

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dutasteride/Tamsulosin Orion 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 113 mg propyleeniglykolia (E1520).

Kapseli voi sisältää soijalesitiinijäämiä (E322).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli).

Noin 24 mm x 8 mm kokoisia, pitkänomaisia kovia kapseleita, joissa on ruskea runko-osa ja beige kansiosa, jossa mustalla painovärillä merkintä C001.

Jokainen kova kapseli sisältää tamsulosiinihydrokloridi-depotpellejettä ja yhden pehmeän dutasteridi-liivatekapselin.

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

Suosittelut Dutasteride/Tamsulosin Orion -annos on yksi kapseli (0,5 mg/0,4 mg) kerran vuorokaudessa.

Hoidon yksinkertaistamiseksi Dutasteride/Tamsulosin Orion -valmisteella voidaan tarvittaessa korvata meneillään oleva dutasteridin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmähoito.

Jos dutasteridia tai tamsulosiinihydrokloridia käytetään yksinään, voidaan harkita siirtymistä suoraan Dutasteride/Tamsulosin Orion -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/Tamsulosin Orion -valmistetta 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/Tamsulosin Orion -valmistetta 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 lumevalmisteeseen (n = 19, 0,6 %). Dutasteridin ja 8–10 Gleason-pisteen eturauhassyöpien välinen yhteys ei ole selvä, joten Dutasteride/Tamsulosin Orion -valmistetta käyttävien miesten eturauhassyövän riskiä on arvioitava säännöllisesti (ks. kohta 5.1).

Prostataspesifinen antigeeni (PSA)

Prostataspesifisen antigeenin (PSA) pitoisuus seerumissa on tärkeä osatekijä eturauhassyövän toteamisessa. Dutasteride/Tamsulosin Orion laskee seerumin keskimääräistä PSA-pitoisuutta noin 50 % kuuden kuukauden hoidon jälkeen.

Dutasteride/Tamsulosin Orion -valmistetta saavien potilaiden seerumin PSA-pitoisuudet on määritettävä uudelleen kuuden kuukauden Dutasteride/Tamsulosin Orion -hoidon jälkeen. Tämän jälkeen on suositeltavaa seurata PSA-arvoja säännöllisesti. Dutasteride/Tamsulosin Orion -hoidon aikana matalimmasta PSA-arvosta vahvistetusti 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/Tamsulosin Orion -valmistetta käyttävän potilaan PSA-arvojen tulkinnassa on vertailuarvoina käytettävä aikaisempia PSA-arvoja.

Dutasteride/Tamsulosin Orion -hoito ei häiritse PSA:n käyttökelpoisuutta eturauhassyövän diagnostiikassa sen jälkeen, kun uusi lähtötaso on määritetty.

PSA:n kokonaispitoisuudet seerumissa palautuvat lähtötasolle 6 kuukauden kuluessa hoidon lopettamisesta. Vapaan ja kokonais-PSA:n suhde pysyy vakiona myös Dutasteride/Tamsulosin Orion -hoidon aikana. Jos lääkäri päättää käyttää vapaan PSA:n prosentuaalista osuutta apuna eturauhassyövän toteamiseen, sen arvoa ei tarvitse korjata Dutasteride/Tamsulosin Orion -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/Tamsulosin Orion -hoidon aloittamista ja määräajoin sen jälkeen.

Kardiovaskulaariset haittatahtumat

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 vaikuttavalla aineella hoidetuissa ryhmissä verrattuna lumeryhmään, ja muut saatavilla olevat tiedot dutasteridista tai alfa₁-adrenoreseptoriantagonisteista eivät tue päätelmää lisäntyneistä 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/Tamsulosin Orion -hoitoa aloittavia potilaita on neuvottava istuutumaan tai asettumaan makuulle heti, jos he havaitsevat merkkejä ortostaattisesta hypotensiosta (huimaus, heikotus), ja odottamaan, kunnes oireet häviävät.

Jotta asentohypotension kehittymisen mahdollisuus voidaan minimoida, potilaan tulisi olla hemodynaamisesti tasapainossa saadessaan alfa₁-adrenoreseptoriantagonistihoidoa ennen

PDE5-estäjähoidon aloittamista. Symptomaattinen: Alfasalpaajien, mukaan lukien tamsulosiini, ja PDE5-estäjien (esim. sildenafili, tadalafili, 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/Tamsulosin Orion -hoidon aloittamista ei suositella, jos potilas on menossa kaihileikkaukseen.

Leikkaavan silmälääkärin ja leikkaustyöryhmän on varmistettava ennen kaihileikkausta, käyttäkö leikkaukseen tuleva potilas tai onko hän aiemmin käyttänyt Dutasteride/Tamsulosin Orion -valmistetta, 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

Tamsulosiinihydrokloridin 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 tamsulosiinihydrokloridia ei suositella voimakasta CYP3A4:n estäjää käyttäville potilaille 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 käyttäville potilaille tai potilaille, joiden tiedetään olevan hitaita CYP2D6-metabolojia.

Maksan vajaatoiminta

Dutasteride/Tamsulosin Orion -valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksasairaus. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Dutasteride/Tamsulosin Orion -valmistetta potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Apuaineet

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

Tämä lääkevalmiste sisältää 113 mg propyleeniglykolia per kapseli.

Valmiste saattaa sisältää soijalesitiinijäämiä (E322). Potilaiden, joilla on maapähkinä- tai soja-allergia, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Dutasteride/Tamsulosin Orion -valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Seuraavat tiedot perustuvat erillisistä aineosista saatuihin tietoihin.

Dutasteridi

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

Muiden lääkeaineiden vaikutus dutasteridin farmakokinetiikkaan

Dutasteridi eliminoiduu 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 estäjiä 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 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 samanaikaisessa hoidossa uuden vakaan tilan saavuttaminen voi kestää yli 6 kuukautta.

Kun 12 g kolestyramiinia annettiin yksi 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 farmakodynaamisesta yhteisvaikutuksesta.

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 yhtäaikaa simetidiinin kanssa.

Vakuuttavaa lääke-lääkeyhteisvaikutustutkimusta 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 yhtäaikaa joko atenololin, enalapriilin, nifedipiinin tai teofylliinin kanssa. Samanaikaisesti annettu furosemiidi 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, klormadinonin, amitriptyliinin, diklofenaakin, glibenklamidin eikä simvastatiinin vaikutuksesta. Tamsulosiini ei myöskään muuta diatsepaamin, propranololin, trikloorimetiatsidin eikä klormadinonin vapaata fraktiota.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Dutasteride/Tamsulosin Orion -valmistetta ei saa antaa naisille. Dutasteride/Tamsulosin Orion -valmisteen 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 ihmisen rintamaitoon.

