

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid Accord 0,5 mg/0,4 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Pitkänomaisia (pituus noin 24 mm) kovia kapseleita, joissa on ruskea runko-osa ja oranssi kansiosa.

Yksi kova kapseli sisältää säädellysti vapauttavia tamsulosiinihydrokloridipellettejä ja yhden pehmeän dutasteridiliivatekapselin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset (myös iäkkäät) potilaat

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

Hoidon yksinkertaistamiseksi Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid Accordilla voidaan tarvittaessa korvata meneillään oleva dutasteridin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmähoito.

Jos dutasteridia tai tamsulosiinihydrokloridia käytetään yksinään, voidaan harkita siirtymistä suoraan Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid Accord -hoitoon, mikäli se on kliinisesti tarkoituksenmukaista.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Dutasteridi-tamsulosiinin käyttö on vasta-aiheista lapsien hoidossa (alle 18-vuotiailla) (ks. kohta 4.3).

Antotapa

Suun kautta.

Potilaita on neuvottava nielemään kapselit kokonaisina, noin 30 minuutin kuluttua saman aterian jälkeen joka päivä. Kapseleita ei saa pureskella eikä avata. Kovakuorisen kapselin sisällä olevan dutasteridikapselin sisältö voi ärsyttää suun ja nielun limakalvoa.

4.3 Vasta-aiheet

Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid Accordia ei saa antaa:

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Eturauhassyöpä ja korkean asteen kasvaimet

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

Prostata spesifinen antigeeni (PSA)

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

Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid Accordia saavien potilaiden seerumin PSA-pitoisuudet on määritettävä uudelleen kuuden kuukauden Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid Accord -hoidon jälkeen. Tämän jälkeen on suositeltavaa seurata PSA-arvoja säännöllisesti. Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid 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/Tamsulosinhydrochlorid Accordia käyttävän potilaan PSA-arvojen tulkinnessa on vertailuarvoina käytettävä aikaisempia PSA-arvoja.

Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid 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 dutasteridi-tamsulosiini -hoidon aikana. Jos lääkäri päättää käyttää vapaan PSA:n prosentuaalista osuutta apuna eturauhassyövän toteamiseen, sen arvoa ei tarvitse korjata Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid Accord -hoitoa saavilla miehillä.

Eturauhasen tunnustelu peräsuolen kautta (tuseeraus) sekä muut tutkimukset, joilla suljetaan pois eturauhassyöpä ja muut tilat, jotka voivat aiheuttaa samanlaisia oireita kuin eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu, on tehtävä potilailla ennen Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid Accord -hoidon aloittamista ja määräjain 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 dutasteridin ja alfa₁-adrenoreseptoriantagonistin, ensisijaisesti tamsulosiinin, yhdistelmää verrattuna tutkittaviin, jotka eivät saaneet tätä yhdistelmää. Näissä tutkimuksissa sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus oli kuitenkin pienempi kaikissa aktiivisesti hoidetuissa ryhmissä verrattuna lumeryhmään, ja muut saatavilla olevat tiedot dutasteridistä tai alfa₁-adrenoreseptoriantagonisteista eivät tue päätelmää lisääntyneistä kardiovaskulaarisista riskeistä (ks. kohta 5.1).

Rintarauhasen neoplasia

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Hypotensio

Ortostaattinen: Muiden alfa₁-adrenoreseptoriantagonistien tavoin tamsulosiini voi aiheuttaa verenpaineen laskua, joka voi harvoin johtaa pyörtymiseen. Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid Accord -hoitoa aloittavia potilaita on neuvottava istuutumaan tai asettumaan makuulle, jos he havaitsevat ortostaattisen hypotension ensioireita (huimaus, heikotus), ja odottamaan, kunnes oireet häviävät.

Jotta asentohypotension kehittymisen mahdollisuus voidaan minimoida, potilaan tulisi olla hemodynaamisesti tasapainossa saadessaan alfa₁-adrenoreseptoriantagonistihoidon ennen PDE5-estäjähoitoa aloittamista.

Symptomaattinen: Alfasalpaajien, mukaan lukien tamsulosiini, ja PDE5-estäjien (esim. sildenafili, tadalafil, vardenafiili) yhteiskäytössä kehoitetaan noudattamaan varovaisuutta. Sekä alfa₁-adrenoreseptoriantagonistit että PDE5-estäjät ovat vasodilataattoreita, jotka voivat alentaa

verenpainetta. Näihin luokkiin kuuluvien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa symptomaattista hypotensiota (ks. kohta 4.5).

Leikkauksenaikainen Floppy Iris Syndrome

Joillakin tamsulosiinia käyttävillä tai aiemmin käyttäneillä potilailla on todettu IFIS-oireyhtymä (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, pienen pupillin oireyhtymän muunnos) kaihileikkauksen yhteydessä. IFIS-oireyhtymä saattaa suurentaa silmäkomplikaatioiden riskiä leikkauksen aikana ja sen jälkeen. Siksi Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid Accord -hoidon aloittamista ei suositella, jos potilas on menossa kaihileikkaukseen.

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

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

Vuotavat kapselit

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

CYP3A4:n ja CYP2D6:n estäjät

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

Maksan vajaatoiminta

Dutasteridi-tamsulosiinia ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksasairaus. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid Accordia potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Apuaineet

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

Tämä lääkevalmiste sisältää lesitiiniä, joka on eristetty soijaöljystä. Jos olet allerginen maapähkinälle tai soijalle, älä käytä tätä lääkevalmistetta (ks. kohta 4.3).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Dutasteridi-tamsulosiinilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Seuraavat tiedot perustuvat erillisistä aineosista saatuihin tietoihin.

Dutasteridi

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

Muiden lääkeaineiden vaikutus dutasteridin farmakokinetiikkaan

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

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

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

Dutasteridin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

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

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

Tamsulosiini

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

Tamsulosiinihydrokloridin ja ketokonatsolin (voimakas CYP3A4:n estäjä) samanaikainen anto suurensi tamsulosiinihydrokloridin C_{max}-arvon 2,2-kertaiseksi ja AUC-arvon 2,8-kertaiseksi. Tamsulosiinihydrokloridin ja paroksetiinin (voimakas CYP2D6:n estäjä) samanaikainen anto suurensi tamsulosiinihydrokloridin C_{max}-arvon 1,3-kertaiseksi ja AUC-arvon 1,6-kertaiseksi. Altistuksen odotetaan suurenevan saman verran hitailla CYP2D6-metaboloijilla nopeisiin metaboloijiin verrattuna silloin kun potilas saa samanaikaisesti voimakasta CYP3A4:n estäjää. Sekä CYP3A4:n että CYP2D6:n estäjien ja tamsulosiinin samanaikaisen annon vaikutuksia ei ole arvioitu kliinisesti, mutta altistus tamsulosiinille saattaa suurentua merkitsevästi (ks. kohta 4.4).

Kun tamsulosiinihydrokloridia (0,4 mg) annettiin yhdessä simetidiinin (400 mg joka kuudes tunti kuuden päivän ajan) kanssa, tamsulosiinihydrokloridin puhdistuma pieneni (26 %) ja AUC suureni (44 %). Varovaisuutta on noudatettava, jos dutasteridi-tamsulosiinia annetaan yhtäaikaan simetidiinin kanssa.

Vakuuttavaa yhteisvaikutustutkimusta tamsulosiinihydrokloridin ja varfariinin välillä ei ole tehty. Rajallisten *in vitro* ja *in vivo* -tutkimusten tulokset ovat epäjohdonmukaisia. Diklofenaakki ja varfariini

voivat kuitenkin suurentaa tamsulosiinin eliminaationopeutta. Varovaisuutta on noudatettava, jos varfariinia annetaan samanaikaisesti tamsulosiinihydrokloridin kanssa.

Yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun tamsulosiinihydrokloridia annettiin yhtäaikaan atenololin, enalapriilin, nifedipiinin tai teofylliinin kanssa. Samanaikaisesti annettu furosemidi pienentää tamsulosiinin pitoisuutta plasmassa, mutta koska pitoisuudet pysyvät normaalialueella, annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

In vitro tamsulosiinin vapaa fraktio ihmisen plasmassa ei muutu diatsepaamin, propranololin, trikloorimetiatsidin, kloorimadinonin, amitriptyliinin, diklofenaakin, glibenklamidin eikä simvastatiinin vaikutuksesta. Tamsulosiini ei myöskään muuta diatsepaamin, propranololin, trikloorimetiatsidin eikä kloorimadinonin vapaata fraktiota.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid Accordia ei saa antaa naisille. Dutasteridi-tamsulosiinin vaikutuksia raskauteen, imetykseen ja hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Seuraavat tiedot perustuvat erillisillä aineosilla tehdyistä tutkimuksista saatuihin tietoihin (ks. kohta 5.3).

Raskaus

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

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

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

Prekliiniset tiedot, ks. kohta 5.3.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö dutasteridi tai tamsulosiini äidinmaitoon.

