

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dutasteride ratiopharm 0,5 mg pehmeät kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 0,5 mg dutasteridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä

Pitkulainen, keltainen, läpinäkymätön, pehmeä, koon 6 liivatekapseli, jonka sisällä on väritöntä tai hieman kellertävää, öljymäistä nestettä tai pehmeää massaa. Kapselissa ei ole painettuja merkintöjä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Aikuiset (mukaan lukien iäkkäät potilaat)

Suosittelun Dutasteride ratiopharm -annos on yksi kapseli (0,5 mg) suun kautta kerran vuorokaudessa. Iäkkäille potilaille annoksen muutos ei ole tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu, joten varovaisuutta on noudatettava määrättäessä dutasteridia lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Vaikeasta maksan vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden hoidossa dutasteridi on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

Antotapa

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Kapselit olisi nieltävä kokonaisina ja niitä ei saa pureskella eikä avata, sillä kosketus kapselin sisällön kanssa voi aiheuttaa suun ja nielun limakalvojen ärtymistä. Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Vaikka tilanteen kohentumista voidaan todeta jo varhaisessa vaiheessa, saattaa kestää jopa 6 kuukautta ennen kuin hoitovaste saavutetaan.

4.3 Vasta-aiheet

Dutasteridi on vasta-aiheinen:

- potilaille, jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle, muille 5-alfareduktaasi-inhibiittoreille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- naisten, lasten ja nuorten hoidossa (ks. kohta 4.6).
- vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen yhdistelmähoidon määräämistä, on hoitoon liittyvät riskit ja hyödyt arvioitava huolellisesti mahdollisesti suurentuneen haittavaikutusten riskin vuoksi (mukaan lukien sydämen vajaatoiminta). Lisäksi on harkittava muiden hoitovaihtoehtojen käyttöä; monoterapiat mukaan lukien (ks. kohta 4.2).

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 dutasteridia käyttävien miesten eturauhassyövän riskiä on arvioitava säännöllisesti (ks. kohta 5.1).

Prostataspesifinen antigeeni (PSA)

Prostataspesifisen antigeenin pitoisuus seerumissa on tärkeä osatekijä eturauhassyövän toteamisessa. Kuuden kuukauden hoidon jälkeen dutasteridi laskee keskimääräistä PSA-pitoisuutta seerumissa noin 50 %.

Dutasteridia saavien potilaiden PSA:n lähtötaso on määritettävä uudelleen kuuden kuukauden Dutasteride ratiopharm -hoidon jälkeen. Tämän jälkeen suositellaan säännöllistä PSA-arvojen seurainta. Jos dutasteridihoidon aikana PSA-arvot kohoavat matalimmasta PSA-arvosta, tämä voi viitata eturauhassyöpään tai huonoon hoitomyöntyvyyteen, eli tällaiset arvojen muutokset on arvioitava huolellisesti, vaikka PSA-arvot olisivatkin edelleen 5-alfareduktaasin estäjiä käyttämättömien miesten normaaliarvojen rajoissa (ks. kohta 5.1). Dutasteridia käyttävän potilaan PSA-arvojen tulkinnassa on vertailuarvoina käytettävä aikaisempia PSA-arvoja.

Dutasteridihoito ei huononna PSA:n käyttökelpoisuutta eturauhassyövän diagnostiikassa sen jälkeen, kun uusi lähtötaso on määritetty (ks. kohta 5.1).

PSA:n kokonaispitoisuudet seerumissa palautuvat lähtötasolleen 6 kuukauden kuluessa tämän lääkehoidon päättymisestä. Vapaan ja kokonais-PSA:n suhde pysyy vakiona myös dutasteridihoidon aikana. Jos vapaan PSA:n prosentuaalista osuutta käytetään prostatasyyövän toteamiseen, tätä arvoa ei ilmeisesti tarvitse korjata dutasteridihoitoa saavilla miehillä.

Eturauhasen tunnustelu peräsuolen kautta (tuseeraus) sekä muut tutkimukset eturauhassyövän pois sulkemiseksi on suoritettava ennen dutasteridihoidon aloittamista ja määräajoin 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 alfasalpaajan, ensisijaisesti tamsulosiinin, yhdistelmää verrattuna tutkittaviin, jotka eivät saaneet tätä yhdistelmää. Näissä tutkimuksissa sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus oli kuitenkin pienempi kaikissa aktiivisesti hoidetuissa ryhmissä verrattuna lumeryhmään, ja muut saatavilla olevat tiedot dutasteridistä tai alfasalpaajista eivät tue päätelmää lisääntyneistä kardiovaskulaarisista riskeistä (ks. kohta 5.1).

Rintarauhasen neoplasia

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

Vuotavat kapselit

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

Maksan vajaatoiminta

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tiedot PSA-pitoisuuden dutasteridihoidon aikaisesta pienenemisestä ja ohjeet prostatasyövän toteamiseksi, ks. kappale 4.4.

Muiden lääkkeiden vaikutukset dutasteridin farmakokinetiikkaan

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

Dutasteridi eliminoituu pääasiassa metabolian kautta. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että CYP3A4 ja CYP3A5 katalysoivat tätä metaboliaa. Varsinaisia interaktiotutkimuksia ei ole suoritettu potenttien CYP3A4:n estäjien kanssa. Populaatiofarmakokineettisessä tutkimuksessa dutasteridipitoisuudet seerumissa olivat kuitenkin pienellä osalla, samanaikaisesti verapamiilia tai diltiatseemia (kohtalaisen voimakkaat CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin estäjät) saaneilla potilailla keskimäärin 1,6 - 1,8 kertaa korkeammat kuin muilla potilailla.

Pitkäaikainen dutasteridin ja CYP3A4-entsyymien potenttien estäjien (esim. suun kautta annettavan ritonaviirin, indinaviirin, nefatsodonin, itrakonatsolin, ketokonatsolin) samanaikainen käyttö voi suurentaa dutasteridipitoisuutta seerumissa. Lisääntynyt 5-alfareduktaasin esto ei ole todennäköistä, jos dutasteridialtistus suurenee. Dutasteridin annostelutiheyden mahdollista harventamista voidaan kuitenkin harkita, jos haittavaikutuksia esiintyy. On huomattava, että entsyymitoiminnan estymisen yhteydessä pitkä puoliintumisaika saattaa pidentyä entisestään. Tällöin yhdistelmä-lääkityksellä saattaa viedä yli 6 kuukautta ennen kuin uusi vakaa tila saavutetaan.

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

Dutasteridin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan

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

Pienessä, kaksi viikkoa kestäneessä, terveillä vapaaehtoisilla miehillä (n = 24) suoritetussa tutkimuksessa dutasteridilla (0,5 mg päivässä) ei ollut vaikutusta tamsulosiinin eikä teratsosiinin farmakokinetiikkaan. Tässä tutkimuksessa ei myöskään nähty merkkejä farmakodynaamisista interaktioista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Dutasteride ratiopharmin käyttö naisille on kontraindisoitu.

Raskaus

Muiden 5-alfareduktaasin estäjien tavoin dutasteridi estää testosteronin muuttumisen dihydrotestosteroniksi ja voi siten estää sikiön ulkoisten sukuelinten kehittymisen, jos lääkettä annetaan poikasikiötä odottavalle naiselle (ks. kohta 4.4). Pieniä dutasteridimääriä on todettu sellaisten henkilöiden siemennesteestä, jotka ovat käyttäneet dutasteridia annostuksella 0,5 mg vuorokaudessa. Ei tiedetä, voiko poikasikiöön kohdistua haitallisia vaikutuksia, jos raskaana oleva nainen altistuu dutasteridihoitoa saavan miehen siemennesteelle (riski on suurimmillaan 16 ensimmäisen raskausviikon aikana).

Kuten muidenkin 5-alfareduktaasin estäjien käytön yhteydessä, dutasteridin käytössä suositellaan, että potilas välttää altistamasta partneriaan siemennesteelleen (käyttämällä kondomia) tilanteissa, jolloin potilaan partneri on tai mahdollisesti saattaa olla raskaana.

Prekliiniset tiedot, ks. kohta 5.3.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö dutasteridi ihmisen rintamaitoon.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Dutasteridimonoterapia

Kaksi vuotta kestäneissä faasin III lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa noin 19 % dutasteridia saaneista 2 167 potilaasta koki haittavaikutuksia ensimmäisen hoitovuotensa aikana. Suurimmaksi osaksi haittavaikutukset olivat lieviä tai kohtalaisia ja ne kohdistuivat sukupuolielimiin. Haittavaikutusprofiilissa ei ollut todettavissa muutoksia, kun tutkimushoitoa jatkettiin avoimen tutkimuksen piirissä vielä kahden lisävuoden ajan.

Seuraavassa taulukossa luetellaan kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa sekä dutasteridin markkinoille tulon jälkeisen kliinisen käytön yhteydessä ilmenneet haittavaikutukset. Kliinisistä tutkimuksista on ilmoitettu ne haittavaikutukset, jotka tutkijat luokittelivat lääkkeitä johtuviksi (ilmaantuvuus $\geq 1\%$) ja joita ensimmäisen hoitovuoden aikana esiintyi yleisemmin dutasteridia kuin lumelääkettä saaneilla potilailla.

Markkinoille tulon jälkeisen kliinisen käytön yhteydessä ilmenneet haittavaikutukset on kerätty spontaaneista haittavaikutusraporteista, joten niiden todellista esiintyvyyttä ei tunneta.