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 Dutasteride/Tamsulosin Orion -valmisteen vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaille on kuitenkin kerrottava, että Dutasteride/Tamsulosin Orion -valmistetta käytettäessä saattaa esiintyä ortostaattiseen hypotensioon liittyviä oireita, kuten huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Tässä esitetyt tiedot perustuvat 4-vuotisanalyysiin dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmähoidosta CombAT-tutkimuksessa (Combination of Avodart and Tamsulosin), jossa dutasteridia 0,5 mg ja tamsulosiinia 0,4 mg annettiin kerran vuorokaudessa 4 vuoden ajan joko yhdistelmähoitona tai yksinään. Dutasteride/Tamsulosin Orion -valmisteen biologinen samantarvoisuus samanaikaisesti käytettävien dutasteridin ja tamsulosiinin kanssa on osoitettu (ks. kohta 5.2).

Myös tietoa erillisten aineosien (dutasteridin ja tamsulosiinin) haittapahtumaprofiileista esitetään. On huomioitava, että kaikkia yksittäisten ainesosien yhteydessä raportoituja haittapahtumia ei ole raportoitu dutasteridi-tamsulosiinkapseleiden yhteydessä. Nämä on kuitenkin ilmoitettu valmisteyhteenvedossa tiedoksi lääkkeen määräjälle.

Tiedot nelivuotisesta CombAT-tutkimuksesta ovat osoittaneet, että tutkijoiden raportoimien lääkkeeseen liittyvien haittapahtumien ilmaantuvuus 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 haittapahtumien ilmaantuvuus yhdistelmähoitoryhmässä ensimmäisen hoitovuoden aikana johtui tässä ryhmässä todetusta korkeammasta sukupuolielimiin kohdistuneiden haittojen, erityisesti ejakulaatiohäiriöiden, ilmaantuvuudesta.

Alla olevassa taulukossa esitetään ne ilmoitetut haittapahtumat, jotka tutkijoiden mielestä liittyivät lääkkeeseen 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. Haittapahtumat saattavat yleistyä, kun käytetään yhdistelmähoitoa.

Kliinisissä tutkimuksissa havaittujen haittavaikutusten yleisyys:

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$). 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

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Dutasteridi + tamsulosiini ^a	Dutasteridi	Tamsulosiini ^c
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 kudος	Angioedeema	-	-	Harvinainen
	Stevens-Johnsonin syndrooma	-	-	Hyvin harvinainen
	Urtikaria	-	-	Melko harvinainen
	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^d}	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 haittatapahtumien 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 suurenemisen.

³ Nämä seksuaaliset haittatapahtumat 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 dutasteridilla 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

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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon 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

4.9 Yliannostus

Dutasteride/Tamsulosin Orion -valmisteen 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 tukihoidoa 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 kardiovaskulaarista tukihoidoa. Verenpaine ja sydämen syketiheys voidaan normalisoida asettamalla potilas makuulle. Ellei tämä auta, voidaan antaa plasmatilavuuden lisääjiä ja tarvittaessa vasopressoreita. Munuaisten toimintaa seurataan, ja annetaan yleistä tukihoidoa. 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 aktiivihiihtä ja osmoottista laksatiivia, kuten natriumsulfaattia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsaelinten sairauksien lääkkeet, Adrenergisia alfareseptoreita salpaavat lääkkeet, ATC-koodi: G04CA52

Dutasteridi-tamsulosiini on kahden lääkeaineen yhdistelmävalmiste: dutasteridi on kaksoisvaikutteinen 5α -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 5α -reduktaasin tyypin 1 että tyypin 2 isoentsyymejä, jotka aiheuttavat testosteronin muuttumisen dihydrotestosteroniksi (DHT). DHT on tärkein eturauhasen kasvusta ja eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun 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 = 1 623), tamsulosiinia 0,4 mg/vrk (n = 1 611) tai yhdistelmähoitoa dutasteridi 0,5 mg plus tamsulosiini 0,4 mg (n = 1 610) arvioitiin miespotilailla, joilla oli kohtalaisia tai vaikeita BPH-oireita, prostatan tilavuus ≥ 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-adrenoreseptoriantagonistihoito. 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 dutasteridilla ja 0,9 ml/s tamsulosiinilla. BII-arvot (BPH Impact index) paranivat (korjattu keskiarvo) lähtötasoon verrattuna -2,1 yksikköä yhdistelmähoidolla, -1,7 yksikköä dutasteridilla ja -1,5 yksikköä tamsulosiinilla. Virtsan virtaama ja BII-arvot paranivat yhdistelmähoidolla tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin kummallakaan lääkkeellä yksinään.

Eturauhasen kokonaistilavuus ja muuntumisalueen tilavuus olivat pienentyneet yhdistelmähoidolla 2 hoitovuoden kuluttua tilastollisesti merkitsevästi pelkkään tamsulosiinihoitoon verrattuna.

Neljännän hoitovuoden kohdalla ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn ensimmäisen leikkauksen ajankohta. Neljän hoitovuoden jälkeen yhdistelmähoito vähensi tilastollisesti merkitsevästi akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen riskiä (riski pieneni 65,8 %, $p < 0,001$ [95 % CI 54,7 % - 74,1 %]) verrattuna tamsulosiinimonoterapiaan. Akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen ilmaantuvuus neljäänten 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 ilmaantuvuus neljäänten 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 virtsanvirtaus (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 hoitojaksolta.

Parame tri	Ajankohta	Yhdistelmä- hoito	Dutaste ridi	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 (prosentuaalinen muutos lähtötasosta)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
Prostatan muuntumisalueen tilavuus (ml)#	[Lähtötaso] 48 kk (prosentuaalinen 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 4 325 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 2 340 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 ml/s ja kahden vuoden kuluttua 0,9 ml/s ja dutasteridiryhmässä 1,7 ml/s 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 saada aikaan 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 mU/l) lumeryhmään verrattuna vuoden kestäneen hoidon päättyessä. Vaikka TSH-pitoisuudet vaihtelivat, TSH:n mediaaniarvojen vaihteluväli (1,4–1,9 mU/l) pysyi normaaliaalueella (0,5–5/6 mU/l), ja vapaan tyroksiinin pitoisuus oli vakaa ja normaaliaalueella 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 3 374 potilasvuotta, dutasteridihoidoa 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 17 489 potilasvuotta ja dutasteridi + tamsulosiini -yhdistelmäaltistuksen kesto oli yhteensä 5 027 potilasvuotta, rintasyöpää ei raportoitu missään hoitoryhmissä.

