annan data tillgänglig för dutasterid eller alfablockerare stöder inte en slutsats om ökade kardiovaskulära risker (se avsnitt 5.1).

### *Bröstneoplasi*

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

### *Läckande kapslar*

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

### *Nedsatt leverfunktion*

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

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

För information om minskningen av PSAs serumnivåer under behandling med dutasterid och vägledning angående detektion av prostatacancer, se avsnitt 4.4.

### *Effekter av andra läkemedel på dutasterids farmakokinetik*

#### *Användning tillsammans med CYP3A4 och/eller P-glykoproteinhämmare*

Dutasterid elimineras främst genom metabolism. *In vitro*-studier indikerar att denna metabolism katalyseras av CYP3A4 och CYP3A5. Inga formella interaktionsstudier har utförts med potenta CYP3A4-hämmare. I en populationsfarmakokinetisk studie förekom dock ett litet antal patienter som samtidigt behandlades med antingen verapamil eller diltiazem (måttliga CYP3A4-hämmare och P-glykoproteinhämmare). Dessa individer hade i medeltal 1,6 respektive 1,8 gånger högre serumkoncentrationer av dutasterid än övriga patienter.

Långvarig kombination av dutasterid med läkemedel som är potenta hämmare av enzymet CYP3A4 (t.ex. ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol, ketokonazol administrerat oralt) kan öka serumkoncentrationerna av dutasterid. Ytterligare 5-alfa-reduktashämning är ej trolig vid ökad exponering av dutasterid. En reduktion av doseringsfrekvensen av dutasterid kan dock övervägas vid uppkomst av biverkningar. Observera att vid enzymhämmning kan den långa halveringstiden ytterligare förlängas och det kan ta mer än 6 månader innan nytt steady state uppnås.

Administrering av 12 g kolestyramin 1 timme efter en 5 mg enkeldos av dutasterid påverkade inte dutasterids farmakokinetik.

### *Effekter av dutasterid på andra läkemedels farmakokinetik*

Dutasterid har inga effekter på warfarins eller digoxins farmakokinetik. Detta indikerar att dutasterid inte hämmar/inducerar CYP2C9 eller transportproteinet P-glykoprotein. *In vitro*-interaktionsstudier indikerar att dutasterid inte hämmar enzymerna CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4.

I en liten studie (n = 24), med två veckors duration på friska män hade dutasterid (0,5 mg dagligen) ingen effekt på farmakokinetiken för tamsulosin eller terazosin. Det fanns inte heller någon indikation på farmakodynamiska interaktioner i denna studie.

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

Avodart är kontraindicerat för användning av kvinnor.

##### Graviditet

Liksom andra 5-alfa-reduktashämmare hämmar dutasterid omvandlingen av testosteron till dihydrotestosteron och kan, administrerat till en kvinna som bär på ett foster av manligt kön, hämma utvecklingen av fostrets yttre genitalia (se avsnitt 4.4). Små mängder dutasterid har återfunnits i sädesvätskan hos individer som fått Avodart 0,5 mg dagligen. Det är inte känt om ett foster av manligt kön påverkas negativt om modern exponeras för sädesvätska från en patient som behandlats med dutasterid (risken är som störst under de första 16 graviditetsveckorna).

Liksom för alla 5-alfa-reduktashämmare rekommenderas att patienten undviker att exponera sin partner för sädesvätska genom att använda kondom när patientens partner är eller kan tänkas vara gravid.

För information om prekliniska data, se avsnitt 5.3.

##### Amning

Det är okänt om dutasterid passerar över i modersmjölken.

##### Fertilitet

Dutasterid har rapporterats påverka sädesvätskans egenskaper (reducerat spermieantal, volym sädesvätska och spermierörlighet) hos friska män (se avsnitt 5.1). En möjlig reduktion av manlig fertilitet kan inte uteslutas.

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

Baserat på dutasterids farmakodynamiska egenskaper förväntas inte dutasterid påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

##### AVODART SOM MONOTERAPI

Av 2167 patienter som fick dutasterid i de placebokontrollerade tvååriga fas III prövningarna utvecklade cirka 19 % biverkningar under det första behandlingsåret. Majoriteten av händelserna var milda till måttliga och uppträdde i reproduktionsorganen. Ingen ändring i biverkningsprofilen var märkbar under ytterligare två år i öppna förlängningsstudier.

Följande tabell visar biverkningar rapporterade i kontrollerade kliniska studier och efter lansering. De noterade biverkningarna i kliniska studier är händelser där prövarna bedömt att dessa är relaterade till läkemedlet (med en incidens större än eller lika med 1 %) som har rapporterats med en högre incidens i dutasteridgrupperna än i placebogrupporna under första behandlingsåret. Biverkningar rapporterade efter lansering har härrörts från spontana rapporter efter lansering. Därför är den sanna incidensen inte känd.

*Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), Sällsynta*

( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Biverkning	Incidens utifrån data från kliniska prövningar	
		Incidens under första behandlingsåret (n = 2167)	Incidens under andra behandlingsåret (n = 1744)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Impotens*	6,0 %	1,7 %
	Förändrad (minskad) libido*	3,7 %	0,6 %
	Ejakulationsstörningar* <sup>^</sup>	1,8 %	0,5 %
	Bröstkörtelbesvär <sup>+</sup>	1,3 %	1,3 %
Immunsystemet	Allergiska reaktioner inkluderande hudutslag, pruritus, urtikaria, lokalt ödem och angioödem.	<b>Estimerad incidens utifrån data efter lansering</b>	
		Inte känd	
Psykiska störningar	Depression	Inte känd	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (främst håravfall från kroppen), hypertrikos	Mindre vanlig	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Testikelsmärta och svullnad	Inte känd	

\* Dessa sexuella biverkningar är förenade med dutasteridbehandling (inklusive monoterapi och kombinationsbehandling med tamsulosin). Dessa biverkningar kan kvarstå efter avslutad behandling. Dutasterids påverkan på biverkningarnas varaktighet är okänd.

<sup>^</sup> omfattar minskad volym av sädesvätska

<sup>+</sup> omfattar ömma bröst och bröstförstoring

#### AVODART KOMBINERAT MED ALFABLOCKERAREN TAMSULOSIN

Data från 4 år av CombAT studien, där dutasterid 0,5 mg (n = 1623) och tamsulosin 0,4 mg (n = 1611) en gång per dag som monoterapi och i kombination (n = 1610) jämfördes har visat att incidensen av biverkningar, bedömda av prövare som läkemedelsrelaterade, under första, andra, tredje och fjärde årets behandling var 22 %, 6 %, 4 % respektive 2 % för dutasterid/tamsulosin kombinationsbehandling, 15 %, 6 %, 3 % respektive 2 % för dutasterid vid monoterapi och 13 %, 5 %, 2 % respektive 2 % för tamsulosin vid monoterapi. Den högre incidensen av biverkningar i gruppen med kombinationsbehandling under första behandlingsåret berodde på att en högre incidens av rubbningar i reproduktionsorganen, särskilt ejakulationsstörningar, observerades i denna grupp.

Följande biverkningar, bedömda av prövare som läkemedelsrelaterade, har rapporterats med en incidens som är större än eller lika med 1 % under första behandlingsåret i CombAT-studien; incidensen av dessa händelser under de fyra behandlingsåren visas i följande tabell.

Organsystem	Biverkning	Incidens under behandlingstiden			
		År 1	År 2	År 3	År 4
	Kombination <sup>a</sup> (n) Dutasterid	(n = 1610) (n = 1623)	(n = 1428) (n = 1464)	(n = 1283) (n = 1325)	(n = 1200) (n = 1200)

	Tamsulosin	(n = 1611)	(n = 1468)	(n = 1281)	(n = 1112)
Centrala och perifera nervsystemet	Svindel				
	Kombination <sup>a</sup> Dutasterid	1,4 % 0,7 %	0,1 % 0,1 %	< 0,1 % < 0,1 %	0,2 % < 0,1 %
	Tamsulosin	1,3 %	0,4 %	< 0,1 %	0 %
Hjärtat	Hjärtsvikt (sammansatt term <sup>b</sup> )				
	Kombination <sup>a</sup>	0,2 %	0,4 %	0,2 %	0,2 %
	Dutasterid	< 0,1 %	0,1 %	< 0,1 %	0 %
	Tamsulosin	0,1 %	< 0,1 %	0,4 %	0,2 %
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Impotens <sup>c</sup>				
	Kombination <sup>a</sup>	6,3 %	1,8 %	0,9 %	0,4 %
	Dutasterid	5,1 %	1,6 %	0,6 %	0,3 %
	Tamsulosin	3,3 %	1,0 %	0,6 %	1,1 %
	Förändrad (minskad) libido <sup>c</sup>				
	Kombination <sup>a</sup>	5,3 %	0,8 %	0,2 %	0 %
	Dutasterid	3,8 %	1,0 %	0,2 %	0 %
	Tamsulosin	2,5 %	0,7 %	0,2 %	< 0,1 %
	Ejakulationsstörningar <sup>c,^</sup>				
	Kombination <sup>a</sup>	9,0 %	1,0 %	0,5 %	< 0,1 %
	Dutasterid	1,5 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Tamsulosin	2,7 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Bröstkörtelbesvär <sup>d</sup>				
Kombination <sup>a</sup>	2,1 %	0,8 %	0,9 %	0,6 %	
Dutasterid	1,7 %	1,2 %	0,5 %	0,7 %	
Tamsulosin	0,8 %	0,4 %	0,2 %	0 %	

<sup>a</sup> Kombination = dutasterid 0,5 mg en gång dagligen plus tamsulosin 0,4 mg en gång dagligen.