Hedelmällisyys

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

Tamsulosiinihydrokloridin vaikutusta siittiöiden määrään tai toimintakykyyn ei ole arvioitu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia dutasteridi-tamsulosiinin vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaille on kuitenkin kerrottava, että Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid Accordia käytettäessä saattaa esiintyä ortostaattiseen hypotensioon liittyviä oireita, kuten huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Tässä esitetyt tiedot perustuvat 4 vuoden kuluttua tehtyyn analyysiin dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmähoidosta CombAT-tutkimuksessa (Combination of Avodart and Tamsulosin), jossa

lutasteridia 0,5 mg ja tamsulosiinia 0,4 mg annettiin kerran vuorokaudessa 4 vuoden ajan joko yhdistelmähoitona tai yksinään. Dutasteridi-tamsulosiinin biologinen samanarvoisuus samanaikaisesti käytettävien dutasteridin ja tamsulosiinin kanssa on osoitettu (ks. kohta 5.2). Myös erillisten aineosien (dutasteridin ja tamsulosiinin) haittavaikutusprofiilit esitetään. On huomioitava, että kaikkia yksittäisten ainesosien yhteydessä raportoituja haittatapahtumia ei ole raportoitu dutasteridi-tamsulosiinin yhteydessä. Nämä on kuitenkin ilmoitettu valmisteyhteenvedossa tiedoksi lääkkeen määrääjälle.

Neljän vuoden tiedot CombAT-tutkimuksesta ovat osoittaneet, että tutkijoiden raportoimien lääkkeestä johtuvien haittavaikutusten frekvenssi ensimmäisen, toisen, kolmannen ja neljännen hoitovuoden aikana oli 22 %, 6 %, 4 % ja 2 % dutasteridi + tamsulosiini -yhdistelmähoidolla, 15 %, 6 %, 3 % ja 2 % dutasteridimonoterapialla ja 13 %, 5 %, 2 % ja 2 % tamsulosiinimonoterapialla. Korkeampi haittavaikutusfrekvenssi yhdistelmähoitoryhmässä ensimmäisen hoitovuoden aikana johtui korkeammasta frekvenssistä sukupuolielimiin kohdistuneissa haitoissa, erityisesti tässä ryhmässä todetuista ejakulaatiohäiriöistä.

Alla olevassa taulukossa esitetään ne ilmoitetut haittavaikutukset, jotka tutkijoiden mielestä johtuvat lääkkeestä ja joiden ilmaantuvuus oli suurempi tai yhtä suuri kuin 1 % ensimmäisen hoitovuoden aikana CombAT-tutkimuksessa, BPH-monoterapian kliinisissä tutkimuksissa ja REDUCE-tutkimuksessa.

Lisäksi alla esitetyt tamsulosiinin haittavaikutukset perustuvat yleisesti saatavilla olevaan tietoon. Haittatapahtumat saattavat yleistyä, kun käytetään yhdistelmähoitoa.

Kliinisissä tutkimuksissa havaittujen haittavaikutusten yleisyys:

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$). Jokaisessa elinjärjestelmän osassa haittavaikutukset esitetään vakavimmasta alkaen.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Dutasteridi + Tamsulosiini ^a	Dutasteridi	Tamsulosiini ^c
Hermosto	pyörtyminen	-	-	harvinainen
	huimaus	yleinen	-	yleinen
	päänsärky	-	-	melko harvinainen
Sydän	sydämen vajaatoiminta (yhdistetty termi ¹)	melko harvinainen	melko harvinainen ^d	-
	sydämentykytys	-	-	melko harvinainen
Verisuonisto	ortostaattinen hypotensio	-	-	melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	riniitti	-	-	melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	ummetus	-	-	melko harvinainen
	ripuli	-	-	melko harvinainen
	pahoinvointi	-	-	melko harvinainen
	oksentelu	-	-	melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudokset	angioedeema	-	-	harvinainen
	Stevens-Johnsonin syndrooma	-	-	hyvin harvinainen
	urtikaria	-	-	melko har-

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Dutasteridi + Tamsulosiini ^a	Dutasteridi	Tamsulosiini ^f
				vinainen
	ihottuma	-	-	melko harvinainen
	kutina	-	-	melko harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	priapismi	-	-	hyvin harvinainen
	impotenssi ³	yleinen	yleinen ^b	-
	muuttunut (heikentynyt) libido ³	yleinen	yleinen ^b	-
	ejakulaatiohäiriöt ³ ^	yleinen	yleinen ^b	yleinen
	rintojen häiriöt ²	yleinen	yleinen ^b	-
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	heikkous	-	-	melko harvinainen

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

^b dutasteridi: kliinisistä BPH-monoterapiatutkimuksista

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

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

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

² Mukaan lukien rintojen arkuuden ja rintojen suureneminen.

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

[^] Mukaan lukien siemennesteen määrän väheneminen.

MUUT TIEDOT

REDUCE-tutkimuksessa paljastui Gleason 8-10 eturauhassyöpien korkeampi ilmaantuvuus dutasteridillä hoidetuilla miehillä verrattuna plaseboon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Ei ole varmistettu, oliko dutasteridin eturauhasen kokoa pienentävällä vaikutuksella tai tutkimukseen liittyvillä tekijöillä vaikutusta tämän tutkimuksen tuloksiin.

Seuraavaa on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä käytössä: miesten rintasyöpä (ks. kohta 4.4).

Kokemukset markkinoille tulon jälkeen

Maa- ja maailmanlaajuiset markkinoille tulon jälkeiset kokemukset haittatapahtumista perustuvat spontaaneihin haittavaikutusraportteihin, joten todellinen ilmaantuvuus on tuntematon.

Dutasteridi

Immuunijärjestelmä

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

Psyykkiset häiriöt

Tuntematon: Masennus

Iho ja ihonalaiset kudokset

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

Sukupuolielimet ja rinnat
Tuntematon: Kivesten kipu ja turvotus.

Tamsulosiini

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid Accordin yliannostuksesta ei ole tietoja. Seuraavat tiedot perustuvat erillisistä aineosista saatuihin tietoihin.

Dutasteridi

Vapaaehtoisille tutkittaville tehdyissä tutkimuksissa dutasteridia on annettu yhtenä päivittäisenä annoksena enintään 40 mg/vrk (80-kertainen annos hoitoannokseen verrattuna) 7 päivän ajan, eikä merkittäviä turvallisuusongelmia ole tullut esiin. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittaville on annettu 5 mg:n vuorokausiannoksia 6 kuukauden ajan, on havaittu vain samoja haittavaikutuksia kuin 0,5 mg:n hoitoannoksia käytettäessä. Dutasteridille ei ole spesifistä vastalääkettä, joten yliannostusta epäiltäessä on annettava oireenmukaista hoitoa ja tukihoidon tarpeen mukaan.

Tamsulosiini

Raportoidussa akuutissa yliannostustapauksessa annos on ollut 5 mg tamsulosiinihydrokloridia. Potilaalla todettiin akuutti hypotensio (systolinen verenpaine 70 mmHg), oksentelua ja ripulia, ja nestehoidon jälkeen potilas voitiin kotiuttaa samana päivänä. Yliannostuksen aiheuttamassa akuutissa hypotensiossa annetaan kardiiovaskulaarista tukihoidon. Verenpaine ja sydämen syketiheys voivat korjautua, kun potilas asetetaan makuulle. Ellei tämä auta, voidaan antaa plasmatilavuuden lisääjiä ja tarvittaessa vasopressoreita. Munuaisten toimintaa seurataan, ja annetaan yleistä tukihoidon. Dialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä, sillä tamsulosiini sitoutuu hyvin voimakkaasti plasman proteiineihin.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

Dutasteridi yhdessä tamsulosiinin kanssa

Seuraavat tiedot perustuvat dutasteridin ja tamsulosiinin yhteiskäytöstä saatuihin tietoihin.

Dutasteridia 0,5 mg/vrk (n = 1623), tamsulosiinia 0,4 mg/vrk (n = 1611) tai yhdistelmähoitoa dutasteridi 0,5 mg plus tamsulosiini 0,4 mg (n = 1610) arvioitiin miespotilailla, joilla oli kohtalaisia tai vaikeita BPH-oireita, prostatan tilavuus ≥ 30 ml ja PSA-arvo rajoissa 1,5-10 ng/ml 4 vuoden monikeskus-, monikansallisessa, satunnaistetussa, kaksoissokko-, rinnakkaisryhmin tehdyssä tutkimuksessa. Noin 53 %:lla potilaista oli ollut aiempi 5-alfareduktaasi-inhibiittori- tai alfa1-adrenoreseptoriantagonistihoido. Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma kahden ensimmäisen hoitovuoden aikana oli IPSS:n (International Prostate Symptom Score) muutos. IPSS on 8-kohtainen oireiden arviointiasteikko, joka perustuu AUA-SI - kartoitukseen (American Urological Association-Symptom Index), johon on lisätty elämänlaatua koskeva kysymys. Toissijaiset tehoa mittaavat päätetapahtumat kahden hoitovuoden kohdalla olivat maksimaalinen virtsan virtaus (Q_{max}) ja prostatan tilavuus. IPSS:n osalta yhdistelmähoito saavutti merkitsevän eron 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.

Dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmähoito lievittää oireita tehokkaammin kuin kumpikaan lääkeaine yksinään. Kahden vuoden hoidon jälkeen yhdistelmähoidolla oli saavutettu oireipisteiden tilastollisesti merkitsevä paraneminen (-6,2 yksikköä, korjattu keskiarvo) lähtötasoon verrattuna.

Virtsan virtaama parani (korjattu keskiarvo) lähtötasoon verrattuna 2,4 ml/s yhdistelmähoidolla, 1,9 ml/s dutasteridillä ja 0,9 ml/s tamsulosiinilla. BII-arvot (BPH Impact index) paranivat (korjattu keskiarvo) lähtötasoon verrattuna -2,1 yksikköä yhdistelmähoidolla, -1,7 yksikköä dutasteridillä ja -1,5 yksikköä tamsulosiinilla. Virtsan virtaama ja BII-arvot paranivat yhdistelmähoidolla tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin kummallakaan lääkkeellä yksinään.