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 positiivista yhteyttä miesten rintasyöpään (ennen rintasyöpädiagnoosia tapahtuneen yhden vuoden ja alle yhden vuoden käytön välinen suhteellinen riski: 0,70; 95 %:n luottamusväli 0,34–1,45). Toisessa tutkimuksessa rintasyövän arvioitu ristitulosuhde (odds ratio) 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 haittatapahtumat:

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

Erillisessä neljä vuotta kestäneessä 8 231 50–75-vuotiasta miestä käsittäneessä tutkimuksessa (miehille oli tehty edeltävästi eturauhasen biopsia, jonka tulos oli negatiivinen, ja PSA:n lähtöarvot olivat 2,5–10 ng/ml 50–60-vuotiailla miehillä ja 3–10,0 ng/ml yli 60-vuotiailla miehillä) (REDUCE-tutkimus) sydämen vajaatoiminnan (yhdistetty termi) ilmaantuvuus oli suurempi dutasteridia 0,5 mg kerran päivässä käyttäneillä tutkittavilla (30/4 105, 0,7 %) verrattuna lumevalmistetta käyttäneisiin tutkittaviin (16/4 126, 0,4 %). Tämän tutkimuksen *post-hoc*-analyysi osoitti sydämen vajaatoiminnan (yhdistetty termi) suurempaa ilmaantuvuutta tutkittavilla, jotka käyttivät dutasteridia yhdessä alfa₁-adrenoreseptoriantagonistin kanssa (12/1 152, 1,0 %) verrattuna dutasteridia ilman alfa₁-adrenoreseptoriantagonistia käyttäneisiin tutkittaviin (18/2 953, 0,6 %), lumevalmistetta yhdessä alfa₁-adrenoreseptoriantagonistin kanssa käyttäneisiin (1/1 399, < 0,1 %) ja lumevalmistetta ilman alfa₁-adrenoreseptoriantagonistia käyttäneisiin (15/2 727, 0,6 %).

Kahdentoista satunnaistetun lumevalmiste- tai verrokkivalmistekontrolloidun kliinisen tutkimuksen meta-analyysi (n = 18 802) arvioi kardiovaskulaaristen haittatapahtumien riskiä dutasteridia käyttäessä (verrattuna kontrolleihin). Analyysi ei osoittanut johdonmukaista, tilastollisesti merkitsevää 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 8 231 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) 6 706 tutkittavalta oli (ensisijaisesti tutkimussuunnitelman määräämän) eturauhasen neulabiopsian tulos käytettävissä analyysiin Gleason-pisteiden määrittämiseksi. 1 517 tutkittavalla diagnosoitiin eturauhassyöpä tutkimuksen aikana. Suurin osa biopsialla todetuista syövistä 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 %) dutasteridiryhmissä, ($n = 11$, 0,7 %) tamsulosiiniryhmässä ja ($n = 5$, 0,3 %) yhdistelmähoitoryhmässä.

Neljä eri epidemiologista, väestöpohjaista tutkimusta (joista kahdessa oli yhteensä 174 895 osallistujaa, yhdessä 13 892 osallistujaa ja yhdessä 38 058 osallistujaa) osoittivat, että 5-alfareduktaasin estäjien käytöllä ei ole yhteyttä suurentuneeseen korkean asteen eturauhassyövän, eturauhassyövän tai kokonaiskuolleisuuden 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, $n = 246$ lumevalmiste). Miesten seksuaaliterveyskyselyn (Men's Sexual Health Questionnaire, MSHQ) pisteissä havaittiin yhdistelmäryhmässä tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,001$) suurempi vähenemä (paheneminen) 12 kuukauden kohdalla. 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 arvioitiin tilastollisesti tyytyväisemmiksi koko 12 kuukauden ajan, verrattuna lumevalmisteeseen ($p < 0,05$). Seksuaaliset haittatapahtumat tässä tutkimuksessa ilmenivät 12 kuukauden hoidon aikana ja noin puolet näistä hävisi 6 kuukauden kuluessa hoidon jälkeen.

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

Seksuaalitoimintoihin liittyvien haittatapahtumien ilmaantuvuus 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 sileää lihaskudosta, mikä lievittää ahtaumaa ja vähentää tyhjennysoireita. Se lievittää myös kerääntymisoireita, joissa virtsarakon epästabiiliteetilla on merkittävä osa. Kerääntymis- ja tyhjennysoireisiin kohdistuvat vaikutukset säilyvät pitkäaikaishoidon aikana. Leikkaushoidon tai katetroinnin tarve lykkääntyy merkitsevästi.

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 erillisten dutasteridi- ja tamsulosiinikapseleiden yhdistelmän kanssa.

Biologista samanarvoisuutta arvioivassa tutkimuksessa lääkkeet annettiin kerta-annoksina sekä tyhjiin mahaan että aterian jälkeen. Kun dutasteridi-tamsulosiini annettiin aterian yhteydessä, tamsulosiinosan huippupitoisuus (C_{max}) oli 30 % pienempi kuin tyhjiin 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 biologinen hyötyosuus on noin 60 %. Ruoka ei vaikuta dutasteridin biologiseen 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/Tamsulosin Orion 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. päivään mennessä, huippupitoisuuden keskiarvo on potilailla noin kaksi kolmasosaa suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen. Tämä havainto on tehty iäkkäillä potilailla, mutta se pätee odotettavasti 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 %) annetusta annoksesta erittyy muuttumattomana dutasteridina ulosteeseen. Loppuosa erittyy ulosteeseen neljänä päämetaboliittina, joiden osuudet lääkeaineperäisestä materiaalista ovat 39 %, 21 %, 7 % ja 7 %, ja kuutena muuna metaboliittina (kunkin osuus alle 5 %). Vain hyvin pieniä määriä muuttumatonta dutasteridia (alle 0,1 % annoksesta) on mitattavissa ihmisen virtsasta.

Tamsulosiini

Ihmiselimestössä ei tapahdu enantiomeerien biokonversiota tamsulosiinihydrokloridin R(-)-isomeerista S(+)-isomeeriksi. Tamsulosiinihydrokloridi metaboloituu laajasti 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 tamsulosiinaltistusta (ks. kohdat 4.4. ja 4.5). Tamsulosiinihydrokloridin metaboliitit konjugoituvat laajasti glukuronidiksi tai sulfaatiksi ennen erittymistään munuaisten kautta.

Eliminaatio

Dutasteridi

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

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 säädellysti vapauttavien tamsulosiinkapseleiden farmakokinetiikka on riippuvaista imeytymisnopeudesta, aterian jälkeen annetun tamsulosiinin näennäinen 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 merkitsevästi.