<sup>b</sup> Hjärtsvikt, sammansatt term som omfattar kongestiv hjärtsvikt, hjärtsvikt, vänsterkammersvikt, akut hjärtsvikt, kardiogen chock, akut vänsterkammersvikt, högerkammersvikt, akut högerkammersvikt, ventrikulärsvikt, kardiopulmonalsvikt, kongestiv kardiomyopati.

<sup>c</sup> Dessa sexuella biverkningar är förenade med dutasteridbehandling (inklusive monoterapi och kombinationsbehandling med tamsulosin). Dessa biverkningar kan kvarstå efter avslutad behandling. Dutasterids påverkan på biverkningarnas varaktighet är okänd.

<sup>d</sup> Inklusive bröstförstoring och/eller ömhet i bröstet.

<sup>^</sup> Inklusive minskad volym av sädesvätska.

## ANDRA DATA

Resultaten från REDUCE-studien påvisade en högre incidens av prostatacancer med Gleason score 8–10 hos män som behandlades med dutasterid jämfört med placebo (se avsnitt 4.4 och 5.1). Huruvida studieresultaten påverkades av effekten av dutasterid för att minska prostatavolymen eller studierelaterade faktorer har inte fastställts.

Följande har rapporterats i kliniska prövningar och efter lansering: manlig bröstcancer (se avsnitt 4.4).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt

att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 Fimea

## 4.9 Överdoser

I studier med Avodart på friska frivilliga har dagliga engångsdoser av dutasterid på upp till 40 mg/dag (80 gånger den terapeutiska dosen) administrerats i 7 dagar utan signifikanta säkerhetsproblem. I kliniska studier har doser på 5 mg dagligen administrerats till patienter i 6 månader utan ytterligare biverkningar än de som sågs vid terapeutiska doser på 0,5 mg.

Det finns ingen specifik antidot mot Avodart. Därför ska, när så är lämpligt, symtomatisk och stödjande behandling ges vid misstänkt överdosering.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: testosteron-5-alfa-reduktashämmare  
ATC-kod: G04C B02

Dutasterid minskar cirkulerande nivåer av dihydrotestosteron (DHT) genom att hämma både typ 1 och typ 2 5-alfa-reduktasoenzymer, vilka svarar för omvandlingen av testosteron till DHT.

#### AVODART SOM MONOTERAPI

##### *Effekter på DHT/testosteron*

Effekter av dagliga doser av Avodart på minskningen av DHT är dosberoende och observeras inom 1-2 veckor (minskning 85 % vid vecka 1, 90 % vid vecka 2).

Hos patienter med BPH som behandlades med dutasterid 0,5 mg/dag var medianminskningen av DHT i serum 94 % efter ett år och 93 % efter två år. Medianökningen av serumtestosteron var 19 % såväl efter ett som två år.

##### *Effekt på prostatavolym*

Signifikanta minskningar av prostatavolymen har noterats så tidigt som en månad efter påbörjad behandling och minskningarna fortsatte till och med månad 24 ( $p < 0,001$ ). Avodart-behandlingen ledde till en genomsnittlig minskning av totala prostatavolymen med 23,6 % (från 54,9 ml vid baseline till 42,1 ml) vid månad 12 jämfört med en genomsnittlig minskning med 0,5 % (från 54,0 ml till 53,7 ml) i placebogruppen. Signifikanta ( $p < 0,001$ ) minskningar noterades också i volymen av prostatas övergångszon så tidigt som en månad efter påbörjad behandling. Minskningarna fortsatte till och med månad 24 med en medelreduktion i volymen av prostatas övergångszon på 17,8 % (från 26,8 ml vid baseline till 21,4 ml) i Avodart-gruppen jämfört med medelökningen på 7,9 % (från 26,8 ml till 27,5 ml) i placebogruppen vid månad 12. Minskningen av prostatavolymen som sågs under de första två åren med dubbelblind-behandling bibehölls under ytterligare två år i öppna förlängningsstudier. Minskningen av prostatans storlek leder till en förbättring av symtom och en minskning av risken för akut urinretention och BPH-relaterad kirurgi.