Eturauhasen kokonaistilavuus ja välivyöhykkeen tilavuus pienenevät yhdistelmähoidolla 2 hoitovuoden aikana tilastollisesti merkitsevästi pelkkään tamsulosiinihoidon verrattuna.

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

BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen riskiä 19,6 % ($p = 0,18$ [95 % CI -10,9 % -41,7 %]). Akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen esiintyvyys neljanteen vuoteen mennessä oli dutasteridiryhmässä 5,2 %.

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

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

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

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

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

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

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

Dutasteridi

Dutasteridia 0,5 mg/vrk verrattiin lumevalmisteeseen kolmessa 2 vuoden primaarisessa tehoa mittaavassa monikansallisessa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa 4325 miespotilaalla, joilla oli kohtalaisia tai vaikeita eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireita ja joiden eturauhasen tilavuus oli ≥ 30 ml ja PSA-arvo 1,5-10 ng/ml. Tämän jälkeen tutkimuksia jatkettiin avoimina jatkotutkimuksina 4 vuoteen asti, ja kaikille vielä tutkimuksissa mukana olleille potilaille annettiin dutasteridia samansuuruisena 0,5 mg:n annoksena. Alun perin lumeryhmään satunnaistetuista potilaista 37 % ja dutasteridiryhmään satunnaistetuista 40 % oli mukana tutkimuksessa 4 vuoden kuluttua. Avoimiin jatkotutkimuksiin osallistuneista 2340 potilaasta suurin osa (71 %) oli mukana koko 2 vuotta kestäneen avoimen vaiheen ajan.

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

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

Virtsasuihkun huippuvirtaama (Q_{max})

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

Akuutti virtsaumpi ja leikkaushoito

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

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

Karvoituksen jakautuminen

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

Kilpirauhasen toiminta

Terveiden miesten kilpirauhasen toimintaa seurattiin vuoden kestäneessä tutkimuksessa. Vapaan tyroksiinin pitoisuudet olivat pysyneet vakaina dutasteridihoidon aikana, mutta TSH-pitoisuudet olivat lievästi koholla (0,4 MCIU/ml) lumeryhmään verrattuna vuoden kestäneen hoidon päättyessä. Vaikka TSH-pitoisuudet vaihtelivat, TSH:n mediaaniarvojen vaihteluväli (1,4-1,9 MCIU/ml) pysyi normaalialueella (0,5-5/6 MCIU/ml), ja vapaan tyroksiinin pitoisuus oli vakaa ja normaalialueella ja samanlainen lume- ja dutasteridihoidon aikana, joten TSH:n muutosten ei katsottu olevan kliinisesti merkittäviä. Yhdessäkään kliinisessä tutkimuksessa ei ole havaittu viitteitä dutasteridin haitallisesta vaikutuksesta kilpirauhasen toimintaan.

Rintojen kasvaimet

Kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa dutasteridialtistuksen kesto oli yhteensä 3374 potilasvuotta, dutasteridihoidon saaneilla potilailla oli raportoitu kaksi miesten rintasyöpätapausta ja lumeryhmän potilailla yksi tapaus, kun potilaita rekisteröitiin 2 vuoden avoimeen jatkotutkimukseen. Neljä vuotta kestäneissä CombAT- ja REDUCE-nimisissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa dutasteridialtistuksen kesto oli yhteensä 17489 potilasvuotta ja dutasteridi-tamsulosiini-yhdistelmäaltistuksen kesto oli yhteensä 5027 potilasvuotta, rintasyöpää ei raportoitu missään hoitoryhmässä.

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

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

Vaikutukset miehen hedelmällisyyteen

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

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset:

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

Erillisessä neljä vuotta kestäneessä 8231 50-75-vuotiasta miestä käsittäneessä tutkimuksessa (miehille oli tehty edeltävästi eturauhasen biopsia, jonka tulos oli negatiivinen, ja PSA:n lähtöarvot olivat 2,5 – 10 ng/ml 50-60-vuotiailla miehillä ja 3-10,0 ng/ml yli 60-vuotiailla miehillä) (REDUCE-tutkimus) sydämen vajaatoiminnan (yhdistetty termi) ilmaantuvuus oli suurempi dutasteridiä 0,5 mg kerran päivässä käyttäneillä tutkittavilla (30/4105, 0,7 %) verrattuna lumevalmistetta käyttäneisiin tutkittaviin (16/4126, 0,4 %). Tämän tutkimuksen post-hoc-analyysi osoitti sydämen vajaatoiminnan (yhdistetty termi) suurempaa ilmaantuvuutta tutkittavilla, jotka käyttivät dutasteridia yhdessä alfa₁-adrenoreseptoriantagonistin kanssa (12/1152, 1,0 %) verrattuna dutasteridia ilman alfa₁-adrenoreseptoriantagonistia käyttäneisiin tutkittaviin (18/2953, 0,6 %), lumevalmistetta yhdessä alfa₁-adrenoreseptoriantagonistin kanssa käyttäneisiin (1/1399, <0,1 %) ja lumevalmistetta ilman alfa₁-adrenoreseptoriantagonistia käyttäneisiin (15/2727, 0,6 %).

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

Eturauhassyöpä ja korkean asteen kasvaimet

Neljä vuotta kestäneessä lumevalmisteen ja dutasteridin 8231 50-75-vuotiasta miestä käsittäneessä vertailussa (miehille oli tehty edeltävästi eturauhasen biopsia, jonka tulos oli negatiivinen, ja PSA:n

lähtöarvot olivat 2,5-10 ng/ml 50-60-vuotiailla miehillä ja 3-10,0 ng/ml yli 60-vuotiailla miehillä) (REDUCE-tutkimus) 6706 tutkittavalta oli (ensisijaisesti tutkimussuunnitelman määräämän) eturauhasen neulabiopsian tulos käytettävissä analyysiin Gleason-pisteiden määrittämiseksi. 1517 tutkittavalla diagnosoitiin eturauhassyöpä tutkimuksen aikana. Suurin osa biopsialla todetuista syövästä molemmissa hoitoryhmissä diagnosoitiin matala-asteisiksi (5-6 Gleason-pistettä, 70 %).

Dutasteridiryhmässä oli suurempi 8-10 Gleason-pisteen eturauhassyöpien ilmaantuvuus (n = 29, 0,9 %) verrattuna lumeryhmään (n = 19, 0,6 %) (p = 0,15). Vuosina 1-2 dutasteridiryhmässä (n = 17, 0,5 %) ja plaseboryhmässä (n = 18, 0,5 %) oli yhtä paljon tutkittavia, joilla oli 8-10 Gleason-pisteen syöpä. Vuosina 3-4 enemmän 8-10 Gleason-pisteen syöpiä diagnosoitiin dutasteridiryhmässä (n = 12, 0,5 %) verrattuna lumeryhmään (n = 1, < 0,1 %) (p = 0,0035). Dutasteridin vaikutuksesta ei ole tietoa yli neljän vuoden ajalta eturauhassyövän riskiryhmässä olevilta miehiltä. 8-10 Gleason-pisteen syöpiä diagnosoitiin prosentuaalisesti yhtä paljon koko tutkimuksen ajan (vuosina 1-2 ja vuosina 3-4) dutasteridiryhmässä (0,5 %:lla tutkittavista kumpanakin ajanjaksona). 8-10 Gleason-pisteen syöpiä diagnosoitiin lumeryhmässä prosentuaalisesti vähemmän vuosina 3-4 kuin vuosina 1-2 (< 0,1 %:lla tutkittavista vrt. 0,5 %:lla tutkittavista vastaavasti) (ks. kohta 4.4). 7-10 Gleason-pisteen syöpien ilmaantuvuudessa ei ollut eroa (p = 0,81).

REDUCE-tutkimuksen kaksi vuotta kestäneessä seurantatutkimuksessa ei havaittu uusia 8-10 Gleason-pisteen eturauhassyöpiä.

Neljä vuotta kestäneessä BPH-tutkimuksessa (CombAT), jossa ei ollut tutkimussuunnitelman määräämiä biopsioita ja kaikki eturauhassyöpädiagnoosit perustuivat epäilyn perusteella tehtyihin biopsioihin, 8-10 Gleason-pisteen syöpien esiintymistiheydet olivat (n = 8, 0,5 %) dutasteridiryhmässä, (n = 11, 0,7 %) tamsulosiiniiryhmässä ja (n = 5, 0,3 %) yhdistelmähoitoryhmässä.

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

Dutasteridin ja korkean asteen kasvainten välinen yhteys ei ole selvä.

Vaikutukset seksuaalitoimintoihin:

Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa tutkittiin dutasteridi-tamsulosiinin vaikutuksia seksuaalitoimintoihin seksuaalisesti aktiivisilla miehillä, joilla oli BPH (n = 243 dutasteridi-tamsulosiini, GSK, 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 dutasteridi-tamsulosiinista, jonka käyttäjät olivat tilastollisesti tyytyväisempiä koko 12 kuukauden 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.

Tamsulosiini

Tamsulosiini suurentaa virtsasuihkun huippuvirtaamaa. Se rentouttaa eturauhasen ja virtsaputken sileitä lihaksia, mikä lievittää ahtaumaa ja vähentää tyhjennysoireita. Se lievittää myös kerääntymisoireita, joissa virtsarakon epästabiileetilla on merkittävä osa. Kerääntymis- ja tyhjennysoireisiin kohdistuvat vaikutukset säilyvät pitkäaikaishoidon aikana. Leikkaushoidon tai katetroinnin tarve lykkääntyy merkittävästi.