Tamsulosiini

Tamsulosiinihydrokloridin kokonaisaltistuksen (AUC) ja puoliintumisajan vertailu eri tutkimusten välillä osoittaa, että tamsulosiinihydrokloridin jakautuminen ja eliminoituminen voi olla vanhemmilla miehillä jonkin verran hitaampaa kuin nuorilla terveillä miehillä. Maksapuhdistuma 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 tutkittavalla, joilla oli lievä–keskivaikkea ($30 \leq CL_{cr} < 70$ ml/min/1,73 m²) tai keskivaikkea–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 muutos, joka johtui muuttuneesta sitoutumisesta AAG:hen, sitoutumattoman (aktiivisen) tamsulosiinihydrokloridin pitoisuus ja maksapuhdistuma 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 toimintahäiriö (Child-Pugh-luokat A ja B), ja 8 tutkittavalla, joilla oli normaali maksan toiminta. Vaikka plasman tamsulosiinihydrokloridin kokonaispitoisuudessa havaittiin muutos, joka johtui muuttuneesta sitoutumisesta AAG:hen, sitoutumattoman (aktiivisen) tamsulosiinihydrokloridin pitoisuus ei muutu merkittävästi ja sitoutumattoman tamsulosiinihydrokloridin maksapuhdistuma muuttuu vain vähän (32 %). Tämän perusteella tamsulosiinihydrokloridin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on kohtalainen maksan toimintahäiriö. Tamsulosiinihydrokloridia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dutasteride/Tamsulosin Orion -valmisteella ei ole tehty prekliinisiä tutkimuksia. Dutasteridia ja tamsulosiinihydrokloridia on tutkittu erikseen laajasti 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

Tämänhetkisisissä yleistä toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevissa tutkimuksissa ei osoitettu erityistä vaaraa ihmisille.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa urosrotilla on todettu eturauhasen ja rakkularauhasen painon laskua, lisäsukupuolirauhasen 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 genotoksisuutta koskevissa tutkimuksissa ei osoitettu erityistä vaaraa ihmisille tamsulosiinin farmakologisiin ominaisuuksiin liittyviä vaaroja lukuun ottamatta.

Rotilla ja hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa tamsulosiinihydrokloridi lisäsi maitorauhasen proliferatiivisten muutosten ilmaantuvuutta naarailla. Näitä löydöksiä, jotka välittyvät todennäköisesti hyperprolaktinemiaa kautta ja esiintyivät vain suurilla annoksilla käytettäessä, ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kovan kapselin kuori:

Musta rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Liivate

Pehmeä dutasteridikapseli:

Propyleeniglykolimonokaprylaatti, tyyppi II

Butyylihydroksitolueeni (E321)

Pehmeän kapselin kuori:

Liivate

Glyseroli (E422)

Titaanidioksidi (E171)

Tamsulosiinipelletit:

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), 30-prosenttinen dispersio (natriumlauryylisulfaatti ja polysorbaatti 80)

Selluloosa, mikrokiteinen

Dibutyylisebakaatti

Polysorbaatti 80

Piidioksidi, kolloidinen, hydratoitu

Kalsiumstearaatti

Musta painoväri:

Shellakka

Musta rautaoksidi (E172)

Propyleeniglykoli (E1520)

Väkevä ammoniakki

Kaliumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

HDPE-purkki, jossa on polypropyleenikorkki ja siinä kuivatusainetta (piidioksidigeeliä).

Yksi purkki sisältää 7, 30 tai 90 kovaa kapselia.

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

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

36021

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.4.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.4.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dutasteride/Tamsulosin Orion 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

En kapsel innehåller 113 mg propylenglykol (E1520).

Kapseln kan innehålla rester av sojalecitin (E322).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård (kapsel).

Ungefär 24 mm x 8 mm, avlånga, hårda kapslar med brun kropp och beige lock med märkningen C001 i svart.

Varje hård kapsel innehåller tamsulosinhydroklorid-depotpellets och en mjuk dutasterid-gelatinkapsel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttliga och svåra symtom av benign prostatahyperplasi (BPH).

Reduktion av risken för akut urinretention och kirurgiska ingrepp hos patienter med måttliga eller svåra symtom av benign prostatahyperplasi.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna (inklusive äldre) patienter

Den rekommenderade dosen av Dutasteride/Tamsulosin Orion är en kapsel (0,5 mg/0,4 mg) en gång per dygn.

För simplificering av behandling kan Dutasteride/Tamsulosin Orion användas för att ersätta pågående kombinationsbehandling med dutasterid och tamsulosinhydroklorid.

Om dutasterid eller tamsulosinhydroklorid används enskilt kan det övervägas att övergå direkt till behandling med Dutasteride/Tamsulosin Orion, om det är kliniskt ändamålsenligt.

Njursvikt

Effekten av njursvikt på farmakokinetiken av dutasterid-tamsulosin har inte undersökts. Njursvikt kräver sannolikt ingen dosjustering (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Leversvikt

Effekten av leversvikt på farmakokinetiken av dutasterid-tamsulosin har inte undersökts och därmed ska försiktighet iaktas vid behandling av patienter med lindrig eller måttlig leversvikt (se avsnitt 4.4 och 5.2). Dutasteride/Tamsulosin Orion får inte användas i behandling av patienter med svår leversvikt (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Dutasterid-tamsulosin är kontraindicerat i behandling av barn (under 18-åringar) (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

Peroralt.

Patienter ska rådgas att svälja kapslarna hela, cirka 30 minuter efter samma måltid varje dag. Kapslarna får inte tuggas eller öppnas. Kontakt med innehållet i dutasteridkapseln som finns inuti den hårda kapseln kan irritera slemhinnan i mun och svalg.

4.3 Kontraindikationer

Dutasteride/Tamsulosin Orion får inte ges till:

- kvinnor, barn eller ungdomar (se avsnitt 4.6)
- patienter som är överkänsliga mot dutasterid, andra 5-alfareduktashämmare, tamsulosin (inklusive tamsulosininducerat angioödem), soja, jordnötter eller mot något annat hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- patienter med känd ortostatisk hypotension
- patienter med svår leversvikt.

4.4 Varningar och försiktighet

Innan kombinationsbehandlingen förskrivs ska en noggrann risk-nyttautvärdering göras på grund av en potentiellt ökad risk för biverkningar (inklusive hjärtsvikt) och alternativa behandlingsalternativ övervägas, inklusive monoterapier.

Prostatacancer och höggradiga tumörer

REDUCE-studien var en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind multicenterstudie som pågick i 4 år. Den undersökte effekten av den dagliga 0,5 mg dosen av dutasterid på patienter med hög risk för prostatacancer (inklusive män i åldern 50–75 år med PSA-nivåer på 2,5–10 ng/ml och en negativ prostatabiopsi 6 månader innan deltagande i studien). Studieresultaten påvisade en högre incidens av prostatacancer med Gleason-score 8–10 hos män behandlade med dutasterid (n = 29, 0,9 %) jämfört med dem som fick placebopreparat (n = 19, 0,6 %). Kopplingen mellan dutasterid och prostatacancer med Gleason-score 8–10 är inte klarlagt och därmed ska risken för prostatacancer regelbundet utvärderas hos män som behandlas med Dutasteride/Tamsulosin Orion (se avsnitt 5.1).

Prostata-specifikt antigen (PSA)

Serumkoncentrationen av prostata-specifikt antigen (PSA) är en viktig komponent i detektionen av prostatacancer. Dutasteride/Tamsulosin Orion reducerar serumets genomsnittliga PSA-halt med cirka 50 % efter 6 månaders behandling.