### Klinisk effekt och säkerhet

Avodart 0,5 mg/dag har utvärderats mot placebo i tre primära effektstudier. Dessa multinationella studier har varit placebokontrollerade, dubbelblinda multicenterstudier och har pågått under 2 år och omfattat 4 325 män med måttliga till svåra symtom av BPH vilka hade prostatavolym  $\geq 30$  ml och ett PSA-värde inom intervallet 1,5–10 ng/ml. Studierna fortsatte sedan med en öppen förlängning till 4 år där alla kvarstående patienter fick dutasterid i samma dosering på 0,5 mg. Vid 4 år var 37 % av patienterna som initialt randomiserades till placebo och 40 % av de som randomiserades till dutasterid kvar i studien. Majoriteten (71 %) av de 2 340 patienterna i de öppna förlängningsstudierna fullföljde de ytterligare två åren med öppen behandling.

De viktigaste kliniska effektmåtten var American Urological Association Symptom Index (AUA-SI), det maximala urinflödet ( $Q_{max}$ ) samt incidensen av akut urinretention och BPH-relaterad kirurgi.

AUA-SI, som innehåller sju frågor om BPH-relaterade symtom, kan ge maximalt 35 poäng. Vid baseline var genomsnittet ca 17 poäng. Efter sex månaders, ett och två års behandling hade placebogruppen i genomsnitt förbättrats 2,5, 2,5 respektive 2,3 poäng medan Avodart-gruppen förbättrats 3,2, 3,8 respektive 4,5 poäng. Skillnaderna mellan grupperna var statistiskt signifikanta. Förbättringen i AUA-SI som sågs under de första två åren med dubbelblind-behandling bibehölls under ytterligare två år i de öppna förlängningsstudierna.

#### *$Q_{max}$ (maximalt urinflöde)*

$Q_{max}$  vid baslinjen var i genomsnitt ca 10 ml/s (normalt  $Q_{max} \geq 15$  ml/s). Efter ett och två års behandling hade flödet i placebogruppen förbättrats med 0,8 respektive 0,9 ml/s och 1,7 respektive 2,0 ml/s i Avodart-gruppen. Skillnaden mellan grupperna var statistiskt signifikant från månad 1 till år 2. Ökningen av maximalt urinflöde som sågs under de första två åren med dubbelblind-behandling bibehölls under ytterligare två år i de öppna förlängningsstudierna.

#### *Akut urinretention och kirurgisk intervention*

Efter två års behandling var incidensen av akut urinretention i placebogruppen 4,2 % jämfört med 1,8 % i Avodart-gruppen (57 % riskreduktion). Denna skillnad är statistiskt signifikant och innebär att 42 patienter (95 % CI 30–73) behöver behandlas i två år för att undvika ett fall av akut urinretention.

Incidensen av BPH-relaterad kirurgi var efter två år 4,1 % i placebogruppen och 2,2 % i Avodart-gruppen (48 % riskreduktion). Skillnaden är statistiskt signifikant och innebär att 51 patienter (95 % CI 33–109) måste behandlas under två år för att undvika ett kirurgiskt ingrepp.

#### *Hårtillväxt*

Effekten av dutasterid på hårtillväxt studerades inte formellt under fas III-programmet. 5-alfa-reduktashämmare kan dock minska håravfall och eventuellt inducera hårväxt hos individer med manligt håravfall (manlig androgen alopeci).

#### *Sköldkörtelfunktion*

Sköldkörtelfunktion utvärderades i en ettårsstudie av friska män. Fria tyroxinnivåer var stabila under dutasteridbehandling men TSH-nivåerna var något förhöjda (med 0,4 MCIU/ml) jämfört med placebo vid slutet av ettårsbehandlingen. Även om TSH-nivåerna varierade, bibehölls median TSH intervallet (1,4–1,9 MCIU/ml) inom normala gränser (0,5–5,6 MCIU/ml). Fria tyroxinnivåer var stabila inom det normala intervallet för både placebo- och dutasteridgrupperna. Ändringarna i TSH betraktades inte som kliniskt signifikanta. Inte i någon av de kliniska studierna har det funnits bevis på att dutasterid har negativ effekt på sköldkörtelfunktionen.

## *Bröstneoplasi*

I de kliniska prövningar som pågick under 2 år och som gav 3 374 patientår av exponering för dutasterid, och vid tiden för samtycke till den tvååriga öppna förlängningen av prövningen, rapporterades två fall av manlig bröstcancer bland dutasteridbehandlade patienter och ett fall hos en patient som fick placebo. I de kliniska prövningarna, CombAT och REDUCE, som pågick i 4 år och som gav 17 489 patientår av exponering för dutasterid och 5027 patientår av exponering för en kombination av dutasterid och tamsulosin rapporterades inga fall av bröstcancer i någon av behandlingsgrupperna.