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

Biologista samanarvoisuutta arvioivassa tutkimuksessa lääkkeet annettiin kerta-annoksina sekä tyhjään mahaan että aterian jälkeen. Kun dutasteridi-tamsulosiini annettiin aterian yhteydessä, tamsulosiinosan huippupitoisuus (C_{max}) oli 30 % pienempi kuin tyhjään mahaan annetun annoksen jälkeen. Ruoka ei vaikuttanut tamsulosiinin AUC-arvoon.

Imeytyminen

Dutasteridi

Suun kautta annetun 0,5 mg:n kerta-annoksen jälkeen dutasteridin huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 1-3 tunnin kuluessa. Absoluuttinen hyötyosuus on noin 60 %. Ruoka ei vaikuta dutasteridin hyötyosuuteen.

Tamsulosiini

Tamsulosiini imeytyy suolistosta, ja sen biologinen hyötyosuus on lähes täydellinen. Tamsulosiinin imeytyminen hidastuu ja imeytyneen lääkeaineen määrä pienenee, kun se otetaan 30 minuutin kuluessa aterialta. Imeytyminen on tasaisempaa, jos Dutasteride/tamsulosinhydrochlorid Accord otetaan aina saman aterian jälkeen. Tamsulosiinin pitoisuus plasmassa on suoraan verrannollinen annokseen.

Tamsulosiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 6 tunnin kuluttua, kun tamsulosiini annetaan kerta-annoksena aterian jälkeen. Vakaan tilan aikana, joka saavutetaan toistuvassa annostelussa 5 vuorokauden kuluessa, huippupitoisuuden keskiarvo on potilailla noin kaksi kolmasosaa suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen. Tämä havainto on tehty iäkkäillä potilailla, mutta se pätee todennäköisesti myös nuorempiin potilaisiin.

Jakautuminen

Dutasteridi

Dutasteridilla on suuri jakautumistilavuus (300-500 l), ja se on voimakkaasti sitoutunut plasman proteiineihin (> 99,5 %). Päivittäisen annostelun jälkeen dutasteridin pitoisuus seerumissa on kuukauden kuluttua 65 % vakaan tilan pitoisuudesta ja kolmen kuukauden kuluttua noin 90 %. Vakaan tilan pitoisuus seerumissa (C_{ss}) on noin 40 ng/ml, ja se saavutetaan kuuden kuukauden kuluttua, kun annos on 0,5 mg kerran vuorokaudessa. Seerumista siemennesteeseen kulkeutuneen dutasteridin osuus oli keskimäärin 11,5 %.

Tamsulosiini

Tamsulosiini sitoutuu noin 99-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin. Jakautumistilavuus on pieni (noin 0,2 l/kg).

Biotransformaatio

Dutasteridi

Dutasteridi metaboloituu voimakkaasti *in vivo*. *In vitro* dutasteridi metaboloituu sytokromi P450 -entsyymien, CYP3A4:n ja CYP3A5:n, vaikutuksesta kolmeksi monohydroksyloituneeksi metaboliitiksi ja yhdeksi dihydroksyloituneeksi metaboliitiksi.

Kun dutasteridia annetaan 0,5 mg/vrk suun kautta vakaan tilan saavuttamiseen asti, 1,0–15,4 % (keskiarvo 5,4 %) annoksesta erittyy muuttumattomana dutasteridina ulosteeseen. Loppuosa erittyy ulosteeseen neljänä päämetaboliittina, joiden osuudet lääkeaineperäisestä materiaalista ovat 39 %, 21 %, 7 % ja 7 %, ja kuutena muuna metaboliittina (kaikkien osuus alle 5 %). Vain hyvin pieniä määriä muuttumatonta dutasteridia (alle 0,1 % annoksesta) erittyy ihmisen virtsaan.

Tamsulosiini

Ihmiselimestössä ei tapahdu enantiomeerien biokonversiota tamsulosiinihydrokloridin R(-) -isomeerista S(+)-isomeeriksi. Tamsulosiinihydrokloridi metaboloituu voimakkaasti maksassa sytokromi P450 -entsyymien vaikutuksesta, ja alle 10 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Metaboliittien farmakokineettistä profiilia ei ole kuitenkaan selvitetty ihmisellä. *In vitro* -tulokset osoittavat, että CYP3A4 ja CYP2D6 osallistuvat tamsulosiinin metaboliaan ja vähäisessä määrin myös muut CYP-isoentsyymit. Maksan lääkeaineita metaboloivien entsyymien esto saattaa lisätä tamsulosiinialtistusta (ks. kohdat 4.4. ja 4.5). Tamsulosiinihydrokloridin metaboliitit konjugoituvat voimakkaasti glukuronidiksi tai sulfaatiksi ennen erittymistään munuaisiin.

Eliminaatio

Dutasteridi

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

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

Tamsulosiini

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

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

Iäkkäät potilaat

Dutasteridi

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

Tamsulosiini

Tamsulosiinihydrokloridin kokonaisaltistuksen (AUC) ja puoliintumisajan vertailu eri tutkimusten välillä osoitti, että tamsulosiinihydrokloridin jakautuminen ja eliminoituminen voi olla vanhemmilla

miehillä jonkin verran hitaampaa kuin nuorilla terveillä miehillä. Puhdistuma ei ole riippuvainen tamsulosiinihydrokloridin sitoutumisesta AAG:hen, mutta se pienenee iän myötä, minkä vuoksi kokonaisaltistus (AUC) on 55-75-vuotiaiden ikäryhmässä 40 % suurempi kuin 20-32-vuotiaiden ikäryhmässä.

Munuaisten vajaatoiminta

Dutasteridi

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Vakaan tilan aikana 0,5 mg:n dutasteridiannoksesta erittyy ihmisen virtsaan kuitenkin vain alle 0,1 %, joten plasman dutasteridipitoisuuksien ei odoteta suurenevan kliinisesti merkittävässä määrin munuaisten vajaatoiminnassa (ks. kohta 4.2).

Tamsulosiini

Tamsulosiinihydrokloridin farmakokinetiikkaa on verrattu 6 tutkittavilla, joilla oli lievä-keskivaikea ($30 \leq CL_{cr} < 70$ ml/min/1,73 m²) tai keskivaikea-vaikea ($10 \leq CL_{cr} < 30$ ml/min/1,73 m²) munuaisten vajaatoiminta, ja 6 tutkittavalla, joilla oli normaali munuaistoiminta ($CL_{cr} > 90$ ml/min/1,73 m²). Vaikka plasman tamsulosiinihydrokloridin kokonaispitoisuuksissa havaittiin muutoksia, jotka johtuivat muuttuneesta sitoutumisesta AAG:hen, sitoutumattoman (aktiivisen) tamsulosiinihydrokloridin pitoisuus ja puhdistuma pysyivät suhteellisen vakaina. Tämän perusteella tamsulosiinihydrokloridikapseleiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Potilaita, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus ($CL_{cr} < 10$ ml/min/1,73 m²) ei kuitenkaan ole tutkittu.

Maksan vajaatoiminta

Dutasteridi

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

Tamsulosiini

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dutasteridi-Tamsulosiinilla ei ole tehty eläintutkimuksia. Dutasteridia ja tamsulosiinihydrokloridia on tutkittu erikseen laajoissa toksisuustutkimuksissa eläimillä, ja löydökset ovat olleet yhdenmukaiset 5-alfareduktaasin estäjien ja alfa1- adrenoreseptoriantagonistien tunnettujen farmakologisten vaikutusten kanssa. Seuraavat tiedot perustuvat erillisistä aineosista saatuihin tietoihin.

Dutasteridi

Yleistä toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien tutkimusten tämänhetkiset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa urosrotilla on todettu eturauhasen ja rakkularauhasten painon laskua, lisäsukupuolirauhasten eritystoiminnan heikkenemistä sekä hedelmällisyysindeksin

pienenemistä (johtuu dutasteridin farmakologisesta vaikutuksesta). Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Kuten muitakin 5-alfareduktaasin estäjiä käytettäessä, rotilla ja kaniineilla on todettu koirassikiöiden feminisaatiota, kun dutasteridia on annettu tiineyden aikana. Dutasteridia on todettu naarasrottien veressä sen jälkeen, kun ne ovat paritelleet dutasteridia saaneiden urosten kanssa. Kädellisillä, joille annettiin dutasteridia tiineyden aikana, ei todettu koirassikiöiden feminisaatiota, kun pitoisuus veressä oli selvästi suurempi kuin todennäköinen altistuminen ihmisen siemennesteen kautta. On epätodennäköistä, että siemennesteen mukana kulkeutuva dutasteridi aiheuttaisi poikasikiöön kohdistuvia haitallisia vaikutuksia.

Tamsulosiini

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

Rotilla ja hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa tamsulosiinihydrokloridi lisäsi maitorauhasen proliferatiivisten muutosten esiintymistä naarailla. Näitä muutoksia, jotka välittyvät todennäköisesti hyperprolaktinemian kautta ja esiintyivät vain suuria annoksia käytettäessä, ei pidetä kliinisesti merkittävinä.

Suuret tamsulosiinihydrokloridiannokset aiheuttivat urosrotille korjautuvaa hedelmällisyyden heikkenemistä, jonka arveltiin johtuvan siemennesteen muutoksista tai heikentyneestä ejakulaatiosta. Tamsulosiinin vaikutuksia siittiöiden määrään tai toimintakykyyn ei ole arvioitu.