Patienter som får Dutasteride/Tamsulosin Orion ska få ett nytt utgångsvärde för serumets PSA fastställt efter 6 månaders behandling med Dutasteride/Tamsulosin Orion. Det är rekommenderat att övervaka PSA-värdena regelbundet därefter. Varje bekräftad ökning från det lägsta PSA-värdet under behandling med Dutasteride/Tamsulosin Orion kan signalera förekomst av prostatacancer eller dålig ordinationsföljksamhet av behandlingen, och de ska evalueras grundligt även om PSA-värdena fortfarande är inom normalintervallet för män som inte använder 5-alfareduktashämmare (se avsnitt 5.1). Vid tolkning av PSA-värden för en patient, som behandlas med Dutasteride/Tamsulosin Orion, ska de jämföras med tidigare PSA-värden.

Behandling med Dutasteride/Tamsulosin Orion stör inte bruket av PSA vid diagnostiken av prostatacancer efter att ett nytt utgångsvärde fastställts.

Totalhalterna av PSA i serum återgår till utgångsvärdena inom 6 månader efter avslutad behandling. Förhållandet mellan fritt och totalt PSA förblir konstant även under behandlingen med Dutasteride/Tamsulosin Orion. Om läkaren bestämmer sig för att använda den procentuella andelen av fritt PSA som ett hjälpmedel för diagnosticering av prostatacancer, behöver dess värde inte korrigeras hos män som behandlas med Dutasteride/Tamsulosin Orion.

Rektalpalpation av prostatan liksom andra undersökningar för att utesluta prostatacancer och andra tillstånd som kan orsaka liknande symtom som benign prostatahyperplasi ska utföras på patienter innan behandling med Dutasteride/Tamsulosin Orion påbörjas och regelbundet därefter.

Kardiovaskulära biverkningar

I två kliniska studier, som pågick i 4 år, var incidensen av hjärtsvikt (hjärtsvikt är en kombinerad term av rapporterade händelser och omfattar huvudsakligen hjärtsvikt och kongestiv hjärtsvikt) marginellt högre hos de undersökta, som fick en kombination av dutasterid och en alfa₁-adrenoreceptorantagonist, främst tamsulosin, jämfört med dem som inte fick denna kombination. Incidensen av hjärtsvikt i dessa studier var dock lägre i alla grupper som behandlats med det aktiva ämnet jämfört med placebogrupperna, och andra tillgängliga data om dutasterid eller alfa₁-adrenoreceptorantagonister stöder inte denna slutsats om ökade kardiovaskulära risker (se avsnitt 5.1).

Bröstneoplasi

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

Njursvikt

Behandling av patienter med svår njursvikt (kreatininclearance under 10 ml/min) ska övervägas noga eftersom preparatet inte har undersökts i denna patientgrupp.

Hypotension

Ortostatisk: Liksom andra alfa₁-adrenoreceptorantagonister kan tamsulosin orsaka en blodtryckssänkning, vilket i sällsynta fall kan leda till svimning. Patienter som inleder behandling med Dutasteride/Tamsulosin Orion ska rådgas till att sätta sig eller lägga sig ner vid första tecken på ortostatisk hypotension (yrsel, svaghet) och vänta tills symtomen försvunnit.

För att minimera risken för uppkomst av postural hypotension bör patienten vara hemodynamiskt stabil i behandlingen med alfa₁-adrenoreceptorantagonist innan en behandling med PDE5-hämmare inleds. Symtomatisk: Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av alfablockerare, inklusive tamsulosin, och PDE5-hämmare (t.ex. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Både alfa₁-adrenoreceptorantagonister och PDE5-hämmare är vasodilatatorer som kan sänka blodtrycket.

Samtidig användning av läkemedel tillhörande dessa grupper, kan orsaka symtomatisk hypotension (se avsnitt 4.5).

Intraoperativ Floppy Iris Syndrome

IFIS-syndrom (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-syndromet kan öka risken för ögonkomplikationer under och efter operationen. Därför rekommenderas inte inledande av Dutasteride/Tamsulosin Orion-behandlingen, om patienten har en inplanerad kataraktoperation.

Den opererande ögonläkaren och operationsteamet ska innan kataraktoperationen försäkra sig om patienten använder eller tidigare använt Dutasteride/Tamsulosin Orion och adekvata försiktighetsåtgärder under operationen för möjligt IFIS-syndrom ska säkerställas.

Utsättning av tamsulosinbehandling 1–2 veckor före kataraktkirurgi har ansetts vara till hjälp, men fördelen med utsättning av behandlingen och hur lång tid före operationen behandlingen ska sättas ut är inte ännu i nuläget klargjort.

Läckande kapslar

Dutasterid absorberas via huden och därför ska kvinnor, barn och ungdomar undvika kontakt med läckande kapslar (se avsnitt 4.6). Om kontakt mellan läckande kapsel och hud har skett, ska kontaktområdet omedelbart tvättas med vatten och tvål.

CYP3A4- och CYP2D6-hämmare

Samtidig administrering av tamsulosinhydroklorid med potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol) eller, i mindre utsträckning, potenta CYP2D6-hämmare (t.ex. paroxetin), kan öka exponeringen för tamsulosin (se avsnitt 4.5). Därför rekommenderas inte tamsulosinhydroklorid för patienter som behandlas med en potent CYP3A4-hämmare och försiktighet ska iaktas med patienter som behandlas med en måttlig CYP3A4-hämmare, en potent eller måttlig CYP2D6-hämmare, en kombination av CYP3A4- och CYP2D6-hämmare eller med patienter som är kända långsamma metaboliserare av CYP2D6.

Leversvikt

Dutasteride/Tamsulosin Orion har inte undersökts hos patienter med leversjukdom. Försiktighet ska iaktas vid administrering av Dutasteride/Tamsulosin Orion till patienter med lindrig eller måttlig leversvikt (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Hjälpämnen

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

Detta läkemedel innehåller 113 mg propylenglykol per kapsel.

Produkten kan innehålla rester av sojalecitin (E322). Patienter som är allergiska mot jordnötter eller soja ska inte använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Dutasteride/Tamsulosin Orion. Följande uppgifter baserar sig på den tillgängliga informationen för de enskilda komponenterna.

Dutasterid

För information om minskningen av PSA-halten i serum under behandling med dutasterid och information gällande detektion av prostatacancer, se avsnitt 4.4.

Effekter av andra läkemedel på dutasterids farmakokinetik

Dutasterid elimineras huvudsakligen genom metabolisering. *In vitro*-studier visar att CYP3A4 och CYP3A5 katalyserar denna metabolism. Inga egentliga interaktionsstudier har utförts med potenta CYP3A4-hämmare. I en farmakokinetisk populationsstudie var dock serumkoncentrationen av dutasterid i genomsnitt 1,6–1,8 gånger högre hos en liten patientgrupp som fick samtidig behandling med verapamil eller diltiazem (måttliga CYP3A4-hämmare och P-glykoproteinhämmare) än hos andra patienter.

Långvarig samtidig användning av dutasterid och potenta hämmare av CYP3A4-enzymet (t.ex. oralt administrerat ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol, ketokonazol) kan öka serumkoncentrationen av dutasterid. Ytterligare hämning av 5-alfareduktas är inte troligt som följd av ökad exponering för dutasterid. En reduktion av doseringsfrekvensen av dutasterid kan dock övervägas om biverkningar uppkommer. Det ska observeras att vid hämning av enzymets funktion kan den långa halveringstiden ytterligare förlängas och det kan ta mer än 6 månader innan nytt steady state uppnås vid samtidig behandling.