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100, \geq 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1,000, < 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10,000, \geq 1/1,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Ilmaantuvuus kliinisissä tutkimuksissa	
		Ilmaantuvuus ensimmäisen tutkimusvuoden aikana (n = 2 167)	Ilmaantuvuus toisen tutkimusvuoden aikana (n = 1 744)
Sukupuolielimet ja rinnat	Impotenssi*	6,0 %	1,7 %
	Libidon muutokset (libidon lasku) *	3,7 %	0,6 %
	Ejakulaatiohäiriöt*^	1,8 %	0,5 %
	Rintojen häiriöt ⁺	1,3 %	1,3 %
Immuunijärjestelmä	Allergiset reaktiot, kuten ihottuma, kutina, nokkosihottuma, paikallinen turvotus ja angioedeema	Ilmaantuvuus arvioitu markkinoille tulon jälkeen kertyneen datan perusteella	
		Tuntematon	
Psykkiset häiriöt	Masennus	Tuntematon	
Iho ja ihonalainen kudus	Alopesia (ensisijaisesti vartalon karvoituksen harveneminen/lähtö), hypertrikoosi	Melko harvinainen	
Sukupuolielimet ja rinnat	Kivesten kipu ja turvotus	Tuntematon	

* 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.

⁺ kuten rintojen arkuus ja rintarauhasten suureneminen.

Dutasteridin yhdistelmähoito alfasalpaaja tamsulosiinin kanssa

CombAT-tutkimuksessa verrattiin kerran päivässä otettavaa 0,5 mg:n dutasteridiannosta (n = 1 623) ja 0,4 mg:n tamsulosiiniannosta (n = 1 611) yksinään sekä yhdistelmähoitona (n = 1 610). Tästä neljä vuotta kestäneestä tutkimuksesta saadut tiedot osoittavat, että tutkijoiden arvion mukaan lääkkeestä johtuvien haittavaikutusten frekvenssit ensimmäisen, toisen, kolmannen ja neljännen hoitovuoden aikana olivat 22 %, 6 %, 4 % ja 2 % dutasteridi/tamsulosiiniyhdistelmähoitolla, 15 %, 6 %, 3 % ja 2 % dutasteridimonoterapialla ja 13 %, 5 %, 2 % ja 2 % tamsulosiinihoitolla. Korkeampi haittavaikutusfrekvenssi yhdistelmähoitoryhmässä ensimmäisen hoitovuoden aikana johtui korkeammasta sukupuolielimiin kohdistuneiden haittojen frekvenssistä, ja etenkin tässä ryhmässä todetuista ejakulaatiohäiriöistä.

Seuraavia tutkijoiden mielestä lääkkeestä johtuvia haittavaikutuksia ilmoitettiin CombAT-tutkimuksen ensimmäisen hoitovuoden aikana frekvenssillä ≥ 1 %. Näiden haittojen esiintyvyys neljän hoitovuoden ajalta on esitetty seuraavassa taulukossa:

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys hoitajakson aikana			
		1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi	4. vuosi
Elinjärjestelmä	Yhdistelmähoito ^a (n)	(n = 1 610)	(n = 1 428)	(n = 1 283)	(n = 1 200)
	Dutasteridi	(n = 1 623)	(n = 1 464)	(n = 1 325)	(n = 1 200)
	Tamsulosiini	(n = 1 611)	(n = 1 468)	(n = 1 281)	(n = 1 112)
Hermosto	<i>Heitehuimaus</i>				
	Yhdistelmähoito ^a	1,4 %	0,1 %	< 0,1 %	0,2 %
	Dutasteridi	0,7 %	0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %
	Tamsulosiini	1,3 %	0,4 %	< 0,1 %	0 %
Sydän	<i>Sydämen vajaatoiminta (yhdistelmätermi^b)</i>				
	Yhdistelmähoito ^a	0,2 %	0,4 %	0,2 %	0,2 %
	Dutasteridi	< 0,1 %	0,1 %	< 0,1 %	0 %
	Tamsulosiini	0,1 %	< 0,1 %	0,4 %	0,2 %
Sukupuolielimet ja rinnat	<i>Impotenssi^c</i>				
	Yhdistelmähoito ^a	6,3 %	1,8 %	0,9 %	0,4 %
	Dutasteridi	5,1 %	1,6 %	0,6 %	0,3 %
	Tamsulosiini	3,3 %	1,0 %	0,6 %	1,1 %
	<i>Sukupuolivietin muutokset (heikkeneminen)^c</i>				
	Yhdistelmähoito ^a	5,3 %	0,8 %	0,2 %	0 %
	Dutasteridi	3,8 %	1,0 %	0,2 %	0 %
	Tamsulosiini	2,5 %	0,7 %	0,2 %	< 0,1 %
	<i>Ejakulaatiohäiriöt^{c^}</i>				
	Yhdistelmähoito ^a	9,0 %	1,0 %	0,5 %	< 0,1 %
	Dutasteridi	1,5 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Tamsulosiini	2,7 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %

	<i>Rintoihin liittyvät häiriöt^d</i>				
	Yhdistelmähoito ^a	2,1 %	0,8 %	0,9 %	0,6 %
	Dutasteridi	1,7 %	1,2 %	0,5 %	0,7 %
	Tamsulosiini	0,8 %	0,4 %	0,2 %	0 %

^a= Yhdistelmähoito on 0,5 mg dutasteridia kerran vuorokaudessa plus 0,4 mg tamsulosiinia kerran vuorokaudessa.

^b = Sydämen vajaatoiminnan yhdistelmätermi käsittää sydämen kongestiivisen vajaatoiminnan, sydämen vajaatoiminnan, vasemman kammion vajaatoiminnan, akuutin sydämen vajaatoiminnan, kardiogeenisen sokin, akuutin vasemman kammion vajaatoiminnan, akuutin oikean kammion vajaatoiminnan, kammiooperäisen vajaatoiminnan, kardiopulmonaarisen vajaatoiminnan ja kongestiivisen kardiomyopatian.

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

^d = käsittää mm. rintojen arkuuden ja suurenemisen.

[^] mukaan lukien siemennesteen määrän väheneminen.

Muut tiedot

REDUCE-tutkimuksessa havaittiin 8 - 10 Gleason-pisteen eturauhassyöpien suurempaa ilmaantuvuutta dutasteridilla hoidetuilla miehillä verrattuna lumelääkettä saaneisiin miehiin (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Ei ole pystytty osoittamaan, vaikuttiko dutasteridin eturauhasen kokoa pienentävä vaikutus tai tutkimukseen liittyvät tekijät näihin tuloksiin.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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

Vapaaehtoisilla koehenkilöillä suoritetuissa dutasteriditutkimuksissa on tutkimushenkilöille annettu jopa 40 mg:n kerta-annoksia dutasteridia/vrk (80-kertainen terapeutinen annos) 7 päivän ajan ilman merkittäviä turvallisuusongelmia. Kliinisissä tutkimuksissa potilaille on annettu 5 mg:n vuorokausiannoksia 6 kuukauden ajan. Näissä tutkimuksissa ei ilmennyt muita haittavaikutuksia kuin terapeutisia 0,5 mg:n annoksia käytettäessä. Dutasteridille ei ole olemassa spesifistä antidootia, joten epäillyissä yliannostustapauksissa on annettava oireenmukaista hoitoa sekä tukihoitoa tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Testosteroni-5-alfareduktaasin estäjät, ATC-koodi: G04CB02

Vaikutusmekanismi

Dutasteridi pienentää veressä kiertävän dihydrotestosteronin (DHT) pitoisuutta estämällä sekä tyypin 1 että tyypin 2 5-alfareduktaasi-isoentsyymien toimintaa. Nämä entsyymit ovat vastuussa testosteronin muuntumisesta 5-alfadihydrotestosteroniksi.

Dutasteridimonoterapia

Vaikutukset dihydrotestosteroniin/testosteroniin

Dutasteridivuorokausiannosten vaikutus DHT-pitoisuuteen on annosriippuvaista ja muutos on havaittavissa 1 - 2 viikkoa jatkuneen hoidon jälkeen (ensimmäisen viikon jälkeen 85 %:n ja toisen viikon jälkeen 90 %:n pitoisuuden laskut).

Hyvänlaatuista eturauhasen liikakasvua sairastavilla potilailla, joita hoidettiin 0,5 mg:lla dutasteridia/vrk, keskimääräinen seerumin DHT-pitoisuuden lasku oli vuoden jälkeen 94 % ja keskimääräinen lasku kahden vuoden jälkeen 93 %. Keskimääräinen testosteronipitoisuuden nousu seerumissa oli puolestaan 19 % sekä yhden että kahden vuoden kohdalla.

Vaikutus eturauhasen tilavuuteen

Merkittävää prostatan koon pientymistä on todettu jo yhden kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta. Pientyminen on sitten jatkunut 24 kuukauteen saakka ($p < 0,001$). Dutasteridilla on saatu aikaiseksi eturauhasen kokonaistilavuuden pienenemisen keskimääräin 23,6 %:lla (lähtötasosta 54,9 ml arvoon 42,1 ml) yhden vuoden hoidolla verrattuna 0,5 %:n keskimääräiseen pienenemiseen lumelääkeryhmän potilailla (lähtötasosta 54,0 ml arvoon 53,7 ml). Eturauhasen välivyöhykkeen tilavuus pieneni myös merkitsevästi ($p < 0,001$) jo yhden kuukauden hoidolla, ja tämä muutos jatkui 24 kuukauteen saakka. Kahdentoista kuukauden kohdalla välivyöhykkeen tilavuus oli pienentynyt keskimäärin 17,8 % (lähtöarvosta 26,8 ml arvoon 21,4 ml), kun se puolestaan oli suurentunut keskimäärin 7,9 % lumelääkeryhmän potilailla (arvosta 26,8 ml arvoon 27,5 ml). Prostatan tilavuudessa 2 vuoden kaksoissokkoutetun hoidon aikana havaittu pientyminen säilyi 2 vuoden avoimen jatkotutkimuksen ajan. Eturauhasen koon pientymisen myötä myös oireet lievittyvät ja akuutin virtsaummen riski sekä kirurgisten toimenpiteiden tarve vähenevät.