Två epidemiologiska fall-kontrollstudier, en utförd i USA (n = 339 bröstcancerfall och n = 6 780 kontroller) och den andra i en brittisk vårddatabas (n = 398 bröstcancerfall och n = 3 930 kontroller), visade ingen ökad risk för utveckling av manlig bröstcancer vid användning av 5-alfareduktashämmare (se avsnitt 4.4). Resultaten från den första studien visade inte något positivt samband för manlig bröstcancer (relativ risk under  $\geq$  1-års användning före bröstcancerdiagnosen jämfört med  $<$  1-års användning: 0,70: 95 % CI 0,34, 1,45). I den andra studien var den beräknade oddskvoten för bröstcancer associerad med användning av 5-alfa-reduktashämmare jämfört med utan användning 1,08 (95 % CI 0,62, 1,87).

Något orsakssamband mellan förekomsten av manlig bröstcancer och långtidsbehandling av dutasterid har inte fastställts.

## *Effekter på manlig fertilitet*

Effekterna av 0,5 mg dutasterid/dag på sädesvätskans egenskaper har utvärderats hos friska frivilliga i åldern 18 till 52 år (n = 27 dutasterid, n = 23 placebo) under 52 veckors behandling och 24 veckors uppföljning efter avslutad behandling. Den genomsnittliga, procentuella reduktionen i totalt spermieantal, volym sädesvätska och spermierörlighet vid 52 veckor, jämfört med vid behandlingens start, var 23 %, 26 % respektive 18 % i dutasterid-gruppen när justering gjorts för ändringar i placebogruppen över samma tidsperiod. Spermiekoncentrationen och spermimorfologin var opåverkad. I dutasterid-gruppen förblev den genomsnittliga, procentuella förändringen i totalt spermieantal oförändrat 23 % lägre efter 24 veckors uppföljning jämfört med vid behandlingens start. Medan medelvärdena för alla parametrar avseende sädesvätskan fanns inom normalintervallet vid alla mätpunkter och inte uppfyllde fördefinierade kriterier för kliniskt signifikant förändring (30 %), uppvisade två personer i dutasterid-gruppen minskningar i spermieantal större än 90 % vid 52 veckor jämfört med vid behandlingens start, med partiellt återhämtande vid 24-veckors uppföljningen. En möjlig reduktion av manlig fertilitet kan inte uteslutas.

## AVODART I KOMBINATION MED ALFABLOCKERAREN TAMSULOSIN

Behandling med Avodart 0,5 mg/dag (n = 1623), tamsulosin 0,4 mg/dag (n = 1611) eller kombinationen av Avodart 0,5 mg plus tamsulosin 0,4 mg (n = 1610) utvärderades hos manliga patienter med måttliga till svåra symtom av BPH som hade prostatavolym  $\geq$  30 ml och ett PSA-värde inom intervallet 1,5–10 ng/ml i en multicenter, multinationell, randomiserad, dubbelblind, parallellgrupstudie (CombAT studien). Ungefär 53 % av patienterna hade tidigare genomgått behandling med 5-alfareduktashämmare eller alfablockerare. Det primära effektmåttet under de första två behandlingsåren var ändringar i International Prostate Symptom Score (IPSS). IPSS är ett frågeformulär med 8 frågor baserat på AUA-SI (American Urological Association Symptom Index) med ytterligare en fråga om livskvalitet. Sekundära effektmått vid 2 år inkluderade maximal urinflödes hastighet ( $Q_{max}$ ) och prostatavolym. Kombinationsbehandlingen uppnådde signifikans för IPSS från månad 3 jämfört med Avodart och från månad 9 jämfört med tamsulosin. För  $Q_{max}$  uppnådde kombinationen signifikans från månad 6 jämfört med både Avodart respektive tamsulosin.

Det primära effektmåttet vid 4 års behandling var tiden till första tillfället av AUR eller BPH-relaterad kirurgi. Efter 4 års behandling med kombinationsbehandling uppnåddes statistiskt signifikant



riskreduktion av AUR eller BPH-relaterad kirurgi (65,8 % riskreduktion  $p < 0,001$  [95 % CI 54,7 %, 74,1 %]) jämfört med tamsulosin i monoterapi. Incidensen av AUR eller BPH-relaterad kirurgi var 4,2 % vid år 4 för kombinationsbehandlingen och 11,9 % för tamsulosin ( $p < 0,001$ ). Jämfört med Avodart i monoterapi minskade kombinationsbehandlingen risken för AUR eller BPH-relaterad kirurgi med 19,6 % ( $p = 0,18$  [95 % CI -10,9 %, 41,7 %]). Incidensen av AUR eller BPH-relaterad kirurgi vid år 4 var 4,2 % för kombinationsbehandlingen och 5,2 % för Avodart.