Vid administrering av 12 g kolestyramin en timme efter en 5 mg engångsdos av dutasterid påverkades inte dutasterids farmakokinetik.

Effekter av dutasterid på andra läkemedels farmakokinetik

I en mindre studie (n = 24) på två veckor på friska män hade dutasterid (0,5 mg/dygn) ingen effekt på farmakokinetiken av tamsulosin eller terazosin. Det observerades inte heller några indikationer på farmakodynamiska interaktioner i denna studie.

Dutasterid har ingen effekt på farmakokinetiken av warfarin eller digoxin. Detta indikerar att dutasterid inte hämmar/inducerar funktionen av CYP2C9 eller transportproteinet P-glykoprotein. *In vitro*-interaktionsstudier indikerar att dutasterid inte hämmar funktionen av enzymerna CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP3A4.

Tamsulosin

Samtidig administrering av tamsulosinhydroklorid med blodtryckssänkande läkemedel kan förstärka den hypotensiva effekten. Dessa inkluderar även anestetika, PDE5-hämmare och andra alfa₁-adrenoreceptorantagonister. Dutasterid-tamsulosin ska inte ges i samband med andra alfa₁-adrenoreceptorantagonister.

Samtidig administrering av tamsulosinhydroklorid och ketokonazol (potent CYP3A4-hämmare) ökade tamsulosinhydrokloridets C_{max}-värde till 2,2-faldigt och AUC-värdet till 2,8-faldigt.

Samtidig administrering av tamsulosinhydroklorid och paroxetin (potent CYP2D6-hämmare) ökade tamsulosinhydrokloridets C_{max}-värde till 1,3-faldigt och AUC-värdet till 1,6-faldigt. Vid samtidig administrering av en stark CYP3A4-hämmare förväntas en liknande exponeringsökning hos långsamma CYP2D6-omsättare jämfört med snabba omsättare. Effekterna av samtidig administrering av både CYP3A4- och CYP2D6-hämmare tillsammans med tamsulosin har inte kliniskt utvärderats, men en signifikant ökning av exponeringen för tamsulosin är möjlig (se avsnitt 4.4).

Då tamsulosinhydroklorid (0,4 mg) administrerades tillsammans med cimetidin (400 mg var sjätte timme i sex dagar), minskade tamsulosinhydrokloridets clearance (26 %) och AUC ökade (44 %). Försiktighet ska iakttas om dutasterid-tamsulosin administreras samtidigt med cimetidin.

En definitiv studie av läkemedelsinteraktioner mellan tamsulosinhydroklorid och warfarin har inte

utförts. Resultat från begränsade *in vitro*- och *in vivo*-studier är motstridiga. Diklofenak och warfarin kan dock öka elimineringshastigheten av tamsulosin. Försiktighet ska iakttas om warfarin ges samtidigt med tamsulosinhydroklorid.

Inga interaktioner observerades då tamsulosinhydroklorid administrerades samtidigt med antingen atenolol, enalapril, nifedipin eller teofyllin. Samtidigt administrerad furosemid minskar tamsulosinets plasmakoncentration, men eftersom halterna håller sig inom normala värden är ingen dosjustering nödvändig.

In vitro förändrades inte den obundna fraktionen av tamsulosin i human plasma av effekten av diazepam, propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptylin, diklofenak, glibenklamid eller simvastatin. Tamsulosin förändrar inte heller den obundna fraktionen av diazepam, propranolol, triklormetiazid eller klormadinon.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Dutasteride/Tamsulosin Orion får inte ges till kvinnor. Inga studier om effekterna av Dutasteride/Tamsulosin Orion på graviditet, amning eller fertilitet har gjorts. Följande uppgifter baserar sig på den tillgängliga informationen från studier med de enskilda komponenterna (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Liksom andra 5-alfareduktashämmare hämmar dutasterid testosteronets omvandling 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 undersökta som fått dutasterid. Det är inte känt om ett foster av manligt kön påverkas negativt om modern exponeras för sädesvätska från en man som behandlas med dutasterid (risken är som störst under de första 16 graviditetsveckorna).

Liksom vid användning av andra 5-alfareduktashämmare bör patienten undvika att exponera sin partner för sädesvätska genom att använda kondom, om partnern är eller kan tänkas vara gravid.

Vid administrering av tamsulosinhydroklorid till dräktiga honråttor och -kaniner observerades inga tecken på fosterskador.

För information om prekliniska data, se avsnitt 5.3.

Amning

Det är inte känt om dutasterid eller tamsulosin utsöndras i människans bröstmjolk.

Fertilitet

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

Tamsulosinhydrokloridets effekt på spermieantal eller -funktion har inte utvärderats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier avseende effekterna av Dutasteride/Tamsulosin Orion på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Patienterna ska däremot informeras om eventuella symtom relaterade till ortostatisk hypotension, såsom svindel, som kan förekomma vid användning av Dutasteride/Tamsulosin Orion.

4.8 Biverkningar

Den presenterade informationen baserar sig på en 4 års analys av kombinationsbehandlingen med dutasterid och tamsulosin i CombAT-studien (Combination of Avodart and Tamsulosin) där administreringen var 0,5 mg dutasterid och 0,4 mg tamsulosin en gång per dygn i 4 år, antingen som kombinationsbehandling eller som monoterapi. Bioekvivalensen av Dutasteride/Tamsulosin Orion vid samtidig administration av dutasterid och tamsulosin är påvisad (se avsnitt 5.2).

Information om de enskilda komponenternas (dutasterid och tamsulosin) biverkningsprofil presenteras också. Det ska observeras att alla rapporterade biverkningar för de enskilda komponenterna inte har rapporterats i samband med dutasterid-tamsulosinkapslarna. Dessa är dock inkluderade i produktresumén som information till förskrivaren av medicinen.

Data från den 4-åriga CombAT-studien har påvisat att incidensen av läkemedelsrelaterade biverkningar, rapporterade av provare, under första, andra, tredje och fjärde behandlingsåret var 22 %, 6 %, 4 % och 2 % med kombinationsbehandlingen dutasterid + tamsulosin, 15 %, 6 %, 3 % och 2 % med dutasteridmonoterapi samt 13 %, 5 %, 2 % och 2 % med tamsulosinmonoterapi. Den högre incidensen av biverkningar i gruppen med kombinationsbehandling under första behandlingsåret berodde på en observerad högre incidens av rubbningar i reproduktionsorgan, särskilt ejakulationsstörningar, i denna grupp.

I tabellen nedan visas de rapporterade biverkningar som enligt proverna var läkemedelsrelaterade och hade en incidens på större än eller lika med 1 % under det första året i CombAT-studien, i kliniska studier av BPH-monoterapi och i REDUCE-studien.