Kliininen teho ja turvallisuus

Dutasteridia annoksella 0,5 mg/vrk:ssa ja lumelääkettä on tutkittu 4 325 miespotilaalla, joilla oli eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun aiheuttamia kohtalaisia tai vaikeita oireita. Potilaiden eturauhasen tilavuus oli ≥ 30 ml ja PSA-arvo välillä 1,5 - 10 ng/ml kolmessa tehokkuutta selvittäneessä, 2 vuotta kestäneessä, lumelääkekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, monikansallisessa monikeskuspäättökäytännössä. Tutkimuksia jatkettiin vielä avoimina tutkimuksina aina 4 vuoteen saakka siten, että kaikki potilaat, jotka pysyivät mukana, saivat saman 0,5 mg:n dutasteridiannoksen. 37 % alun perin lumelääkeryhmiin satunnaistetuista potilaista ja 40 % dutasteridiryhmiin satunnaistetuista potilaista pysyi mukana tutkimuksessa koko neljän vuoden ajan. Suurin osa tutkimusten avoimiin jatko-osiin osallistuneista 2 340 potilaista (71 %) pysyi tutkimuksessa mukana koko kaksi vuotta kestäneen avoimen vaiheen ajan.

Tärkeimmät kliinistä tehoa koskevat parametrit olivat AUA-SI (American Urological Association Symptom Index), virtsan huippuvirtaama (Q_{max}) ja akuutin virtsaummen esiintyvyys sekä hyvänlaatuiseen eturauhasen liikakasvuun liittyvien kirurgisten toimenpiteiden tarve.

AUA-SI on 7-kohtainen eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireita kartoittava kysely, jonka enimmäispistemäärä on 35. Tutkimusten alkaessa potilaiden pistemäärä oli keskimäärin 17. Kuuden kuukauden, yhden ja kahden vuoden hoidon jälkeen keskimääräinen paraneminen oli lumelääkeryhmien osalta 2,5; 2,5 ja 2,3 pistettä. Vastaava tilanteen kohentuminen dutasteridiryhmissä oli 3,2; 3,8 ja 4,5 pistettä. Erot ryhmien välillä olivat tilastollisesti merkitsevät. Kahden ensimmäisten, kaksoissokkoutettuna toteutettujen hoitovuosien aikana todetut AUA-SI:n paranemiset jatkuivat kahden vuoden avoimen jatkotutkimusten ajan.

Q_{max} (virtsan huippuvirtaama)

Suoritetuissa tutkimuksissa virtsan keskimääräinen huippuvirtaama (Q_{max}) lähtötasossa oli noin 10 ml/s (normaali Q_{max} on ≥ 15 ml/s). Yhden ja kahden vuoden hoidon jälkeen virtaama oli lumelääkeryhmissä parantunut arvoilla 0,8 ja 0,9 ml/s. Vastaavat paranemiset dutasteridiryhmissä olivat 1,7 ja 2,0 ml/s. Ero ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ensimmäisestä kuukaudesta aina 24 kuukauden arvoon saakka. Kahden ensimmäisen kaksoissokkoutetun hoitovuoden aikana mitatun virtsan huippuvirtaaman kohentuminen jatkui vielä kaksi vuotta kestäneiden avointen jatkotutkimusten ajan.

Akuutti virtsaumpi ja kirurgiset toimenpiteet

Kahden vuoden hoidon jälkeen akuutin virtsaummen esiintyvyys oli 4,2 % lumelääkeryhmissä ja 1,8 % dutasteridiryhmissä (riskin pienentyminen 57 %:lla). Tämä ero on tilastollisesti merkitsevä ja tarkoittaa, että 42 potilasta (95 %:n luottamusväli: 30 - 73) on hoidettava kahden vuoden ajan, jotta vältettäisiin yksi akuutti virtsaumpi.

Hyvänlaatuiseen eturauhasen liikakasvuun liittyvien kirurgisten toimenpiteiden tarve oli kahden vuoden jälkeen 4,1 % lumelääkeryhmissä ja 2,2 % dutasteridiryhmissä (riskin pienentyminen 48 %:lla). Tämä ero on tilastollisesti merkitsevä ja tarkoittaa, että 51 potilasta (95 %:n luottamusväli: 33 - 109) täytyy hoitaa kahden vuoden ajan, jotta välttyttäisiin yhdeltä kirurgiselta toimenpiteeltä.

Hiusten kasvu

Dutasteridin vaikutuksia karvankasvuun ei virallisesti selvitetty faasin III tutkimusohjelmassa, mutta 5-alfareduktaasin estäjät saattavat vähentää hiustenlähtöä ja voivat edesauttaa karvankasvua miehillä, joilla on miehille tyypillistä hiustenlähtöä (ns. androgeeninen alopecia).

Kilpirauhasen toiminta

Kilpirauhastoimintaa arvioitiin vuoden kestäneessä tutkimuksessa terveillä miehillä. Vapaan tyroksiinin pitoisuudet säilyivät stabiileina dutasteridihoidon aikana, mutta TSH-tasot olivat yhden vuoden hoitajakson lopussa nousseet hieman (0,4 MCIU/ml) verrattuna lumelääkkeeseen. Vaikka TSH-tasot muuttuivatkin, TSH:n keskimääräinen vaihteluväli (1,4 - 1,9 MCIU/ml) säilyi kuitenkin normaaliarvojen rajoissa (0,5 - 5/6 MCIU/ml). Vapaan tyroksiinin pitoisuus pysyi stabiilina, normaalin vaihteluvälin alueella ja samanlaisena lumelääkkeellä ja dutasteridilla. Muutoksia TSH-tasossa ei pidetty kliinisesti merkittävänä. Suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa ei ole nähty mitään viitteitä siitä, että dutasteridilla olisi haitallisia vaikutuksia kilpirauhasen toimintaan.

Rintarauhasen neoplasia

Kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa saavutettiin 3 374 potilasvuoden dutasteridialtistus, sekä dutasteridin rekisteröintiprosessin aikaan suoritetuissa kahden vuoden avoimissa jatkotutkimuksissa ilmoitettiin kaksi rintasyöpätapausta dutasteridiryhmässä ja yksi tapaus lumelääkettä saaneiden ryhmässä. Neljä vuotta kestäneissä CombAT- ja REDUCE-nimisissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa dutasteridialtistuksen kesto oli yhteensä 17 489 potilasvuotta ja dutasteridin + tamsulosiinin yhdistelmäaltistuksen kesto oli yhteensä 5 027 potilasvuotta, rintasyöpätapauksia ei raportoitu missään hoitoryhmässä.

Kahdessa epidemiologisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa, joista toinen tehtiin yhdysvaltalaisella ($n = 339$ rintasyöpätapausta ja $n = 6\,780$ verrokkia) ja toinen isobritannialaisella ($n = 398$ rintasyöpätapausta ja $n = 3\,930$ verrokkia) terveydenhuollon tietokannalla, osoitettiin, että miesten rintasyövän riski ei suurentunut 5-alfareduktaasin estäjien käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4). Ensimmäisen tutkimuksen tuloksissa ei todettu yhteyttä miesten rintasyöpään (ennen rintasyöpädiagnosia tapahtuneen vähintään yhden vuoden ja alle yhden vuoden käytön välinen riskisuhde: 0,70; 95 %:n luottamusväli 0,34, 1,45). Toisessa tutkimuksessa 5-alfareduktaasin estäjien käyttöön liittyvän rintasyövän arvioitu kerroinsuhde verrattuna siihen, etteivät tutkittavat saaneet 5-alfareduktaasin estäjiä, oli 1,08 (95 %:n luottamusväli 0,62, 1,87).

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

Vaikutukset miesten hedelmällisyyteen

0,5 mg:n päivittäisten dutasteridiannosten vaikutuksia siemennesteen ominaisuuksiin tutkittiin terveillä, vapaaehtoisilla, 18 - 52-vuotiailla miehillä (dutasteridi n = 27; lumelääke n = 23) 52 viikkoa kestäneen hoidon ajan. Hoitojakson jälkeen tutkimukseen osallistuneita seurattiin vielä 24 viikon ajan. Viikkoon 52 mennessä siittiöiden kokonaismäärä oli dutasteridiryhmässä vähentynyt lähtötasosta keskimäärin 23 %, siemennesteen tilavuus puolestaan 26 % ja siittiöiden liikkuvuus 18 %, kun tuloksia oli korjattu lumelääkeryhmässä lähtötilanteesta tapahtuneisiin muutoksiin nähden. Siittiöiden pitoisuus ja morfologia olivat säilyneet ennallaan. 24 viikon jatkoseurannan jälkeen siittiöiden kokonaismäärä oli dutasteridiryhmässä edelleen keskimäärin 23 % lähtötasoa alhaisempi. Kaikkien parametrien keskimääräiset arvot säilyivät normaaliarvojen rajoissa koko tutkimuksen ajan, eikä yksikään niistä täyttänyt ennalta määrättyä, kliinisesti merkittävän muutoksen kriteeriä (30 % muutos). Tästä huolimatta kahdella dutasteridiryhmään kuuluneella miehellä siittiöiden lukumäärä oli viikkoon 52 mennessä laskenut yli 90 % lähtötasosta. Näillä henkilöillä tilanne oli osittain lähtenyt korjaantumaan 24 viikkoa kestäneen seurantajakson aikana. Miesten hedelmällisyyttä heikentävää vaikutusta ei voida sulkea pois.