Kun tiineille naarasrotille ja -kaniineille annettiin tamsulosiinihydrokloridia hoitoannoksen ylittävinä annoksina, ei havaittu viitteitä sikiöön kohdistuvista haitoista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kovan kapselin kuori:

Hypromelloosi

Karrageeni (E407)

Kaliumkloridi

Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172)

Paraoranssi FCF (E110)

Pehmeän dutasteridikapselin sisältö:

Kapselin sisältö:

Glyserolimonokaprylokapraatti Butyylihydroksitolueeni (E321)

Pehmeän kapselin kuori:

Liivate

Glyseroli

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit

Lesitiini (saattaa sisältää soijaöljyä) (E322)

Tamsulosiinipeiletit:

Mikrokiteinen selluloosa

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), 30-prosenttinen dispersio,

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1)
Magnesiumstearaatti
Natriumhydroksidi
Triasetiini
Talkki
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

36 kuukautta.

Kesto aika HPDE-purkin ensimmäisen avaamisen jälkeen 6 viikkoa 30 kapselin pakkaukselle ja 18 viikkoa 90 kapselin pakkaukselle.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Korkeatiheyksinen polyetyleni (HDPE) purkki, joka on suljettu alumiinifoliolla ja lapsiturvallisella polypropyleenikorkilla.

Alumiini/alumiini läpipainoliuskat.

Saatavilla 7, 28, 30 ja 90 kapselin pakkauksissa joko HDPE-purkeissa tai alumiini/alumiini läpipainopakkausissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

36081

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.01.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid Accord 0,5 mg/0,4 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård kapsel innehåller 0,5 mg dutasterid och 0,4 mg tamsulosinhydroklorid (motsvarande 0,367 mg tamsulosin).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje kapsel innehåller lecitin (kan innehålla sojaolja) och para-orange FCF (E110).

Varje kapsel innehåller $\leq 0,1$ mg para-orange FCF.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel

Avlånga (cirka 24 mm långa), hårda kapslar, med brun underdel och orange lock.

Varje hård kapsel innehåller pellets med modifierad frisättning av tamsulosinhydroklorid och en mjuk gelatinkapsel med dutasterid.

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

Dosering

Vuxna (inklusive äldre)

Den rekommenderade dosen av Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid Accord är en kapsel (0,5 mg/0,4 mg) en gång per dag.

Vid behov kan Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid Accord användas för att ersätta samtidig användning av dutasterid och tamsulosinhydroklorid vid pågående dubbelbehandling för att förenkla behandlingen.

Om det är kliniskt lämpligt kan direkt byte från monoterapi med dutasterid eller tamsulosinhydroklorid till Dutasteride/Tamsulosinhydroklorid Accord övervägas.

Nedsatt njurfunktion

Effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken av kombinationen av dutasterid och tamsulosin har inte studerats. Dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion förväntas inte vara nödvändig (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken av kombinationen av dutasterid och tamsulosin har inte studerats så försiktighet bör iaktas hos patienter med mildt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion är användning av Dutasteride/Tamsulosinhydroklorid Accord kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Dutasteride/Tamsulosinhydroklorid Accord är kontraindicerat för barn (under 18 år) (se avsnitt 4.3).

Administreringsätt

Oral användning.

Patienterna ska instrueras att svälja kapslarna hela, ungefär 30 minuter efter samma måltid varje dag. Kapslarna får inte tuggas eller öppnas, eftersom kontakt med innehållet i dutasteridkapslarna som finns inuti de hårda kapslarna kan orsaka irritation i munnens och svalgets slemhinnor.

4.3 Kontraindikationer

Dutasteride/Tamsulosinhydroklorid Accord är kontraindicerat för:

- kvinnor, barn och ungdomar (se avsnitt 4.6)
- patienter med överkänslighet mot dutasterid, andra 5-alfa-reduktashämmare, tamsulosin (inklusive angioödem orsakat av tamsulosin) soja, jordnötter eller mot något annat hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- patienter som tidigare har haft ortostatisk hypotension
- patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Prostatacancer och höggradiga 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) jämfört med placebo. 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 Dutasteride/Tamsulosinhydroklorid Accord ska därför regelbundet utvärderas för prostatacancer (se avsnitt 5.1).

Prostata-specifikt antigen (PSA)

Koncentrationen av prostataspecifikt antigen (PSA) i serum är en viktig komponent i detektionen av prostatacancer. Dutasterid-tamsulosin orsakar en minskning av medelvärdet för PSA i serum med cirka 50 % efter 6 månaders behandling.

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

Behandlingen med Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid Accord 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 dutasterid/tamsulosin. Om man väljer att använda procent fritt PSA som en hjälp att upptäcka prostatacancer hos män som genomgår behandling med Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid Accord, tycks inte någon justering av värdet vara nödvändig.

Digital rektalundersökning liksom andra undersökningar för att utesluta prostatacancer eller andra tillstånd som kan orsaka samma symtom som BPH måste utföras på patienter innan behandling med Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid Accord påbörjas och regelbundet därefter.

Kardiovaskulära biverkningar

I två kliniska studier som pågick under 4 år var incidensen av hjärtsvikt (kombinerad term som huvudsakligen omfattar hjärtsvikt och hjärtinsufficiens) marginellt högre hos personer som tog en kombination av dutasterid och en alfa₁-adrenoreceptorantagonist, främst tamsulosin, än hos dem som inte tog kombinationen. Incidensen av hjärtsvikt i dessa studier var dock lägre i alla aktiva behandlingsgrupper jämfört med placebogrupperna, och annan data tillgänglig för dutasterid eller alfa₁-adrenoreceptorantagonister stöder inte en slutsats om ökade kardiovaskulära risker (se avsnitt 5.1).

Bröstneoplasi

Bröstcancer har rapporterats sällan 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.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 10 ml/min) ska behandlas med försiktighet då denna patientgrupp inte har studerats.

Hypotension

Ortostatisk: Liksom för andra alfa₁-adrenoreceptorantagonister kan en blodtryckssänkning ses hos enstaka individer vid behandling med tamsulosin, vilket i sällsynta fall kan resultera i svimning (synkope). Patienter som börjar behandling med Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid Accord ska instrueras att vid de första tecknen på ortostatisk hypotension (yrsel, svaghet) sätta sig eller lägga sig ned tills symtomen försvunnit.

För att minska risken för postural hypotension, ska patienten vara hemodynamiskt stabil med en alfa₁-adrenoreceptorantagonist innan behandling med PDE5-hämmare inleds.

Symtomatisk: Försiktighet ska iaktas vid samtidig användning av adrenerga alfablockerare, inklusive tamsulosin, och PDE5-hämmare (t.ex. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Alfa₁-adrenoceptorantagonister och PDE5-hämmare är båda kärlvidgande medel som kan sänka blodtrycket. Samtidig användning av dessa två läkemedelsgrupper kan orsaka symtomatisk hypotension (se avsnitt 4.5).

Intraoperative Floppy Iris Syndrome

IFIS ("Intraoperative Floppy Iris Syndrome", en variant av liten pupill-syndrom) har observerats under kataraktkirurgi hos vissa patienter som behandlas eller tidigare behandlats med tamsulosin. IFIS kan öka risken för ögonkomplikationer under och efter operationen. Att påbörja behandling med Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid Accord hos patienter för vilka kataraktkirurgi är inplanerad rekommenderas därför inte.

Vid undersökning inför planerad kataraktkirurgi ska kataraktkirurger och oftalmologisk personal ta hänsyn till om patienter behandlas eller har behandlats med Dutasteride/Tamsulosinhydrochlorid Accord, för att säkerställa att nödvändiga förutsättningar finns för att hantera IFIS under operationen.

Utsättning av tamsulosin 1–2 veckor före kataraktkirurgi har angetts vara till hjälp, men nyttan med utsättning av behandlingen och hur lång tid före kataraktkirurgi läkemedlet bör sättas ut har ännu inte fastställts.

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.

CYP3A4- och CYP2D6-hämmare

Samtidig användning av tamsulosinhydroklorid och starka CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol) eller, i mindre grad, starka CYP2D6-hämmare (t.ex. paroxetin), kan öka exponeringen för tamsulosin (se avsnitt 4.5). Tamsulosinhydroklorid rekommenderas därför inte för patienter som behandlas med en stark CYP3A4-hämmare och ska användas med försiktighet för patienter som behandlas med en måttlig CYP3A4-hämmare, en stark eller måttlig CYP2D6-hämmare, en kombination av CYP3A4- och CYP2D6-hämmare eller för patienter som man vet är långsamma metaboliserare av CYP2D6.

Nedsatt leverfunktion

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller para-orange FCF (E110), ett färgämne, som kan ge allergiska reaktioner.

Detta läkemedel innehåller sojalecitin och kan innehålla sojaolja. Om du är allergisk mot jordnöt eller soja ska du inte ta detta läkemedel (se avsnitt 4.3).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med kombinationen av dutasterid och tamsulosin. Följande uppgifter återger den tillgängliga informationen om de enskilda komponenterna.

Dutasterid

För information om minskningen av nivåer av PSA i serum under behandling med dutasterid och vägledning angående detektion av prostatacancer, se avsnitt 4.4.

Effekter av andra läkemedel på dutasterids farmakokinetik

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 populationskinetisk studie hade dock ett litet antal patienter som samtidigt behandlades med antingen verapamil eller diltiazem (måttliga CYP3A4-hämmare och P-glykoproteinhämmare) i medeltal 1,6 respektive 1,8 gånger högre serumkoncentrationer än övriga patienter.

Långvarig behandling med en kombination av dutasterid och 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 inte trolig vid ökad exponering för 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

I en liten studie (n = 24) under två veckor 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.

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.