Dessutom är biverkningarna för tamsulosin nedan baserade på offentlig tillgänglig information. Biverkningsfrekvensen kan öka när kombinationsbehandling används.

Frekvensen 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 organsystem presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Biverkning	Dutasterid + tamsulosin ^a	Dutasterid	Tamsulosin ^c
Centrala och perifera nervsystemet	Svimning	-	-	Sällsynta
	Svindel	Vanliga	-	Vanliga
	Huvudvärk	-	-	Mindre vanliga
Hjärtat	Hjärtsvikt (sammansatt term ¹)	Mindre vanliga	Mindre vanliga ^d	-
	Hjärtklappning	-	-	Mindre vanliga
Blodkärl	Ortostatisk hypotension	-	-	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Rinit	-	-	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Förstoppning	-	-	Mindre vanliga

Organsystem	Biverkning	Dutasterid + tamsulosin ^a	Dutasterid	Tamsulosin ^c
	Diarré	-	-	Mindre vanliga
	Illamående	-	-	Mindre vanliga
	Kräkningar	-	-	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Angioödem	-	-	Sällsynta
	Stevens-Johnson syndrom	-	-	Mycket sällsynta
	Urtikaria	-	-	Mindre vanliga
	Utslag	-	-	Mindre vanliga
	Klåda	-	-	Mindre vanliga
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Priapism	-	-	Mycket sällsynta
	Impotens ³	Vanliga	Vanliga ^b	-
	Förändrad (minskad) libido ³	Vanliga	Vanliga ^b	-
	Ejakulationsstörningar ^{3^}	Vanliga	Vanliga ^b	Vanliga
	Bröstkörtelbesvär ²	Vanliga	Vanliga ^b	-
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsställe	Asteni	-	-	Mindre vanliga

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

^b dutasterid: från kliniska BPH-monoterapistudier.

^c tamsulosin: från EU Core Safety Profile-dokumentet för tamsulosin.

^d från REDUCE-studien (se avsnitt 5.1).

¹ Den sammansatta termen av hjärtsvikt bestod av kongestiv hjärtsvikt, hjärtsvikt, vänsterkammarsvikt, akut hjärtsvikt, kardiogen chock, akut vänsterkammarsvikt, högerkammarsvikt, akut högerkammarsvikt, ventrikulärsvikt, kardiopulmonalsvikt, kongestiv kardiomyopati.

² Inklusivt ömhet i bröstet och bröstförstoring.

³ Dessa sexuella biverkningar är förknippade med dutasteridbehandling (både monoterapi och kombinationsbehandling med tamsulosin). Dessa biverkningar kan fortsätta efter avslutad behandling. Dutasterids inverkan på fortsättning av biverkningarna är inte känd.

[^] Inklusivt minskad volym av sädesvätska.

Andra data

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 dutasterids volymminskande effekt på prostatan eller studierelaterade faktorer är inte bekräftat.

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

Erfarenhet efter marknadsintroduktion

Världsomfattande erfarenheter efter marknadsintroduktion baserar sig på spontana biverkningsrapporter och därmed är den verkliga incidensen inte känd.

Dutasterid

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Allergiska reaktioner, även utslag, klåda, urtikaria, lokal svullnad och angioödem.

Psykiska störningar

Ingen känd frekvens: Depression.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Alopecia (primärt minskning av kroppsbe håring), hypertrikos.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Ingen känd frekvens: Testikelsmäta och testikelsvullnad.

Tamsulosin

I uppföljning efter marknadsintroduktion har rapporter om IFIS-syndrom (Intraoperative Floppy Iris Syndrome), en variant av liten pupill-syndrom under kataraktoperation associerats med användning av alfa₁-adrenoreceptorantagonister, inklusive tamsulosin (se avsnitt 4.4).

Dessutom har det rapporterats förmaksflimmer, arytmier, takykardi, dyspné, epistaxis, dimsyn, nedsatt syn, *erythema multiforme*, exfoliativ dermatit, ejakulationsstörningar, retrograd ejakulation, avsaknad av ejakulation och muntorrhet i samband med tamsulosinbehandling. Frekvensen för dessa fall och tamsulosinets roll i orsakssambandet 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

Information om överdosering av Dutasteride/Tamsulosin Orion saknas. Följande uppgifter baserar sig på den tillgängliga informationen om de enskilda komponenterna.

Dutasterid

I studier på frivilliga har en daglig dos på högst 40 mg/dygn (80-faldig dos jämfört med den terapeutiska dosen) administrerats i 7 dagar utan signifikanta säkerhetsproblem. I kliniska studier har dygnsdoser på 5 mg administrerats till undersökta i 6 månader utan ytterligare biverkningar än de som sågs vid terapeutiska doser på 0,5 mg. Ingen specifik antidot mot dutasterid finns och därmed ska

symtomatisk och stödjande behandling ges vid behov vid misstänkt överdosering.

Tamsulosin

I ett rapporterat akut överdoseringsfall har dosen varit 5 mg tamsulosinhydroklorid. Patienten diagnosticerades med akut hypotension (systoliskt blodtryck på 70 mmHg), kräkningar och diarré och efter vätskebehandling kunde patienten utskrivas samma dag. Vid akut hypotension orsakad av överdosering ges kardiiovaskulär stödjebehandling. Blodtrycket och hjärtfrekvensen kan normaliseras genom att lägga patienten i liggande ställning. Om detta inte hjälper kan volymersättningsmedel ges och vid behov vasopressorer. Njurfunktionen ska övervakas och allmän stödjebehandling ges. Dialys är troligen inte till någon nytta eftersom tamsulosinet binder kraftigt till plasmaproteinerna.

Absorptionen kan förebyggas genom att t.ex. inducera kräkning. Om medicinmängden är stor kan en ventrikelsköljning göras och aktivt kol och osmotiskt laxermedel, såsom natriumsulfat, ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Dutasterid-tamsulosin är ett kombinationspreparat med två läkemedel: dutasterid är en dubbel 5 α -reduktashämmare (5ARI) och tamsulosinhydroklorid är en hämmare av adrenerga α_{1a} - och α_{1d} -receptorer. Dessa läkemedel har kompletterande verkningsmekanismer i förhållande till varandra, som snabbt lindrar symtom, förbättrar urinflödet, minskar risken för akut urinretention och minskar behovet av operativ behandling för benign prostatahyperplasi.

Dutasterid hämmar både typ 1 och typ 2 isoenzymerna av 5 α -reduktas, vilka orsakar omvandlingen av testosteron till dihydrotestosteron (DHT). DHT är den viktigaste androgenen som ansvarar för prostatatillväxt och utvecklingen av benign prostatahyperplasi. Tamsulosin blockerar de adrenerga receptorerna α_{1a} och α_{1d} i stromacellerna i den glatta muskulaturen i prostatan och blåshalsen. Cirka 75 % av prostatans α_1 -receptorer tillhör subtypen α_{1a} .