Dutasteridi yhdistettynä alfasalpaaja tamsulosiiniin

Eräässä monikansallisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmin suoritettussa monikeskustutkimuksessa arvioitiin 0,5 mg:n dutasteridivuorokausiannoksia (n = 1 623); 0,4 mg:n tamsulosiinvuorokausiannoksia (n = 1 611) ja 0,5 mg:n dutasteridivuorokausiannosten ja 0,4 mg:n tamsulosiinvuorokausiannosten yhdistelmää (n = 1 610) kohtalaisia tai vaikeita eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun liittyviä oireita kokevilla, tilavuudeltaan ≥ 30 ml:n eturauhasen omaavilla miehillä, joiden PSA-arvot olivat välillä 1,5 - 10 ng/ml (CombAT-tutkimus). Noin 53 % tutkimukseen osallistuneista koehenkilöistä oli aiemmin altistunut 5-alfareduktaasin estäjä- tai alfasalpaajahoidolle. Ensisijaisena tehon päätemuuttujana ensimmäisten kahden hoitovuoden aikana oli IPSS-pisteiden muutos (International Prostate Symptom Score). Tämä on kahdeksan kohtaa käsittävä, AUA-SI:hin perustuva oireiden arviointiasteikko, johon lisäksi on sisällytetty kysymys elämänlaadusta. Tutkimuksen toissijaisina päätemuuttujina olivat virtsan huippuvirtaama (Q_{max}) ja eturauhasen tilavuus kahden hoitovuoden jälkeen.

Yhdistelmähoidolla saavutettiin merkittävä IPSS-etu kolmannesta hoitokuukaudesta lähtien, kun tilannetta verrattiin pelkkään dutasteridiin, ja yhdeksänneistä hoitokuukaudesta lähtien, kun tilannetta verrattiin pelkkään tamsulosiiniin. Virtsan huippuvirtaaman osalta yhdistelmähoito nähtiin merkittävä etu kuudennessa hoitokuukaudesta lähtien sekä dutasteridi- että tamsulosiinihoitoa nähden.

Neljännestä hoitovuoden kohdalla ensisijaisena tehon päätemuuttujana oli aika ensimmäiseen akuuttiin virtsaumpitapahtumaan tai hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvuun vaativaan leikkaustoimenpiteeseen. Neljän hoitovuoden jälkeen yhdistelmähoito oli vähentänyt akuutin virtsaummen ja eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun vuoksi tehtyjen leikkausten riskiä kliinisesti merkittäväällä tavalla (riskin pienentyminen 65,8 %:lla, $p < 0,001$; 95 %:n luottamusväli: 54,7 % - 74,1 %) suhteessa tamsulosiinihoitoon. Neljänten hoitovuoteen mennessä akuutin virtsaummen ja eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun leikkaustoimenpiteiden ilmaantuvuus oli 4,2 % yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä ja 11,9 % tamsulosiinihoitoa saaneiden ryhmässä ($p < 0,001$). Dutasteridihoitoa nähden yhdistelmähoito vähensi akuutin virtsaummen ja eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun leikkaustoimenpiteiden riskiä 19,6 %:lla ($p = 0,18$; 95 %:n luottamusväli: -10,9 % - 41,7 %). Akuutin virtsaummen ja eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun leikkaustoimenpiteiden ilmaantuvuus neljänten hoitovuoteen mennessä oli 4,2 % yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä ja 5,2 % dutasteridihoitoa saaneiden ryhmässä.

Neljän hoitovuoden jälkeen tarkasteltuja tehon toissijaisia päätemuuttujia olivat aika tilan kliiniseen etenemiseen (määriteltiin seuraavien osatekijöiden summana: IPSS-pisteiden huononeminen ≥ 4 pisteellä, hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvuun liittyvät akuutit virtsaumpitapaukset, inkontinenssi, virtsatieinfektiot ja munuaisten vajaatoiminta), IPSS-pisteiden (International Prostate Symptom Score), virtsan huippuvirtaaman (Q_{max}) ja eturauhasen tilavuuden muutos. Seuraavassa taulukossa esitetään tulokset neljän vuoden ajalta.

Muuttuja	Ajankohta	Yhdistelmähoito	Dutasteridi	Tamsulosiini
Akuutti virtsaumpi tai BPH:n vaatima leikkaus (%)	Ilmaantuvuus 48 kuukauden kohdalla	4,2	5,2	11,9 ^a
Tilanteen kliininen eteneminen* (%)	48 kk:n kohdalla	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a
IPSS (pisteitä)	[Lähtötaso] 48 kk:n kohdalla (muutos lähtötasosta)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^b	[16,4] -3,8 ^a
Q _{max} (ml/s)	[Lähtötaso] 48 kk:n kohdalla (muutos lähtötasosta)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a
Eturauhasen tilavuus (ml)	[Lähtötaso] 48 kk:n kohdalla (prosentuaalinen muutos lähtötasosta)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
Eturauhasen välivyöhykkeen tilavuus (ml) [#]	[Lähtötaso] 48 kk:n kohdalla (prosentuaalinen muutos lähtötasosta)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
BPH:n vaikuttavuus-indeksi (BPH impact index, BII) (yksikköä)	[Lähtötaso] 48 kk:n kohdalla (muutos lähtötasosta)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a
IPSS:n kysymys 8 (hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvuun liittyvä terveydentila) (yksikköä)	[Lähtötaso] 48 kk:n kohdalla (muutos lähtötasosta)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

Lähtötason arvot ovat keskiarvoja ja muutokset lähtötasosta vakioituja keskiarvon muutoksia.

* Kliininen eteneminen määriteltiin IPSS-pisteiden huononemisena ≥ 4 pisteen verran, hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvuun liittyvien akuuttien virtsaumpitapausten, inkontinenssin, virtsatieinfektioiden ja munuaisten vajaatoiminnan yhdistelmänä.

[#] Mitattu tietyissä valituissa tutkimuskeskuksissa (13 % satunnaistetuista potilaista kuului tähän ryhmään)

^a Yhdistelmähoitolla saavutettiin tilastollinen merkitsevyys ($p < 0,001$) suhteessa tamsulosiiniin kuukauteen 48 mennessä.

^b Yhdistelmähoitolla saavutettiin tilastollinen merkitsevyys ($p < 0,001$) suhteessa dutasteridiin kuukauteen 48 mennessä.

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset

Neljä vuotta kestäneessä, dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmää selvittäneessä eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun tutkimuksessa, johon osallistui 4 844 miestä (CombAT-tutkimus), sydämen vajaatoiminnaksi kutsuttuun yhdistelmätermiin kuuluvat haittatapahtumat olivat yleisempiä yhdistelmähoitoryhmässä (14/1 610; 0,9 %) kuin kummassakaan monoterapiaryhmässä (dutasteridi: 4/1 623, eli 0,2 % ja tamsulosiini 10/1 611, eli 0,6 %).

Erillisessä, neljä vuotta kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 8 231 iältään 50 - 75-vuotiasta miestä, joiden biopsianäytteet ennen tutkimuksen alkua olivat negatiiviset eturauhassyövän osalta ja joiden PSA-arvot lähtötasossa olivat välillä 2,5 - 10,0 ng/ml (50 - 60-vuotiaat) tai välillä 3 - 10,0 ng/ml (yli 60-vuotiaat) (ns. REDUCE-tutkimus), sydämen vajaatoiminnaksi kutsuttuun yhdistelmätermiin kuuluvat haittatapahtumat olivat yleisempiä dutasteridia 0,5 mg:n päiväännoksin käyttävien miesten ryhmässä (30/4 105, eli 0,7 %) kuin lumelääkettä saavien ryhmässä (16/4 126, eli 0,4 %). Tämän tutkimuksen *post-hoc*-analyysi osoitti suuremman sydämen vajaatoiminnan yhdistelmätermiin kuuluvien haittatapahtumien ilmaantuvuuden dutasteridia ja alfasalpaajaa samanaikaisesti käyttävillä miehillä (12/1 152, eli 1,0 %) verrattuna miehiin, jotka käyttivät dutasteridia ilman alfa-salpaajalisää (18/2 953, eli 0,6 %), lumelääkettä ja alfasalpaajaa (1/1 399, eli < 0,1 %) tai lumelääkettä ilman alfasalpaajaa (15/2 727, eli 0,6 %) (ks. kohta 4.4).

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

Eturauhassyöpä ja korkean asteen kasvaimet

Neljä vuotta kestäneessä lumelääkettä ja dutasteridia verranneessa tutkimuksessa, johon osallistui 8 231 iältään 50 - 75-vuotiasta miestä, joiden biopsianäytteet ennen tutkimuksen alkua olivat negatiiviset eturauhassyövän osalta ja joiden PSA-arvot lähtötasossa olivat välillä 2,5 - 10,0 ng/ml (50 - 60-vuotiaat) tai välillä 3 - 10,0 ng/ml (yli 60-vuotiaat) (ns. REDUCE-tutkimus), eturauhasen neulabiopsianäytteet, joiden perusteella voitiin arvioida Gleason-pisteet, olivat käytettävissä 6 706 tutkimushenkilön osalta. Tutkimuksen aikana 1 517 tutkimushenkilöllä todettiin eturauhassyöpä. Suurin osa biopsialla havaittavissa olevista syöivistä molemmissa hoitoryhmissä luokiteltiin matala-asteisiksi kasvaimiksi (Gleason-pisteet 5 - 6 ; 70 %).