De sekundära effektmått efter 4 års behandling inkluderade tid till klinisk progression (definierat som en sammansättning av: IPSS-försämring  $\geq 4$  poäng, BPH-relaterade händelser av AUR, inkontinens, urinvägsinfektion (UVI) och njurinsufficiens), ändringar i International Prostate Symptom Score (IPSS), det maximala urinflödet ( $Q_{max}$ ) och prostatavolym. Resultat efter 4 års behandling visas nedan.

Parameter	Tidpunkt	Kombination	Avodart	Tamsulosin
AUR eller BPH-relaterad kirurgi (%)	Incidens vid månad 48	4,2	5,2	11,9 <sup>a</sup>
Klinisk progression* (%)	Månad 48	12,6	17,8 <sup>b</sup>	21,5 <sup>a</sup>
IPSS (enheter)	[Baslinjen] Månad 48 (ändring från baslinjen)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 <sup>b</sup>	[16,4] -3,8 <sup>a</sup>
$Q_{max}$ (ml/s)	[Baslinjen] Månad 48 (ändring från baslinjen)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 <sup>a</sup>
Prostatavolym (ml)	[Baslinjen] Månad 48 (% ändring från baslinjen)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 <sup>a</sup>
Prostata övergångszon-volym (ml)#	[Baslinjen] Månad 48 (% ändring från baslinjen)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] +18,2 <sup>a</sup>
BPH Impact Index (BII) (enheter)	[Baslinjen] Månad 48 (ändring från baslinjen)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 <sup>b</sup>	[5,3] -1,2 <sup>a</sup>
IPSS Fråga 8 (BPH-relaterad hälsostatus) (enheter)	[Baslinjen] Månad 48 (ändring från baslinjen)	[3,6] -1,45	[3,6] -1,3 <sup>b</sup>	[3,6] -1,1 <sup>a</sup>

Baslinjevärdena är medelvärden och ändringar är justerade medeländringar.

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

# Mättes vid utvalda provningsställen (13 % av de randomiserade patienterna)

<sup>a</sup> Kombinationen uppnådde signifikans ( $p < 0,001$ ) mot tamsulosin vid månad 48

<sup>b</sup> Kombinationen uppnådde signifikans ( $p < 0,001$ ) mot Avodart vid månad 48

## KARDIOVASKULÄRA BIVERKNINGAR

I en studie som pågick under 4 år på BPH, där 4844 män fick Avodart i kombination med tamsulosin (CombAT-studien), var incidensen av den sammansatta termen hjärtsvikt i kombinationsgruppen (14/1610; 0,9 %) högre än i vardera monoterapigruppen: Avodart (4/1623; 0,2 %) och tamsulosin (10/1611; 0,6 %).

I en annan studie som pågick under 4 år där 8231 män i åldern 50–75 år med tidigare negativ biopsi för prostatacancer samt ett utgångsvärde för PSA mellan 2,5 ng/ml och 10,0 ng/ml för män mellan 50 till 60 år, eller mellan 3 ng/ml och 10,0 ng/ml för män över 60 år, ingick (REDUCE-studien), sågs en högre incidens av den sammansatta termen hjärtsvikt hos patienter som tog 0,5 mg Avodart en gång dagligen (30/4105, 0,7 %) jämfört med patienter som tog placebo (16/4126, 0,4 %). En post-hoc

analys av denna studie visade en högre incidens av den sammansatta termen hjärtsvikt hos patienter som tog Avodart och en alfa-blockerare samtidigt (12/1152, 1,0 %), jämfört med patienter som endast tog Avodart och ingen alfa-blockerare (18/2953, <0,6 %), placebo och en alfa-blockerare (1/1399, <0,1 %) eller placebo och ingen alfa-blockerare (15/2727, 0,6 %) (se avsnitt 4.4).

I en metaanalys av 12 randomiserade, jämförande eller placebokontrollerade, kliniska studier (n = 18 802) som utvärderade riskerna för utveckling av kardiovaskulära biverkningar vid användning av Avodart (genom jämförelse med kontroller), konstaterades ingen konsekvent, statistiskt signifikant ökning av risken för hjärtsvikt (RR 1,05; 95 % CI 0,71, 1,57), akut hjärtinfarkt (RR 1,00; 95 % CI 0,77, 1,30) eller stroke (RR 1,20; 95 % CI 0,88, 1,64).