Tamsulosin

Samtidig administrering av tamsulosinhydroklorid och läkemedel som kan sänka blodtrycket, inklusive anestesiläkemedel, PDE5-hämmare och andra alfa₁-adrenoceptorantagonister kan leda till ökad hypotensiv effekt. Kombinationen av dutasterid och tamsulosin ska inte användas i kombination med andra alfa₁-adrenoreceptorantagonister.

Samtidig administrering av tamsulosinhydroklorid med ketokonazol (en stark CYP3A4-hämmare) resulterade i en ökning av C_{max} och AUC för tamsulosinhydroklorid med 2,2- respektive 2,8 gånger. Administrering av tamsulosinhydroklorid tillsammans med paroxetin, en stark CYP2D6-hämmare, resulterade i en ökning av C_{max} och AUC för tamsulosinhydroklorid med 1,3 respektive 1,6 gånger. En liknande ökning i exponeringen förväntas hos långsamma metaboliserare av CYP2D6 jämfört med snabba metaboliserare vid samtidig administrering av en stark CYP3A4-hämmare. Effekterna av samtidig administrering av både CYP3A4- och CYP2D6-hämmare och tamsulosinhydroklorid har inte kliniskt utvärderats, men en signifikant ökning av exponeringen för tamsulosin är möjlig (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av tamsulosinhydroklorid (0,4 mg) och cimetidin (400 mg var sjätte timme i sex dagar) resulterade i en minskning av clearance (26 %) och i en ökning av AUC (44 %) för tamsulosinhydroklorid. Försiktighet ska iaktas när dutasterid och tamsulosin används i kombination med cimetidin.

En definitiv studie om läkemedelsinteraktioner mellan tamsulosinhydroklorid och warfarin har inte utförts. Resultat från begränsade *in vitro*- och *in vivo*-studier är ofullständiga. Diklofenak och warfarin kan däremot öka elimineringshastigheten av tamsulosin. Försiktighet ska iaktas vid samtidig administrering av warfarin och tamsulosinhydroklorid.

Inga interaktioner har setts när tamsulosinhydroklorid gavs tillsammans med atenolol, enalapril, nifedipin eller teofyllin. Administrering tillsammans med furosemid ger en sänkning av plasmanivåer av tamsulosin, men eftersom nivåerna håller sig inom normalvärdena behöver dosen inte justeras.

In vitro, påverkades inte den obundna fraktionen av tamsulosin i human plasma av diazepam, propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptylin, diklofenak, glibenklamid eller simvastatin. Tamsulosin påverkade inte den obundna fraktionen av diazepam, propranolol, triklormetiazid eller klormadinon.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Dutasteride/Tamsulosinhydroklorid Accord är kontraindicerat för användning hos kvinnor. Inga studier om effekten av kombinationen av dutasterid och tamsulosin på graviditet, amning och fertilitet har utförts. Följande uppgifter återger den tillgängliga informationen från studier med enskilda komponenter (se avsnitt 5.3).

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 dutasterid. 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.

Administrering av tamsulosinhydroklorid till dräktiga råttor och kaniner visade inga bevis på fosterskador.

För information om prekliniska data, se avsnitt 5.3.

Amning

Det är okänt om dutasterid eller tamsulosin 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.

Effekter av tamsulosinhydroklorid på spermieantalet eller spermiefunktionen har inte utvärderats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier avseende effekterna på förmågan att köra bil eller använda maskiner har utförts. Patienter bör däremot vara medvetna om att möjliga symtom relaterad till ortostatisk hypotension såsom yrsel kan förekomma under behandling med Dutasteride/Tamsulosinhydroklorid Accord.

4.8 Biverkningar

De nedan presenterade data som gäller den samtidiga administreringen av dutasterid och tamsulosin har inhämtats från en 4-årsanalys av studien CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin) som jämförde dutasterid 0,5 mg och tamsulosin 0,4 mg en gång per dag under 4 år antingen i kombination eller som monoterapi. Bioekvivalensen mellan kombinationen av dutasterid och tamsulosin och

samtidigt administrerat dutasterid och tamsulosin har påvisats (se avsnitt 5.2). Information om biverkningsprofilerna för de enstaka komponenterna (dutasterid och tamsulosin) anges också. Observera att inte alla biverkningar som rapporterats med de individuella komponenterna har rapporterats med kombinationen av dutasterid och tamsulosin och dessa inkluderas i förskrivarinformationen.

Data från år 4 i CombAT studien 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 kombinationsbehandling med dutasterid och tamsulosin, 15 %, 6 %, 3 % respektive 2 % för dutasterid som monoterapi och 13 %, 5 %, 2 % respektive 2 % för tamsulosin som 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.

Biverkningar, bedömda av prövare som läkemedelsrelaterade, som har rapporterats med en incidens som är större än eller lika med 1 % under första behandlingsåret i CombAT-studien, i kliniska studier av BPH monoterapi och i REDUCE-studien, visas i följande tabell. De nedan presenterade oönskade effekterna av tamsulosin baseras också på offentligt tillgänglig information. Frekvenserna för biverkningar kan öka när kombinationsbehandling används.

Frekvenser för biverkningar rapporterade i kliniska studier:

Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$; mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; mycket sällsynta $< 1/10\ 000$. Inom varje frekvensgrupp presenteras de oönskade effekterna i fallande allvarlighetsgrad.

Organ system	Biverkning	Dutasterid + Tamsulosina	Dutasterid	Tamsulosin ^c
Centrala och perifera nervsystemet	synkope	-	-	sällsynt
	yrsel	vanlig	-	vanlig
	huvudvärk	-	-	mindre vanlig
Hjärtat	Hjärtsvikt (sammansatt term ¹)	mindre vanlig	mindre vanlig ^d	-
	palpitation	-	-	mindre vanlig
Blodkärl	ortostatisk hypotension	-	-	mindre vanlig
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	rinit	-	-	mindre vanlig
Magtarmkanalen	förstoppning	-	-	mindre vanlig
	diarré	-	-	mindre vanlig
	illamående	-	-	mindre vanlig
	kräkningar	-	-	mindre vanlig
Hud och subkutan vävnad	angioödem	-	-	sällsynt
	Stevens-Johnsons syndrom	-	-	mycket sällsynt
	urtikaria	-	-	mindre vanlig
	utslag	-	-	mindre vanlig

Organ system	Biverkning	Dutasterid + Tamsulosin	Dutasterid	Tamsulosin ^f
	klåda	-	-	mindre vanlig
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	priapism	-	-	mycket sällsynt
	impotens ^c	vanlig	vanlig ^b	-
	förändrad (minskad) lipido ³	vanlig	vanlig ^b	-
	ejakulationsstörningar ³	vanlig	vanlig ^b	vanlig
	bröstkörtelbesvär ²	vanlig	vanlig ^b	-
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	asteni	-	-	mindre vanlig

^a. Dutasterid + tamsulosin: från studien CombAT – frekvensen av dessa biverkningar minskar med behandlingstiden, från år 1 till år 4.

^b. Dutasterid: från kliniska studier om BPH-monoterapi.

^c. Tamsulosin: från EU:s centrala säkerhetsprofil (Central Safety Profile) för tamsulosin.

^d. Studien REDUCE (se avsnitt 5.1).

¹. Hjärtsvikt, sammansatt term som omfattar kronisk hjärtsvikt, hjärtsvikt, vänsterkammarsvikt, akut hjärtsvikt, kardiogen chock, akut vänsterkammarsvikt, högerkammarsvikt, akut högerkammarsvikt, ventrikulärvikt, kardiopulmonalvikt, kronisk kardiomyopati.

². Inklusiv ömhet i bröstet och bröstförstoring.

³. Dessa sexuella biverkningar är förenade med dutasteridbehandling (inklusive monoterapi och kombinationsbehandling med tamsulosin). Dessa biverkningar kan kvarstå efter avslutad behandling. Dutasterids inverkan på biverkningarnas varaktighet är okänd.

[^]. Inklusiv minskad spermavolym.

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).

Data insamlade efter godkännande för försäljning

Biverkningar från erfarenheter efter godkännande för försäljning har identifierats från spontana rapporter efter godkännande för försäljning, och därför är den faktiska incidensen av dessa inte känd.

Dutasterid

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Allergiska reaktioner, inklusive utslag, klåda, urtikaria, lokaliserat ödem och angioödem.

Psykiska störningar

Ingen känd frekvens: Depression.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Alopeci (primärt håravfall i kroppen), hypertrikos.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Ingen känd frekvens: Ont och svullnad i testiklarna.

Tamsulosin

Efter godkännandet har rapporter om IFIS ("Intraoperative Floppy Iris Syndrome"), en variant av liten pupill-syndrom under kataraktkirurgi associerats med $\alpha 1$ -adrenoceptorantagonister, inklusive tamsulosin (se avsnitt 4.4).

Utöver de biverkningar som listas ovan har förmaksflimmer, arytmier, takykardi, dyspné, epistaxis, dimsyn, nedsatt syn, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, ejakulationsbesvär, retrograde ejaculation och torr mun rapporterats i samband med tamsulosinbehandling. Frekvensen för dessa händelser och vilken roll tamsulosin spelat förorsakssambandet kan inte fastställas på ett tillförlitligt sätt.

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
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga data om överdosering av kombinationen av dutasterid och tamsulosin finns tillgängliga. Följande uppgifter återger den tillgängliga informationen om de enskilda komponenterna.

Dutasterid

I studier med dutasterid på 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 dutasterid. Därför ska, när så är lämpligt, symptomatisk och stödjande behandling ges vid misstänkt överdosering.