Dutasteridiryhmässä Gleason-pisteiltään 8 - 10 olevia eturauhassyöpätapauksia ilmeni enemmän (n = 29, eli 0,9 %) kuin lumelääkeryhmässä (n = 19; eli 0,6 %) (p = 0,15). Vuosina 1 - 2 Gleason-pisteiltään 8 - 10 olevia eturauhassyöpätapauksia todettiin saman verran dutasteridiryhmässä (n = 17, eli 0,5 %) kuin lumelääkeryhmässä (n = 18, eli 0,5 %). Vuosina 3 - 4 Gleason-pisteiltään 8 - 10 olevia eturauhassyöpätapauksia sen sijaan todettiin enemmän dutasteridiryhmässä (n = 12, eli 0,5 %) kuin lumelääkeryhmässä (n = 1, eli < 0,1 %) (p = 0,0035). Yli neljä vuotta jatkuvan dutasteridihoidon tehosta eturauhassyöpäriskin omaavien potilaiden hoidossa ei ole olemassa tietoja. Dutasteridiryhmässä Gleason-pisteiltään 8 - 10 olevien syöpätapausten diagnoosien määrä säilyi johdonmukaisena (0,5 % molempina ajanjaksoina) koko tutkimusjakson ajan (vuodet 1 - 2 ja vuodet 3 - 4). Lumelääkeryhmässä Gleason-pisteiltään 8 - 10 olevien eturauhassyöpädiagnoosien määrä sen sijaan oli alhaisempi vuosina 3 - 4 kuin vuosina 1 - 2 (< 0,1 % vs. 0,5 %) (ks. kohta 4.4). Gleason-pisteiltään 7 - 10 olevien syöpätapausten esiintyvyyksissä ei ollut ryhmien välisiä eroja (p = 0,81).

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

Erään neljä vuotta kestäneen eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvu-tutkimuksen (CombAT-tutkimus) protokollassa ei ollut pakollisia biopsioita ja kaikki eturauhassyöpädiagnoosit perustuivat siten epäilyjen perusteella tehtyihin biopsioihin. Gleason-pisteiltään 8 - 10 olevien syöpätapausten määrät olivat 8 (0,5 %) dutasteridiryhmässä, 11 (0,7 %) tamsulosiiniryhmässä ja 5 (0,3 %) yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä.

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

Dutasteridin ja korkean asteen eturauhassyöpätapausten välinen suhde ei ole selvä.

Vaikutukset seksuaalitoimintoihin

Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa tutkittiin dutasteridi-tamsulosiini yhdistelmävalmisteen vaikutuksia seksuaalitoimintoihin seksuaalisesti aktiivisilla miehillä, joilla oli BPH (n = 243 dutasteridi-tamsulosiini yhdistelmä, n = 246 lumevalmiste). Miesten seksuaaliterveyskyselyn (Men's Sexual Health Questionnaire, MSHQ) pisteissä havaittiin yhdistelmäryhmässä tilastollisesti merkitsevästi (p < 0,001) suurempi vähenemä (paheneminen) 12 kuukauden aikana. Vähenemä liittyi lähinnä siemensyöksyn ja yleisen tyytyväisyyden osa-alueiden pahenemiseen, eikä niinkään erektion osa-alueisiin. Nämä vaikutukset eivät vaikuttaneet tutkimukseen osallistuneiden henkilöiden käsitykseen yhdistelmästä, jonka käyttäjät olivat tilastollisesti merkitsevästi tyytyväisempiä koko tutkimuksen keston ajan, verrattuna lumevalmisteseen (p < 0,05). Seksuaaliset haittavaikutukset tässä tutkimuksessa ilmenivät 12 kuukauden hoidon aikana ja noin puolet näistä ratkaistiin 6 kuukauden kuluessa hoidon jälkeen.

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Aika huippupitoisuuden saavuttamiseen seerumissa on noin 1 - 3 tuntia suun kautta otetun 0,5 mg:n dutasteridikerta-annoksen jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on noin 60 %. Ruokailu ei vaikuta hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Dutasteridilla on suuri jakaantumistilavuus (300 - 500 l) ja lääkeaine sitoutuu suuressa määrin plasman proteiineihin (> 99,5 %). Päivittäisen annostelun myötä dutasteridipitoisuus seerumissa saavuttaa kuukaudessa 65 %:in tason ja kolmessa kuukaudessa noin 90 %:in tason vakaan tilan pitoisuuteen nähden.

Vakaan tilan noin 40 ng/ml:n pitoisuus seerumissa saavutetaan kuusi kuukautta jatkuneen, kerran vuorokaudessa 0,5 mg:n annoksin toteutetun dutasteridihoidon jälkeen. Keskimäärin 11,5 % seerumissa olevasta dutasteridista jakaantuu siemennesteeseen.

Biotransformaatio

Dutasteridi läpikäy laajan metabolian *in vivo*. *In vitro* dutasteridi metaboloituu sytokromi P450 3A4:n ja 3A5:n vaikutuksesta kolmeksi monohydroksimetaboliitiksi ja yhdeksi dihydroksimetaboliitiksi.

Kun dutasteridia vakaassa tilassa otetaan suun kautta 0,5 mg:n vuorokausiannoksin, erittyy otetusta annoksesta 1,0 - 15,4 % (keskimäärin 5,4 %) muuttumattomana dutasteridina ulosteeseen. Loppuosa erittyy ulosteeseen neljänä päämetaboliittina suhteissa 39 %, 21 %, 7 % ja 7 % lääkeaineperäisen materiaalin kokonaismäärästä sekä kuutena vähemmän tärkeänä metaboliittina (alle 5 % kutakin näistä). Ihmisen virtsasta on havaittavissa vain erittäin pienet muuttumattomat dutasteridipitoisuudet (alle 0,1 % otetusta annoksesta).

Eliminaatio

Dutasteridin eliminaatio on annoksesta riippuvainen ja prosessi näyttäisi muodostuvan kahdesta rinnakkaisesta eliminaatioreitistä, joista toinen saturoituu kliinisesti merkitsevillä pitoisuustasoilla ja toinen on ei-saturoituva.

Kun dutasteridipitoisuudet seerumissa ovat alhaiset (alle 3 ng/ml), dutasteridi poistuu nopeasti elimistöstä sekä pitoisuudesta riippuvaa että pitoisuudesta riippumatonta reittiä pitkin. 5 mg tai tätä pienempien kerta-annosten yhteydessä on nähty nopeaa puhdistumaa ja lyhyttä, 3 - 9 vuorokauden puoliintumisaikaa.

Jatkuvan, 0,5 mg:n vuorokausiannoksen tapahtuvan annostelun myötä saavutettujen terapeuttisten pitoisuuksien yhteydessä kahdesta reitistä hitaampi, eli lineaarinen eliminaatioreitti on vallitseva ja puoliintumisaika noin 3 - 5 viikkoa.

Läkkäät

Dutasteridin yhden 5 mg:n kerta-annoksen jälkeistä farmakokinetiikkaa on selvitetty 36 terveellä, vapaaehtoisella, 24 - 87-vuotiaalla miehellä. Altistuminen dutasteridille ei eronnut merkittävästi eri ikäryhmien välillä, mutta lääkkeen puoliintumisaika oli lyhyempi alle kuin yli 50-vuotiailla miehillä. Puoliintumisajassa ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevää eroa, kun 50 - 69 -vuotiaiden lukuja verrattiin yli 70-vuotiaiden vastaaviin.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan mahdollista vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Tiedetään kuitenkin, että ihmisen virtsaan erittyy vakaassa tilassa alle 0,1 % 0,5 mg:n dutasteridiannoksesta, joten kliinisesti merkittävää dutasteridipitoisuuden nousua plasmassa ei ole odotettavissa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu (ks. kohta 4.3). Koska dutasteridi pääosin poistuu metabolian kautta, dutasteridipitoisuuden plasmassa oletetaan nousevan ja puoliintumisajan pitenevän näillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tähän mennessä suoritettujen yleistä toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Urosrotilla suoritetuissa lisääntymistoksisuuskokeissa on nähty eturauhasen ja rakkularauhasten painon pienenemistä, vähentynyttä eritystä lisäsukuelimistä sekä hedelmällisyyden heikentymistä (aiheutuu dutasteridin farmakologisesta vaikutuksesta). Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Kuten muidenkin 5-alfareduktaasin estäjien käytön yhteydessä rotilla ja kaneilla on todettu koirassikiöiden feminisaatiota, kun dutasteridia annettiin tiineyden aikana. Dutasteridia on todettu naarasrottien veressä sen jälkeen, kun ne ovat paritelleet dutasteridilla hoidettujen urosten kanssa. Kun dutasteridia annettiin tiineyden aikana kädellisille, koirassikiöiden feminisaatiota ei todettu sellaisilla veren altistustasoilla, jotka olivat huomattavasti suuremmat kuin se altistus, joka todennäköisesti voidaan saavuttaa ihmisen siemennesteen kautta. On epätodennäköistä, että poikasikiöön kohdistuisi vahingollisia vaikutuksia lääkettä käyttävän miehen siemennesteen kautta odottavan äidin vereen syntyvän dutasteridipitoisuuden myötä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Butyylihydroksitolueeni (E 321),
glyserolimonokaprylokapraatti.