## PROSTATACANCER OCH HÖGGRADIGA TUMÖRER

I en 4-årig jämförelsestudie där Avodart jämfördes med placebo och där 8231 män i åldern 50–75 år med tidigare negativ biopsi för prostatacancer samt ett utgångsvärde för PSA mellan 2,5 ng/ml och 10,0 ng/ml för män mellan 50 till 60 år, eller mellan 3 ng/ml och 10,0 ng/ml för män över 60 år, ingick (REDUCE studien) fanns data från 6706 personers prostatabiopsi (primärt förbestämt i studieprotokollet) tillgängliga för analys för att bestämma Gleason score. I studien diagnostiserades 1517 patienter med prostatacancer. Majoriteten av prostatacancer som detekterades med biopsi i båda behandlingsgrupperna diagnostiserades som lågradig (Gleason score 5–6, 70 %).

I gruppen som tog Avodart (n = 29, 0,9 %) var incidensen av prostatacancer med Gleason score 8–10 högre jämfört med gruppen som fick placebo (n = 19, 0,6 %) (p = 0,15). Under år 1–2 var antalet patienter med Gleason score 8–10 cancer liknande i Avodart-gruppen (n = 17, 0,5 %) och i placebogruppen (n = 18, 0,5 %). Under år 3–4, diagnostiserades fler med Gleason score 8–10 cancer i Avodart-gruppen (n = 12, 0,5 %) jämfört med placebogruppen (n = 1, < 0,1 %) (p = 0,0035). Det finns inga tillgängliga data om påverkan av Avodart på män med risk för prostatacancer efter 4 års behandling. Den procentuella andelen patienter som diagnostiserades med cancer med Gleason score 8–10 var jämn mellan studieperioderna (år 1–2 samt år 3–4) i Avodart-gruppen (0,5 % i varje tidsperiod). I placebogruppen var däremot andelen patienter som diagnostiserades med cancer med Gleason score 8–10 lägre under år 3–4 än under år 1–2 (< 0,1 % mot respektive 0,5 %) (se avsnitt 4.4). Det fanns ingen skillnad i incidensen av cancer med Gleason score 7–10 (p = 0,81).

I REDUCE-studiens 2-åriga uppföljningsstudie identifierades inga nya fall av prostatacancer med Gleason score 8–10.

I en 4-årig BHP studie (CombAT) där inga biopsier fanns förbestämda i studieprotokollet och alla diagnoser av prostatacancer byggde på föranledda biopsier var frekvensen av cancer med Gleason score 8–10 (n = 8, 0,5 %) för Avodart, (n = 11, 0,7 %) för tamsulosin samt (n = 5, 0,3 %) för kombinationsbehandling.

Fyra olika epidemiologiska, populationsbaserade studier (varav två byggde på en total population med 174 895, en på en population med 13 892 och en på en population med 38 058) visade att användning av 5-alfa-reduktashämmare inte är associerad med förekomst av höggradig prostatacancer, och inte heller med prostatacancer eller total mortalitet.

Sambandet mellan Avodart och höggradig prostatacancer är inte klarlagt.

### *Effekter på sexuell funktion:*

Effekterna av en fast doskombination av dutasterid-tamsulosin på sexuell funktion bedömdes i en dubbelblind, placebokontrollerad studie på sexuellt aktiva män med BPH (n = 243 kombinationsbehandling med dutasterid-tamsulosin, n = 246 placebo). En statistiskt signifikant (p < 0,001) större minskning (försämring) av poängen för Men's Sexual Health Questionnaire (MSHQ) observerades månad 12 i gruppen som fick kombinationsbehandling. Minskningen utgjordes

främst av försämringar inom domänerna ejakulationsförmåga och övergripande tillfredsställelse, inte i erektionsdomänerna. Dessa effekter påverkade inte studiedeltagarnas uppfattning om kombinationsbehandlingen, som bedömdes ge statistiskt signifikant större tillfredsställelse under hela studien jämfört med placebo ( $p < 0,05$ ). I denna studie uppkom de sexuella biverkningarna under de 12 behandlingsmånaderna och cirka hälften av dem hade försvunnit 6 månader efter avslutad behandling.

Det är känt att kombinationsbehandling med dutasterid-tamsulosin och monoterapi med dutasterid orsakar biverkningar på sexuell funktion (se avsnitt 4.8).

Som observerats i andra kliniska studier, däribland CombAT och REDUCE, minskar incidensen av biverkningar relaterade till sexuell funktion med tiden vid fortsatt behandling.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Efter peroralt intag av singeldos 0,5 mg dutasterid är tiden till peak-koncentration i serum för dutasterid 1 till 3 timmar. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 60 %. Dutasterids biotillgänglighet påverkas inte av föda.