Tamsulosin

Akut överdos med 5 mg tamsulosinhydroklorid har rapporterats. Akut hypotension (systoliskt blodtryck 70 mmHg), kräkningar och diarré observerades och dessa behandlades med vätskeersättning och patienten kunde utskrivas samma dag. Vid akut hypotension efter överdosering ska kardiovaskulära support ges. Genom att lägga patienten ned kan blodtrycket återställas och hjärtfrekvensen normaliseras. Om detta inte hjälper kan volymersättningsmedel ges och, om nödvändigt, ett kärlsammandragande läkemedel. Njurfunktionen ska övervakas och allmänna stödåtgärder sättas in. Hemodialys är troligtvis inte till hjälp eftersom tamsulosin i mycket hög grad binds till plasmaproteiner.

För att hindra absorption kan åtgärder såsom kräkning vidtas. När stora mängder intagits kan man göra en ventrikelsköljning samt ge aktivt kol och ett osmotiskt laxermedel såsom natriumsulfat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska medel, Alfa-adrenoreceptorantagonister, ATC-kod: G04CA52

Kombinationen av dutasterid och tamsulosin innehåller två läkemedel: dutasterid, en dubbel 5-alfareduktashämmare (5 ARI) och tamsulosinhydroklorid, en antagonist av adrenoreceptorerna α_{1a} och α_{1d} . Dessa läkemedel har komplementära verkningsmekanismer som snabbt lindrar symtomen, förbättrar urinflödet och minskar risken för akut urinretention (AUR) och behovet av BPH-relaterad kirurgi.

Dutasterid hämmar både typ 1 och typ 2 5-alfa-reduktasoenzymer vilka svarar för omvandlingen av testosteron till dihydrotestosteron (DHT). DHT är en androgen som främst är ansvarig för prostatatillväxt och BPH-utveckling. Tamsulosin hämmar de adrenerga receptorerna α_{1a} och α_{1d} i prostatans glatta muskulatur och i blåshalsen. Ungefär 75 % av α_1 -receptorerna i prostatan är av subtypen α_{1a} .

Dutasterid i kombination med tamsulosin

Följande uppgifter återger den tillgängliga informationen om samtidig administrering av dutasterid och tamsulosin.

Behandling med dutasterid 0,5 mg/dag (n = 1 623), tamsulosin 0,4 mg/dag (n = 1 611) eller kombinationen av dutasterid 0,5 mg plus tamsulosin 0,4 mg (n = 1 610) utvärderades hos manliga patienter med måttliga till svåra symtom av BPH som hade prostata ≥ 30 ml och ett PSA-värde inom intervallet 1,5-10 ng/ml i en 4 års, multicenter, multinationell, randomiserad, dubbelblind, parallellgruppstudie. Ungefär 53 % av patienterna hade tidigare genomgått behandling med 5-alfa-reduktashämmare 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 med ytterligare en fråga om livskvalité. Det sekundära effektmåttet vid 2 år inkluderade maximalt urinflödes hastighet (Q_{max}) och prostatavolym. Kombinationsbehandlingen uppnådde signifikans för IPSS från månad 3 jämfört med dutasterid och från månad 9 jämfört med tamsulosin. För Q_{max} uppnådde kombinationen signifikans från månad 6 jämfört med både dutasterid respektive tamsulosin.

Kombinationen av dutasterid och tamsulosin ger en större förbättring av symtomen än de enskilda komponenterna var för sig. Efter 2 års behandling visade kombinationsbehandlingen en statistiskt signifikant justerad genomsnittlig förbättring av symtompoängen från baslinjen med -6,2 enheter.

Den justerade genomsnittliga förbättringen av flödes hastighet från baslinjen var 2,4 ml/s för kombinationsbehandlingen, 1,9 ml/s för dutasterid och 0,9 ml/s för tamsulosin. Den justerade genomsnittliga förbättringen av BPH Impact Index (BII) från baslinjen var -2,1 enheter för kombinationsbehandlingen, -1,7 för dutasterid och -1,5 för tamsulosin.

Dessa förbättringar av flödes hastigheten och BII var statistiskt signifikanta för kombinationsbehandlingen jämfört med båda monoterapierna.

Minskningen av den totala prostatavolymen och övergångsvolymen efter 2 års behandling var statistiskt signifikant för kombinationsbehandlingen jämfört med monoterapi med tamsulosin.

Det primära effektmåttet vid 4 års behandling var tiden till första tillfället av AUR eller BPH-relaterad kirurgi. Efter 4 års behandling med kombinationsbehandlingen uppnåddes statistisk 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 dutasterid 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 5,2 % för dutasterid.

Det sekundära effektmåttet efter 4 års behandling inkluderade tid till klinisk progression (definierat som en sammansättning av: IPSS-försämring ≥ 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. IPSS är ett frågeformulär med 8 frågor baserat på AUA-SI med ytterligare en fråga om livskvalité. Resultat efter 4 års behandling visas nedan:

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

Baslinjevärdena är medelvärden och ändringar är justerade medeländringar.

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

Mättes vid utvalda prövningsställen (13 % av de randomiserade patienterna)

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

b Kombinationen uppnådde signifikans ($p < 0,001$) mot dutasterid vid månad 48

Dutasterid

Dutasterid 0,5 mg/dag har utvärderats mot placebo i tre primära effektstudier. Dessa multinationella studier har varit multicenter, placebokontrollerad, dubbelblindstudier och har pågått under 2 år och omfattat 4 325 män med måttliga till svåra symtom av BPH vilka hade prostatavolym ≥ 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 baslinjen var genomsnittet ca 17 poäng. Efter sex månaders, ett och två års behandling hade placebogruppen i genomsnitt förbättrats med 2,5, 2,5 respektive 2,3 poäng medan dutasterid-gruppen förbättrats med 3,2, 3,8 respektive 4,5 poäng. Skillnaderna mellan grupperna var statistiskt signifikant. 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 dutasterid-gruppen. Skillnaden mellan grupperna var statistiskt signifikant från månad 1 till månad 24. Ökningen av maximalt urinflöde som sågs under de första två åren med dubbelblindbehandling bibehölls under ytterligare två år i de öppna förlängningsstudierna.

Akut urinretention och kirurgisk intervention

Efter två års behandling var incidensen av AUR i placebogrupperna 4,2 % jämfört med 1,8 % i dutasterid-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 AUR.

Incidensen av BPH-relaterad kirurgi var efter två år 4,1 % i placebogrupperna och 2,2 % i dutasterid-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 ettårs studie av friska män. Fria tyroxinnivåer var stabila under dutasterid-behandling men TSH-nivåerna var något förhöjda (med 0,4 MCIU/ml) jämfört med placebo vid slutet av ettårs behandlingen. Emellertid varierade TSH-nivåerna, dock bibehölls median TSH intervallet (1,4-1,9 MCIU/ml) inom normala gränser (0,5-5,6 MCIU/ml). Ändringarna i TSH betraktades inte som kliniskt signifikanta. Fria tyroxinnivåer var stabila inom det normala intervallet för både placebo- och dutasterid-grupperna. 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 bröstcancer bland dutasteridbehandlade patienter och ett fall hos en patient som fick placebo. I de kliniska prövningarna som pågick i 4 år, CombAT och REDUCE, och som gav 17 489 patientår av exponering för dutasterid och 5 027 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 (n = 398 bröstcancerfall och n = 3 930 kontroller) vårddatabas, 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 långtidsanvändning 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 totaltpermieantal, 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 placebogrupperna över samma tidsperiod. Spermiekoncentrationen och spermimorfologin var opåverkad. I dutasterid-gruppen förblev den genomsnittliga, procentuella förändringen i totalt permieantal 23 % lägre efter 24 veckors uppföljning jämfört med vid behandlingens start. Medan medelvärden 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 uppföljning. En möjlig reduktion av manlig fertilitet kan inte uteslutas.

Kardiovaskulära biverkningar:

I en studie som pågick under 4 år på BPH, där 4 844 män som fick dutasterid i kombination med tamsulosin (CombAT studien), var incidensen av den sammansatta termen hjärtsvikt i kombinationsgruppen (14/1610; 0,9 %) högre än i vardera monoterapigruppen: dutasterid (4/1623; 0,2 %) och tamsulosin (10/1611; 0,6 %).

I en annan studie som pågick under 4 år där 8 231 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 dutasterid en gång dagligen (30/4 105, 0,7 %) jämfört med patienter som tog placebo (16/4 126, 0,4 %). En post-hoc analys av denna studie visade en högre incidens av den sammansatta termen hjärtsvikt hos patienter som tog dutasterid och en alfa-blockare samtidigt (12/1 152, 1,0 %), jämfört med patienter som endast tog dutasterid och ingen alfa-blockare (18/2 953, 0,6 %), placebo och en alfa-blockare (1/1 399, < 0,1 %) eller placebo och ingen alfa-blockare (15/2 727, 0,6 %).

I en meta-analys av 12 randomiserade, jämförande eller placebokontrollerade, kliniska studier (n=18 802) som utvärderade riskerna för utveckling av kardiovaskulära biverkningar vid användning av dutasterid (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 dutasterid jämfördes med placebo och där 8 231 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 6 706 personers prostatabiopsi (primärt förbestämt i studieprotokollet) tillgängliga för analys för att bestämma Gleason score. I studien diagnostiserades 1 517 patienter med prostatacancer. Majoriteten av prostatacancer som detekterades med biopsi i båda behandlingsgrupperna diagnostiserades som låggradig (Gleason score 5-6, 70 %).