Kapselin kuori:

Liivate (160 Bloom),
glyseroli (E 422),
titaanidioksidi (E 171),
keltainen rautaoksidi (E 172).

Muut apuaineet:

Keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit,
puhdistettu vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkymättömät PVC/PVdC-alumiiniläpipainopakkaukset, joissa 10, 28, 30, 50, 60, 90 tai 100 kapselia.

10 (läpipainolevyt, joissa 2 x 5 kapselia, 1 x 10 kapselia) / pahvikotelo
28 (läpipainolevyt, joissa 2 x 14 kapselia, 4 x 7 kapselia, 7 x 4 kapselia) / pahvikotelo
30 (läpipainolevyt, joissa 3 x 10 kapselia, 6 x 5 kapselia) / pahvikotelo
50 (läpipainolevyt, joissa 5 x 10 kapselia, 10 x 5 kapselia) / pahvikotelo
60 (läpipainolevyt, joissa 6 x 10 kapselia, 12 x 5 kapselia) / pahvikotelo
90 (läpipainolevyt, joissa 9 x 10 kapselia, 18 x 5 kapselia) / pahvikotelo
100 (läpipainolevyt, joissa 10 x 10 kapselia, 5 x 20 kapselia) / pahvikotelo.

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 kuitenkin vahingossa joutuu kosketuksiin vuotavien kapseleiden kanssa, on kosketuspinta välittömästi pestävä vedellä ja saippualla (ks. kohta 4.4).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

30228

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.2.2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.11.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.11.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dutasteride ratiopharm 0,5 mg mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 0,5 mg dutasterid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, mjuk

Avlånga, gula, ogenomskinliga och mjuka kapslar av storlek 6 och fyllda med en färglös eller lätt gulskiftande, oljig vätska eller mjuk massa. Kapslarna är inte försedda med någon märkning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av måttliga till svåra symtom vid benign prostatahyperplasi (BPH).

För reduktion av risken för akut urinretention och behov av kirurgiska ingrepp hos patienter med måttliga till svåra symtom vid BPH.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Vuxna (inklusive äldre patienter)

Den rekommenderade dosen Dutasteride ratiopharm är en kapsel (0,5 mg) peroralt en gång per dag. Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Administreringssätt

Försiktighetsåtgärder gällande hantering och dosering av detta läkemedel

Kapslarna ska sväljas hela och får inte tuggas eller öppnas, eftersom kontakt med kapselns innehåll kan orsaka slemhinneirritation i munhåla och svalg. Kapslarna kan tas oberoende av måltid.

Även om en förbättring kan noteras redan efter kort tid, kan det ta upp till 6 månader innan behandlingsvar uppnås.

4.3 Kontraindikationer

Dutasterid är kontraindicerat för:

- patienter med överkänslighet mot den aktiva substansen, övriga 5-alfa-reduktashämmare eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- kvinnor, barn och ungdomar (se avsnitt 4.6).
- patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Kombinationsbehandling ska förskrivas efter en noggrann risk-nytta bedömning på grund av den potentiellt ökade risken för biverkningar (inklusive hjärtsvikt) och efter övervägande av alternativa behandlingsval, inklusive monoterapi (se avsnitt 4.2).

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 dutasterid ska därför regelbundet utvärderas för prostatacancer (se avsnitt 5.1).

Prostata-specifikt antigen (PSA)

Koncentrationen av prostata-specifikt antigen (PSA) i serum är en viktig komponent i detektionen av prostatacancer. Dutasterid orsakar en minskning av PSAs medelvärde i serum med cirka 50 % efter 6 månaders behandling.

Patienter som får dutasterid ska få ett nytt utgångsvärde för PSA fastställt efter 6 månaders behandling med Dutasteride ratiopharm. Därefter rekommenderas regelbunden kontroll av PSA-värdet. Varje bekräftad ökning från lägsta PSA-värde medan patienten står på dutasterid kan signalera förekomst av prostatacancer, eller att patienten inte följt ordinationen gällande dutasterid. Sådana ökningsvärden ska därför noggrant utvärderas även om dessa värden fortfarande skulle ligga 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 de tidigare uppmätta PSA-värdena utnyttjas för jämförelse.

Behandlingen med dutasterid inverkar inte menligt på användningen av PSA som ett verktyg vid diagnosen av prostatacancer efter det att ett nytt utgångsvärde för PSA har fastställts (se avsnitt 5.1).

Serumnivåerna av totalt PSA återgår till sitt utgångsvärde inom 6 månader efter avslutandet av denna behandling. Förhållandet mellan fritt och totalt PSA förblir konstant även under pågående behandling med dutasterid. Om man väljer att använda den procentuella andelen fritt PSA för diagnosticering av prostatacancer tycks inte någon justering av värdet vara nödvändig för män som tar dutasterid.

Rektalpalpation liksom andra undersökningar för att utesluta prostatacancer måste utföras innan en behandling med dutasterid 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 alfa-blockerare, främst tamsulosin, än hos dem som inte tog kombinationen. Incidensen av hjärtsvikt i dessa studier var dock lägre i alla aktiva behandlingsgrupper jämfört med placebogrupper, och annan data tillgänglig för dutasterid eller alfablockerare stöder inte en slutsats om ökade kardiovaskulära risker (se avsnitt 5.1).

Bröstneoplasi

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

Läckande kapslar

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

Nedsatt leverfunktion

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Effekter av andra läkemedel på dutasterids farmakokinetik

Användning tillsammans med CYP3A4- och/eller P-glykoproteinhämmare

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

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

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

Effekter av dutasterid på andra läkemedels farmakokinetik

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Behandling med Dutasteride ratiopharm är kontraindicerat hos kvinnor.

Graviditet

Liksom andra 5-alfa-reduktashämmare hämmar dutasterid omvandlingen av testosteron till dihydrotestosteron och kan på så vis vid administrering 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 tagit dutasterid i doser om 0,5 mg dagligen. Det är inte känt om ett foster av manligt kön påverkas negativt om modern exponeras för sädesvätska från en patient som behandlats med dutasterid (risken är som störst under de första 16 graviditetsveckorna).

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

För närmare uppgifter om prekliniska data, se avsnitt 5.3.

Amning

Det är inte känt om dutasterid passerar över i bröstmjolk.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Dutasteridmonoterapi

Av de 2 167 patienter som fick dutasterid i placebokontrollerade tvååriga fas III prövningar, utvecklade cirka 19 % biverkningar under det första behandlingsåret. Majoriteten av biverkningarna var milda till måttliga och uppträdde i könsorganen. Ingen ändring i biverkningsprofilen var märkbar under ytterligare två år i öppna förlängningsstudier.

Följande tabell visar biverkningar rapporterade i kontrollerade kliniska studier och efter marknadsintroduktion av dutasterid. De noterade biverkningarna i kliniska studier är händelser där prövarna bedömt att dessa är relaterade till läkemedlet (med en incidens $\geq 1\%$) och som har rapporterats med en högre incidens i dutasteridgrupperna än i placebogrupperna under det första behandlingsåret. Biverkningar rapporterade vid klinisk användning efter marknadsintroduktion härrör sig från spontana rapporter och därför är den sanna incidensen av dessa reaktioner inte känd.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Biverkning	Förekomst i kliniska prövningar	
		Incidens under det första behandlingsåret (n = 2 167)	Incidens under det andra behandlingsåret (n = 1 744)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Impotens*	6,0 %	1,7 %
	Förändrad (minskad) libido*	3,7 %	0,6 %
	Ejakulationsstörningar*^	1,8 %	0,5 %
	Bröstkörtelbesvär [†]	1,3 %	1,3 %
Immunsystemet	Allergiska reaktioner inkluderande hudutslag, pruritus, urtikaria, lokalt ödem och angioödem	Estimerad incidens utifrån data efter marknadsintroduktion	
		Ingen känd frekvens	
Psykiska störningar	Depression	Ingen känd frekvens	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (i första hand glesare hårtillväxt eller håravfall på kroppen), hypertrikos	Mindre vanligt	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Testikelsmärta och -svullnad	Ingen känd frekvens	

* Dessa sexuella biverkningar är förknippade med dutasterid (både vid monoterapi och kombinationsterapi med tamsulosin). Biverkningarna kan kvarstå trots avslutad behandling. Betydelsen av dutasterid för biverkningarnas varaktighet är inte känd.

^ omfattar minskad spermavolym.

† Så som ömma eller förstörade bröst.

Dutasterid i kombination med alfa-blockeraren tamsulosin

I CombAT-studien jämfördes dutasterid 0,5 mg en gång dagligen (n = 1 623) och tamsulosin 0,4 mg (n = 1 611) en gång per dag som monoterapi och som kombinationen (n = 1 610). Resultaten av denna fyraåriga studie visar att incidensen av biverkningar, som prövarna bedömts vara läkemedelsrelaterade, under det första, andra, tredje och fjärde årets behandling var 22 %, 6 %, 4 % respektive 2 % för dutasterid/tamsulosin kombinationsbehandlingen; 15 %, 6 %, 3 % respektive 2 % för dutasterid vid monoterapi och 13 %, 5 %, 2 % respektive 2 % för tamsulosin vid monoterapi. Den högre incidensen av biverkningar i gruppen med kombinationsbehandling under det första behandlingsåret berodde på en högre incidens av biverkningar som rörde reproduktionsorganen, och särskilt då ejakulationsstörningar.