### Distribution

Dutasterid har en stor distributionsvolym (300 till 500 l) och är högggradigt bundet till plasmaproteiner (> 99,5 %). Vid daglig dosering uppnås efter 1 månad 65 % och efter 3 månader ca 90 % av dutasterids serumkoncentration vid steady state. Steady state-serumkoncentrationer ( $C_{ss}$ ) på cirka 40 ng/ml uppnås efter 6 månaders behandling med 0,5 mg en gång per dag. Dutasterids fördelning från serum till sädesvätska uppgick i genomsnitt till 11,5 %.

### Metabolism

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

Efter peroral dosering av dutasterid 0,5 mg/dag till steady state utsöndras 1,0 % till 15,4 % (medeltal 5,4 %) av den administrerade dosen som oförändrat dutasterid i feces. Återstoden utsöndras i feces som fyra huvudmetaboliter om vardera 39 %, 21 %, 7 % och 7 % av läkemedelsrelaterat material och sex övriga metaboliter (mindre än 5 % vardera). Endast spårmängder av oförändrat dutasterid (mindre än 0,1 % av dosen) kan påvisas i human urin.

### Eliminering

Dutasterids elimination är dosberoende och processen förefaller kunna beskrivas av två parallella eliminationsvägar; en som mätts vid kliniskt relevanta koncentrationer och en som inte mätts. Vid låga serumkoncentrationer (mindre än 3 ng/ml) elimineras dutasterid snabbt via både den koncentrationsberoende och den koncentrationsoberoende elimineringsvägen. Engångsdoser på 5 mg eller mindre visade tecken på snabb clearance och en kort halveringstid på 3 till 9 dagar.

Vid terapeutiska koncentrationer, efter upprepade doser av 0,5 mg/dag, dominerar den långsammare, linjära eliminationsvägen och halveringstiden uppgår till ca 3–5 veckor.

### Äldre patienter

Dutasterids farmakokinetik utvärderades hos 36 friska manliga individer mellan 24 och 87 år efter administrering av en engångsdos dutasterid på 5 mg. Inga signifikanta effekter av ålder sågs på

exponeringen av dutasterid men halveringstiden var kortare hos män under 50 år. Halveringstiden var inte statistiskt avvikande för åldersgruppen 50–69 år vid jämförelse med åldersgruppen över 70 år.

### Nedsatt njurfunktion

Effekten av nedsatt njurfunktion på dutasterids farmakokinetik har inte studerats. Då mindre än 0,1 % av en dos på 0,5 mg dutasterid vid steady state återfinns i human urin, förväntas inte någon kliniskt signifikant ökning av plasmakoncentrationerna av dutasterid hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

### Nedsatt leverfunktion

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxikologiska studier på hanråttor har visat en minskad vikt av prostata och sädesblåsor, minskad sekretion från accessoriska könskörtlar och en minskning av fertilitetsindex (orsakat av dutasterids farmakologiska effekt). Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd.

Liksom för andra 5-alfa-reduktashämmare har feminisering av foster av hankön hos råttor och kaniner noterats vid administrering av dutasterid under dräktigheten. Dutasterid har återfunnits i blod från honråttor efter parning med dutasteridbehandlade hanar. När dutasterid administrerades till primater under dräktighetsperioden, sågs ingen feminisering av foster av hankön vid exponering i blod väl överstigande förväntade nivåer via human sädesvätska. Det är inte troligt att foster av hankön kommer att bli negativt påverkade vid överföring av dutasterid via sädesvätska.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Kapselns innehåll*

mono- och diglycerider av kapryl/kaprinsyra  
butylhydroxytoluen (E321)

#### *Kapselhölje*

gelatin  
glycerol  
titandioxid (E171)  
gul järnoxid (E172)  
triglycerider, medellångkedjiga  
lecitin (kan innehålla sojaolja)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

4 år

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blistarförpackningar av ogenomskinlig PVC/PVDC/Aluminium-film innehållande 10 kapslar i förpackningar om 10, 30, 50, 60 och 90 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Dutasterid absorberas genom huden och därför måste kontakt med läckande kapslar undvikas. Om kontakt sker med läckande kapslar ska kontaktområdet omedelbart tvättas med tvål och vatten (se avsnitt 4.4).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

GlaxoSmithKline Oy, Porkalagatan 20 A, 00180 Helsingfors

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

19814

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

Datum för det första godkännandet: 14.1.2005

Datum för den senaste förnyelsen: 29.10.2013

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

01.05.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Fimeas webbplats [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)