I gruppen som tog dutasterid (n = 29 0,9 %) var incidensen av prostatacancer 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 dutasterid-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 dutasterid-gruppen (n = 12, 0,5 %) jämfört med placebogruppen (n = 1, < 0,1 %) (p = 0,0035). Det finns inga tillgängliga data om påverkan av dutasterid på män med risk för prostatacancer efter 4 års behandling. Den procentuella andelen patienter som diagnostiserades med cancer Gleason score 8-10 var jämn mellan studieperioderna (år 1-2 samt år 3-4) i dutasterid-gruppen (0,5 % i varje tidsperiod). I placebogruppen var däremot andelen patienter som diagnostiserades med cancer 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 dutasterid, (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 dutasterid 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, GSK, 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 12 månader 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 och 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.

Tamsulosin

Tamsulosin ökar den maximala urinflödes hastigheten. Det minskar obstruktion genom avslappning av den glatta muskulaturen i prostata och urinröret och förbättrar därmed tömningssymtom. Tamsulosin förbättrar även lagringssymtom där blåsinstabilitet spelar en viktig roll. Effekterna på lagrings- och tömningssymtom bibehålls under långtidsbehandling. Behovet av kirurgi och kateterisering kan skjutas upp avsevärt.

Alfa₁-adrenoceptorantagonister kan reducera blodtrycket genom att minska perifer resistens. Ingen klinisk relevant reduktion av blodtrycket sågs vid studier med tamsulosin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bioekvivalens mellan kombinationen av dutasterid och tamsulosin och samtidig dosering med separate dutasterid- och tamsulosinkapslar har påvisats.

Bioekvivalensstudien med enkeldos utfördes både vid fasta och vid intag av föda. En minskning på 30 % i C_{max} observerades för komponenten tamsulosin i kombinationen av dutasterid och tamsulosin vid intag av föda jämfört med fasta. Föda hade ingen effekt på AUC för tamsulosin.

Absorption

Dutasterid

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.

Tamsulosin

Tamsulosin absorberas från tarmen och är nästan helt biotillgänglig. Både hastigheten och omfattningen av absorption av tamsulosin minskar när det tas inom 30 minuter efter måltid. En jämn absorption kan främjas genom att patienten alltid tar Dutasteride/Tamsulosinhydroklorid Accord efter samma måltid. Tamsulosin uppvisar dosproportionell plasmaexponering.

Efter en enkeldos tamsulosin efter måltid, uppnås maximal plasmanivå efter ca 6 timmar. Vid steady state som uppnås dag 5 vid upprepad dosering är genomsnittlig C_{max} hos patienter omkring två tredjedelar högre än vad som nås efter en enkeldos. Även om detta sågs hos äldre patienter, förväntas samma mönster hos yngre.

Distribution

Dutasterid

Dutasterid har en stor distributionsvolym (300 till 500 l) och är höggradigt 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 %.

Tamsulosin

Cirka 99 % av tamsulosin är bundet till plasmaproteiner. Distributionsvolymen för tamsulosin är liten (ca 0,2 l/kg).

Metabolism

Dutasterid

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.

Tamsulosin

Det finns ingen enantiomerisk biokonversion från tamsulosinhydroklorid [R(-)-isomer] till S(+)-isomer hos människor. Tamsulosinhydroklorid metaboliseras i omfattande grad av P450-enzymerna i levern och mindre än 10 % av dosen utsöndras i urinen oförändrat. Den farmakokinetiska profilen för metaboliterna hos människor har dock inte fastställts. *In vitro*-resultat visar att CYP3A4 och CYP2D6 är involverade i metabolismen av tamsulosin och även andra CYP-isoenzymerna deltar i mindre grad. Hämmning av läkemedelsmetaboliserande enzymer i levern kan leda till ökad exponering för tamsulosin (se avsnitt 4.4 och 4.5). Metaboliterna av tamsulosinhydroklorid genomgår en omfattande konjugering till glukuronid eller sulfat före njurutsöndring.

Eliminering

Dutasterid

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.

Tamsulosin

Tamsulosin och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen i urin där ca 9 % av dosen förekommer i form av oförändrad aktiv substans.

Efter intravenös eller oral administrering av en läkemedelsform med omedelbar frisättning varierar eliminationshalveringstiden för tamsulosin i plasma från 5 till 7 timmar. På grund av den absorptionshastighetskontrollerade farmakokinetiken av tamsulosinkapslar med modifierad frisättning är den uppenbara eliminationstiden för tamsulosin ungefär 10 timmar vid intag av föda och ungefär 13 timmar vid steady state.

Äldre patienter

Dutasterid

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.

Tamsulosin

En korsvis jämförande studie om den totala exponeringen (AUC) och halveringstiden av tamsulosinhydroklorid visar att den farmakokinetiska dispositionen av tamsulosinhydroklorid kan förlängas något hos äldre män jämfört med yngre, friska manliga frivilliga. Inre clearance är oberoende av bindning av tamsulosinhydroklorid till orosomukoid (surt alfa-1-glykoprotein), men minskar med åldern, resulterande i en 40 % högre total exponering (AUC) hos försökspersoner från 55 till 75 år jämfört med försökspersoner från 20 till 32 år.

Nedsatt njurfunktion

Dutasterid

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).

Tamsulosin

Farmakokinetiken för tamsulosin har jämförts hos 6 försökspersoner med lätt till måttlig ($30 \leq \text{CrCl} < 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) eller måttlig till svår ($10 \leq \text{CLcr} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) njurfunktionsnedsättning och 6 friska försökspersoner ($\text{CrCl} > 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Medan en ändring i den totala plasmakoncentrationen av tamsulosin sågs som ett resultat av ändrad bindning till orosomukoid (surt alfa-1-glykoprotein), den obundna (aktiva) koncentrationen av tamsulosinhydroklorid, såväl som inre clearance, förblev relativt konstanta. Patienter med långt framskriden njursjukdom ($\text{CrCl} < 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) har inte studerats.

Nedsatt leverfunktion

Dutasterid

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

Tamsulosin

Farmakokinetiken för tamsulosin har jämförts hos 8 försökspersoner med måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klassifikation: grad A och B) och 8 friska försökspersoner. Medan en förändring i den totala plasmakoncentrationen av tamsulosin sågs till följd av ändrad bindning till orosomukoid (surt alfa-1-glykoprotein), ändrades inte koncentrationen av obundet (aktivt) tamsulosin signifikant med endast en ringa (32 %) förändring i inre clearance för obundet tamsulosin. Därför behöver dosen av tamsulosinhydroklorid inte justeras för patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning. Tamsulosin har inte studerats hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska studier har inte utförts med kombinationen av dutasterid och tamsulosin. Dutasterid och tamsulosinhydroklorid har individuellt utvärderats i omfattande grad i djurtoxicitetstest och fynden var konsistenta med den kända farmakologiska aktiviteten av 5-alfa-reduktashämmare och alfa₁-adrenoceptorantagonister. Följande uppgifter återger den tillgängliga informationen om de individuella komponenterna.

Dutasterid

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxikologiska studier på hanrättor 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 rättor och kaniner noterats vid administrering av dutasterid under dräktigheten. Dutasterid har återfunnits i blod från honrättor efter parning med dutasteridbehandlade hanar. När dutasterid administrerades till primate 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.

Tamsulosin

Studier avseende allmäntoxicitet och genotoxicitet visade inga särskilda risker för människa. Förutom risker relaterade till de farmakologiska egenskaperna av tamsulosin.

I karcinogenicitetsstudier på råttor och mus orsakade tamsulosinhydroklorid en ökning av incidensen av proliferativa förändringar i bröstkörtlar hos honor. Dessa fynd, som sannolikt medieras av hyperprolaktinemi och endast förekom vid höga doser, anses inte vara kliniskt relevanta.

Höga doser av tamsulosinhydroklorid resulterade i en reversibel minskad fertilitet hos manliga rättor. Detta anses eventuellt bero på förändringar i sädesvätskans innehåll eller försämrade ejakulation. Effekten av tamsulosin på spermieantalet eller spermiefunktionen har inte utvärderats.

Administrering av tamsulosinhydroklorid till dräktiga honrättor och -kaniner vid högre doser än terapeutiska doser visade inga bevis på fosterskador.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hårt kapselhölje:
hypromellos
karragenan (E407)

kaliumklorid
titandioxid (E171)
röd järnoxid (E172)
para-orange FCF (E110)

Kapselns innehåll i mjuk kapsel med dutasterid:

Kapselns innehåll:

glycerolmonokaprylokaprat butylhydroxitoluen (E321)

Mjukt kapselhölje:

gelatin
glycerol
titandioxid (E171)
gul järnoxid (E172)
triglycerider (medellångkedjiga)
lecitin (kan innehålla sojaolja) (E322)

Pellets med tamsulosin:

mikrokristallin cellulosa
metakrylsyra–etylakrylatsampolymer (1:1), dispersion 30 %
metakrylsyra–etylakrylatsampolymer (1:1)
magnesiumstearat
natriumhydroxid
triacetin
talk
titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

36 månader

HDPE-burkar: Används inom 6 veckor efter första öppnandet (förpackningsstorlek 30 kapslar) och inom 18 veckor efter första öppnandet (förpackningsstorlek 90 kapslar).

6.4 Särskilda förvarningsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flaskor av polyetylen med hög densitet (HDPE) som förseglats med aluminiumfolie med barnsäker polypropylene kapsyl.

Aluminium/aluminium blister.

Förpackningarna innehåller 7, 28, 30 eller 90 kapslar i HDPE-burkar eller i aluminium/aluminium blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Dutasterid absorberas genom huden, kontakt med läckande kapslar måste därför 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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36081

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.01.2020