Följande biverkningar, bedömda av prövare som läkemedelsrelaterade, har rapporterats med en incidens på ≥ 1 % under första behandlingsåret i CombAT-studien. Incidensen av dessa händelser under de fyra behandlingsåren visas i följande tabell:

Organsystem	Biverkning	Incidens under behandlingsperioden			
		År 1	År 2	År 3	År 4
	Kombination ^a (n)	(n = 1 610)	(n = 1 428)	(n = 1 283)	(n = 1 200)
	Dutasterid	(n = 1 623)	(n = 1 464)	(n = 1 325)	(n = 1 200)
	Tamsulosin	(n = 1 611)	(n = 1 468)	(n = 1 281)	(n = 1 112)
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Yrsel</i>				
	Kombination ^a	1,4 %	0,1 %	< 0,1 %	0,2 %
	Dutasterid	0,7 %	0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %
	Tamsulosin	1,3 %	0,4 %	< 0,1 %	0 %
Hjärtat	<i>Hjärtsvikt (sammansatt term^b)</i>				
	Kombination ^a	0,2 %	0,4 %	0,2 %	0,2 %

	Dutasterid	< 0,1 %	0,1 %	< 0,1 %	0 %
	Tamsulosin	0,1 %	< 0,1 %	0,4 %	0,2 %
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<i>Impotens^c</i>				
	Kombination ^a	6,3 %	1,8 %	0,9 %	0,4 %
	Dutasterid	5,1 %	1,6 %	0,6 %	0,3 %
	Tamsulosin	3,3 %	1,0 %	0,6 %	1,1 %
	<i>Förändrad (minskad) libido^c</i>				
	Kombination ^a	5,3 %	0,8 %	0,2 %	0 %
	Dutasterid	3,8 %	1,0 %	0,2 %	0 %
	Tamsulosin	2,5 %	0,7 %	0,2 %	< 0,1 %
	<i>Ejakulationsstörningar^{c^}</i>				
	Kombination ^a	9,0 %	1,0 %	0,5 %	< 0,1 %
	Dutasterid	1,5 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Tamsulosin	2,7 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	<i>Bröstkörtelbesvär^d</i>				
	Kombination ^a	2,1 %	0,8 %	0,9 %	0,6 %
	Dutasterid	1,7 %	1,2 %	0,5 %	0,7 %
Tamsulosin	0,8 %	0,4 %	0,2 %	0 %	

^a = Kombinationsbehandling bestående av dutasterid 0,5 mg en gång dagligen plus tamsulosin 0,4 mg en gång dagligen.

^b = Hjärtsvikt, sammansatt term som omfattar kongestiv hjärtsvikt, hjärtsvikt, vänsterkammarsvikt, akut hjärtsvikt, kardiogen chock, akut vänsterkammarsvikt, akut högerkammarsvikt, ventrikulärsvikt, kardiopulmonal svikt och kongestiv kardiomyopati.

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

[^] Inklusive minskad spermavolym.

^d = Inklusive bröstförstoring och/eller ömhet i bröstet.

Övrig information

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 prostataavolym eller studierelaterade faktorer har inte fastställts.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

I studier med dutasterid på friska frivilliga försökspersoner 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 symtomatisk och stödjande behandling ges vid misstänkt överdosering enligt behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Testosteron-5-alfa-reduktashämmare, ATC-kod: G04CB02

Verkningsmekanism

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

Dutasterid som monoterapi

Effekter på dihydrotestosteron/testosteron

Effekten av dagliga doser av dutasterid på minskningen av dihydrotestosteronhalten är dosberoende och observeras inom 1 - 2 veckor (85 % respektive 90 % reduktion efter 1 respektive 2 veckor).

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

Effekt på prostatavolym

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

Klinisk effekt och säkerhet

Dutasterid i dosen 0,5 mg/dag har utvärderats mot placebo hos 4 325 manliga patienter med måttliga eller svåra symtom orsakade av benign prostatahyperplasi. Patienternas prostatavolym var ≥ 30 ml och PSA-värdet hos dem låg inom intervallet 1,5–10 ng/ml i de tre 2-åriga dubbelblinda, placebokontrollerade, multinationella multicenterstudier som utförts. Studierna fortsatte sedan med öppna förlängningar upp till 4 år, i vilka alla kvarstående patienter fick dutasterid i samma dosering på 0,5 mg. 37 % av patienterna som initialt randomiserats till placebo och 40 % av dem som randomiserats till dutasterid stannade kvar i studien under hela fyraårsperioden. Majoriteten (71 %) av de 2 340 patienterna i de öppna förlängningsstudierna fullföljde de ytterligare två åren med öppen behandling.

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

AUA-SI, som består av sju frågor om BPH-relaterade symtom, kan ge maximalt 35 poäng. Vid baseline var genomsnittet 17 poäng. Efter sex månaders, ett och två års behandling hade placebogrupper i genomsnitt förbättrats med 2,5; 2,5 respektive 2,3 poäng medan dutasteridgruppen förbättrats med 3,2; 3,8 respektive 4,5

poäng. Skillnaderna mellan grupperna var statistiskt signifikanta. Den förbättring 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)

Det maximala urinflödet (Q_{max}) vid baseline var i genomsnitt ca 10 ml/s (normalt Q_{max} är ≥ 15 ml/s). Efter ett och två års behandling hade flödet i placebogrupperna förbättrats med 0,8 respektive 0,9 ml/s och i dutasteridgruppen med 1,7 respektive 2,0 ml/s. Skillnaden mellan grupperna var statistiskt signifikant från månad 1 ända till månad 24. Den ökning av maximalt urinflöde som sågs under de första två åren med dubbelblind behandling bibehölls under ytterligare två år i de öppna förlängningsstudierna.

Akut urinretention och kirurgiska ingrepp

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

Incidensen av behov av BPH-relaterad kirurgi efter två år var 4,1 % i placebogrupperna och 2,2 % i dutasteridgrupperna (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, men 5-alfa-reduktashämmare kan dock minska håravfall och inducera hårväxt hos individer med manligt håravfall (s.k. androgen alopeci).

Sköldkörtelfunktion

Sköldkörtelfunktionen utvärderades i en ettårig studie med friska män. De fria tyroxinnivåerna var stabila under dutasteridbehandlingen, men TSH-nivåerna var något förhöjda (med 0,4 MCIU/ml) vid slutet av ettårsbehandlingen jämfört mot placebo. Trots att TSH-nivåerna förändrades bibehölls median-TSH intervallet (1,4–1,9 MCIU/ml) inom normala gränser (0,5 - 5,6 MCIU/ml). Den fria tyroxinnivån behölls stabil, inom intervallet för normal variation och likartad för placebo och dutasterid. Ändringarna i TSH betraktades inte som kliniskt signifikanta. Ingen av de kliniska studierna har uppvisat bevis på att dutasterid skulle ha någon negativ effekt på sköldkörtelfunktionen.

Bröstkörtelneoplas

I de kliniska prövningar som pågick under 2 år och som gav 3 374 patientår av exponering för dutasterid och i de öppna, tvååriga förlängningsstudierna under läkemedlets registreringsprocess, rapporterades två fall av manlig bröstcancer bland dutasteridbehandlade patienter och ett fall hos en patient som fick placebo. I de kliniska prövningarna CombAT och REDUCE som pågick i 4 år och som gav 17 489 patientår av exponering för dutasterid och 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 ≥ 1-års användning före bröstcancerdiagnosen jämfört med < 1-års användning: 0,70: 95 % CI 0,34, 1,45). I den andra studien var den beräknade oddskvoten för bröstcancer associerad med användning av 5-alfa-reduktashämmare jämfört med utan användning 1,08: 95 % CI 0,62, 1,87).

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

Effekter på manlig fertilitet

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

Dutasterid i kombination med alfa-blockeraren tamsulosin

Behandling med dutasterid i doser på 0,5 mg/dag (n = 1 623), tamsulosin i doser på 0,4 mg/dag (n = 1 611) och kombinationen dutasterid 0,5 mg plus tamsulosin 0,4 mg (n = 1610) utvärderades i en multinationell, randomiserad, dubbelblind multicenterstudie med parallella grupper hos manliga patienter med måttliga till svåra symtom orsakade av benign prostatahyperplasi och en prostatavolym på ≥ 30 ml samt ett PSA-värde inom intervallet 1,5 - 10 ng/ml (CombAT-studien). Ungefär 53 % av patienterna hade tidigare exponerats för behandling med 5-alfareduktashämmare eller alfa-blockerare. Det primära effektmåttet under de första två behandlingsåren var ändringar i IPSS (International Prostate Symptom Score). IPSS är ett frågeformulär med 8 frågor baserat på AUA-SI med ytterligare tillägg i form av en fråga om livskvalitet. Det sekundära effektmåttet vid 2 år inkluderade maximal urinflödehastighet (Q_{max}) och prostatavolym.

Med kombinationsbehandlingen uppnåddes signifikant IPSS-fördel från månad 3 jämfört mot enbart dutasterid, och från månad 9 jämfört mot enbart tamsulosin. För Q_{max} uppnåddes signifikant fördel med kombinationen från månad 6 jämfört mot både dutasterid- och tamsulosinmonoterapi.

Det primära effektmåttet vid 4 års behandling var tiden till första tillfälle av akut urinretention eller behov av BPH-relaterad kirurgi. Efter 4 år med kombinationsbehandlingen uppnåddes statistisk signifikant riskreduktion både för akut urinretention och BPH-relaterad kirurgi (65,8 % riskreduktion, $p < 0,001$ [95 % CI 54,7 % till 74,1 %]) jämfört med tamsulosin i monoterapi. Incidensen av akut urinretention 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 akut urinretention eller BPH-relaterad kirurgi med 19,6 % ($p = 0,18$ [95 % CI -10,9 % till 41,7 %]). Incidensen av akut urinretention eller BPH-relaterad kirurgi vid år 4 var 4,2 % för kombinationsbehandlingen och 5,2 % för dutasteridmonoterapi.

De sekundära effektmåtten efter 4 års behandling inkluderade tid till klinisk progression (definierat som en sammansättning av: IPSS-försämring ≥ 4 poäng, BPH-relaterade händelser av akut urinretention, inkontinens, urinvägsinfektion och njurinsufficiens), ändringar i IPSS (International Prostate Symptom Score), det maximala urinflödet (Q_{max}) och prostatavolym. Resultat efter 4 års behandling visas i följande tabell:

Variabel	Tidpunkt	Kombinationsterapi	Dutasterid	Tamsulosin
Akut urinretention eller behov av 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 (poäng)	[Baslinjen]	[16,6]	[16,4]	[16,4]

	Månad 48 (förändring från baslinjen)	-6,3	-5,3 ^b	-3,8 ^a
Q _{max} (ml/s)	[Baslinjen] Månad 48 (förändring från baslinjen)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a
Prostatavolym (ml)	[Baslinjen] Månad 48 (procentuell förändring från baslinjen)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
Prostatans övergångszons volym (ml) [#]	[Baslinjen] Månad 48 (procentuell förändring från baslinjen)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
BPH impact index (BII) (enheter)	[Baslinjen] Månad 48 (förändring från baslinjen)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a
IPSS fråga 8 (BPH-relaterat hälsotillstånd) (enheter)	[Baslinjen] Månad 48 (förändring från baslinjen)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

Baslinjevärdena är medelvärden och ändringarna från baslinjen är standardiserade medeländringar.

* Klinisk progression definierades som en sammansättning av: IPSS-försämring ≥ 4 poäng, BPH-relaterade fall av akut urinretention, inkontinens, urinvägsinfektion och njurinsufficiens.

Mättes vid utvalda provningsställen (13 % av de randomiserade patienterna tillhörde denna grupp)

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

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

Kardiovaskulära biverkningar

I en studie gällande benign prostatahyperplasi som pågick i 4 år, och där 4 844 män som fick dutasterid i kombination med tamsulosin (CombAT-studien), var incidensen av den sammansatta termen hjärtsvikt i kombinationsgruppen (14/1 610; 0,9 %) högre än i vardera monoterapigruppen: dutasterid (4/1 623; 0,2 %) och tamsulosin (10/1 611; 0,6 %).

I en annan studie som pågick i 4 år där 8 231 män i åldern 50 - 75 år med tidigare negativ biopsi för prostatacancer samt ett utgångsvärde för PSA på mellan 2,5 ng/ml och 10,0 ng/ml för män mellan 50 och 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 (15/2 727, 0,6 %) (se avsnitt 4.4).

I en metaanalys av 12 randomiserade, jämförande eller placebokontrollerade, kliniska studier (n=18 802) som utvärderade riskerna för utveckling av kardiovaskulära biverkningar vid användning av 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 och 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. Under studien diagnostiserades 1 517 försöksdeltagare med prostatacancer. Majoriteten av de prostatacancerfall 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 med Gleason score 8 - 10 högre jämfört med gruppen som fick placebo (n = 19, 0,6 %) (p = 0,15). Under år 1 - 2, var antalet patienter med cancer med Gleason score 8 - 10 liknande i dutasteridgruppen (n = 17, 0,5 %) och i placebogruppen (n = 18, 0,5 %). Under år 3 - 4 diagnostiserades fler fall av prostatacancer med Gleason score 8 - 10 i dutasteridgruppen (n = 12, 0,5 %) jämfört med placebogruppen (n = 1, < 0,1 %) (p = 0,0035). Det finns inga tillgängliga data om effekten av dutasterid hos män med risk för prostatacancer efter mer än 4 års behandling. Antalet patienter som diagnostiserades med prostatacancer med Gleason score 8 - 10 bibehölls konsekvent under hela studieperioden (år 1 - 2 samt år 3 - 4) i dutasteridgruppen (0,5 % under bägge tidsperioderna). I placebogruppen var däremot andelen patienter som diagnostiserades med prostatacancer med Gleason score 8 - 10 lägre under år 3–4 än under år 1–2 (< 0,1 % mot respektive 0,5 %) (se avsnitt 4.4). Det fanns ingen skillnad i incidensen av cancer med Gleason score 7–10 (p = 0,81).

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

I en 4 årig studie gällande benign prostatahyperplasi (CombAT) där inga obligatoriska biopsier fanns förbestämda i studieprotokollet, och alla diagnoser av prostatacancer på så vis byggde på föranledda biopsier, var frekvensen av cancer med Gleason score 8–10 8 stycken (0,5 %) i dutasteridgruppen, 11 stycken i tamsulosingruppen (0,7 %) och 5 stycken (0,3 %) i gruppen som fick 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, 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 försämrings inom domänerna ejakulationsförmåga och övergripande tillfredsställelse, inte i erektionsdomänerna. Dessa effekter påverkade inte studiedeltagarnas uppfattning om kombinationsbehandlingen, som bedömdes ge statistiskt signifikant större tillfredsställelse under hela studien jämfört med placebo (p<0,05). I denna studie uppkom de sexuella biverkningarna under de 12 behandlingsmånaderna och cirka hälften av dem hade försvunnit 6 månader efter avslutad behandling.

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

Dutasterid har en stor distributionsvolym (300 till 500 l) och är högradigt bundet till plasmaproteiner (> 99,5 %). Vid daglig dosering uppnås efter 1 månad 65 % och efter 3 månader ca 90 % av dutasterids serumkoncentration vid steady state.

Steady state-serumkoncentrationer (C_{ss}) på cirka 40 ng/ml uppnås efter 6 månaders behandling med 0,5 mg en gång per dag. Dutasterids fördelning från serum till sädesvätska uppgick i genomsnitt till 11,5 %.

Metabolism

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

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

Eliminering

Dutasterids elimination är dosberoende och processen förefaller utgöras av två parallella eliminationsvägar; varav den ena mätts vid kliniskt relevanta koncentrationer och den andra 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 som uppnåtts efter fortlöpande, upprepade doser på 0,5 mg/dag, dominerar den långsammare, linjära eliminationsvägen och halveringstiden uppgår till ca 3–5 veckor.

Äldre patienter

Dutasterids farmakokinetik utvärderades hos 36 friska manliga individer mellan 24 och 87 år efter administrering av en engångsdos dutasterid på 5 mg. Inga signifikanta åldersberoende skillnader i exponering för läkemedlet sågs, men halveringstiden var kortare hos män under 50 år. Ingen statistiskt signifikant skillnad i halveringstiden konstaterades dock mellan åldersgruppen 50–69 år och åldersgruppen över 70 år.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hittills utförda gängse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I reproduktionstoxikologiska studier på hanrättor har en minskad vikt av prostata och sädesblåsor, minskad sekretion från accessoriska könskörtlar och försämrad fertilitet (orsakat av dutasterids farmakologiska effekt) konstaterats. 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 dräktighet. Dutasterid har återfunnits i blod från honrättor efter parning med dutasteridbehandlade hanar. När dutasterid administrerades till primater under dräktighetsperioden, sågs ingen feminisering av foster av hankön vid en exponeringsnivå i blodet som i betydande grad översteg de nivåer som troligen kan uppnås via exponering för dutasterid i human sädesvätska. Det är osannolikt att foster av hankön skulle komma att utsättas för skadliga effekter via överföring av dutasterid från sädesvätskan hos en man som behandlas med läkemedlet till den väntande moderns blodcirkulation.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll:

Butylhydroxitoluen (E 321),
glycerolmonokaprylokaprat

Kapselskal:

Gelatin (160 Bloom),
glycerol (E 422),
titandioxid (E 171),
gul järnoxid (E 172).

Övriga hjälpämnen:

Medellånkedjiga triglycerider,
renat vatten.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinliga blisterförpackningar av PVC/PVdC/aluminium med 10, 28, 30, 50, 60, 90 eller 100 kapslar.

10 (blisterskivor med 2 x 5 kapslar, 1 x 10 kapslar) / pappkartong
28 (blisterskivor med 2 x 14 kapslar, 4 x 7 kapslar, 7 x 4 kapslar) / pappkartong
30 (blisterskivor med 3 x 10 kapslar, 6 x 5 kapslar) / pappkartong
50 (blisterskivor med 5 x 10 kapslar, 10 x 5 kapslar) / pappkartong

60 (blisterskivor med 6 x 10 kapslar, 12 x 5 kapslar) / pappkartong
90 (blisterskivor med 9 x 10 kapslar, 18 x 5 kapslar) / pappkartong
100 (blisterskivor med 10 x 10 kapslar, 5 x 20 kapslar) / pappkartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Dutasterid absorberas genom huden och därför måste kontakt med läckande kapslar undvikas. Om ändå kontakt av misstag 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

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30228

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1.2.2013

Datum för den senaste förnyelsen: 7.11.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.11.2021