Dutasterid i kombination med tamsulosin

Följande uppgifter baserar sig på den tillgängliga informationen om samtidig administrering av dutasterid och tamsulosin.

Dutasterid 0,5 mg/dygn (n = 1 623), tamsulosin 0,4 mg/dygn (n = 1 611) eller kombinationsbehandling dutasterid 0,5 mg plus tamsulosin 0,4 mg (n = 1 610) utvärderades hos manliga patienter med måttliga eller svåra BPH-symtom, med en prostatavolym på ≥ 30 ml och ett PSA-värde inom intervallet 1,5–10 ng/ml i en 4 årig multicenter-, multinationell, randomiserad, dubbelblind parallellgruppsstudie. Cirka 53 % av patienterna hade tidigare behandlats med 5-alfareduktashämmare eller alfa₁-adrenoreceptorantagonister. Det primära effektmåttet under de två första behandlingsåren var förändring i IPSS (International Prostate Symptom Score). IPSS är en 8-delad utvärderingsskala på symtom som baserar sig på AUA-SI-kartläggningen (American Urological Association – Symptom Index) med en ytterligare fråga om livskvalitet.

De sekundära effektmåtten vid två år av behandling var maximalt urinflöde (Q_{max}) och prostatavolym. Kombinationsbehandlingen uppnådde signifikans för IPSS från månad 3 jämfört med dutasterid och från månad 9 jämfört med tamsulosin. Kombinationsbehandlingen uppnådde signifikans för Q_{max} från månad 6 jämfört med dutasterid och tamsulosin.

Kombinationsbehandlingen med dutasterid och tamsulosin lindrar symtom mer effektivt än de enskilda komponenterna var för sig. Efter två års kombinationsbehandling uppnåddes en statistiskt signifikant förbättring av symtompoängen (-6,2 enheter, justerat genomsnitt) från utgångsläget.

Urinflödet förbättrades (justerat genomsnitt) från utgångsnivån med 2,4 ml/s med kombinationsbehandling, 1,9 ml/s med dutasterid och 0,9 ml/s med tamsulosin. BII-värdena (BPH Impact index) förbättrades (justerat genomsnitt) från utgångsnivån med -2,1 enheter med kombinationsbehandling, -1,7 enheter med dutasterid och -1,5 enheter med tamsulosin. Urinflödet och BII-värdena förbättrades statistiskt signifikant mer med kombinationsbehandling jämfört med de enskilda komponenternas monoterapi.

Minskningen av den totala prostatavolymen och övergångszonvolymen efter 2 års behandling var statistiskt signifikant för kombinationsbehandlingen jämfört med endast tamsulosinbehandling.

Det primära effektmåttet vid fjärde behandlingsåret var tidpunkten av första kirurgiska ingreppet gällande akut urinretention eller BPH. Efter 4 års behandling med kombinationsbehandlingen uppnåddes statistiskt signifikant riskreduktion av kirurgi relaterad till akut urinretention eller BPH (65,8 % riskreduktion, $p < 0,001$ [95 % KI 54,7 %–74,1 %]) jämfört med tamsulosinmonoterapi. Incidensen av kirurgi relaterad till akut urinretention eller BPH vid fjärde året var 4,2 % i kombinationsbehandlingsgruppen och 11,9 % för tamsulosingruppen ($p < 0,001$). Jämfört med dutasteridmonoterapi minskade kombinationsbehandlingen risken för kirurgi relaterad till akut urinretention eller BPH med 19,6 % ($p = 0,18$ [95 % KI -10,9 %–41,7 %]). Incidensen av kirurgi relaterad till akut urinretention eller BPH vid fjärde året var 5,2 % för dutasteridgruppen.

De sekundära effektmåtten efter 4 års behandling var tidpunkten på den kliniska progressionen, (definierat som en sammansättning av följande delar: IPSS-försämring med ≥ 4 poäng, akuta urinretentioner relaterade till BPH, inkontinens, urinvägsinfektion (UVI) och njursvikt), ändring i IPSS (International Prostate Symptom Score), det maximala urinflödet (Q_{max}) och prostatavolymen. IPSS är en 8-delad utvärderingsskala på symtom som baserar sig på AUA-SI-kartläggningen med en ytterligare fråga om livskvaliteten. I följande tabell presenteras resultaten från en 4-årig behandlingsperiod.

Parameter	Tidpunkt	Kombinationsbehandling	Dutasterid	Tamsulosin
Kirurgi relaterad till akut urinretention eller BPH (%)	Incidens vid månad 48	4,2	5,2	11,9 ^a
Klinisk progression* (%)	48 mån	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a
IPSS (enheter)	[Baslinjen] 48 mån (ändring från baslinjen)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^b	[16,4] -3,8 ^a
Q_{max} (ml/s)	[Baslinjen] 48 mån (ändring från baslinjen)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a
Prostatavolym (ml)	[Baslinjen] 48 mån (procentuell ändring från baslinjen)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
Prostata övergångszonvolym (ml)#	[Baslinjen] 48 mån (procentuell ändring från baslinjen)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
BPH impakt-index (BII), (enheter)	[Baslinjen] 48 mån (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] 48 mån (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 följande delar: IPSS-försämring med ≥ 4 poäng, akuta urinretentioner relaterade till BPH, inkontinens, UVI och njursvikt.

Mätt vid utvalda provningsställen (13 % av de randomiserade patienterna)

^a Kombinationsbehandlingen uppnådde signifikans ($p < 0,001$) vs. tamsulosin vid månad 48.

^b Kombinationsbehandlingen uppnådde signifikans ($p < 0,001$) vs. dutasterid vid månad 48.

Dutasterid

Dutasterid 0,5 mg/dygn jämfördes med placebo i tre primära effektstudier, som varade i 2 år. Dessa multinationella, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier omfattade 4 325 manliga patienter med måttliga eller svåra symtom på benign prostatahyperplasi och med en prostatavolymp på ≥ 30 ml och ett PSA-värde på 1,5–10 ng/ml. Studierna fortsattes sedan med en öppen förlängning till 4 år där alla kvarstående patienter administrerades dutasterid i samma dosering på 0,5 mg. Efter 4 år var 37 % av patienterna som initialt randomiserats till placebogruppen och 40 % av patienterna som randomiserats till dutasteridgruppen kvar i studien. Majoriteten (71 %) av de 2 340 patienter som deltagit i de öppna förlängningsstudierna var med under hela öppna skedet, som varade i 2 år.

De viktigaste kliniska effektmåten var AUA-SI-symtomindexet (American Urological Association Symptom Index), maximala urinflödet (Q_{max}), incidensen av akut urinretention och behovet av kirurgisk behandling relaterad till benign prostatahyperplasi.

AUA-SI är ett 7-delat frågeformulär som kartlägger symtom på benign prostatahyperplasi och kan ge maximalt 35 poäng. De genomsnittliga utgångspoängen var cirka 17. Efter sex månaders, ett års och två års behandling hade värdet i placebogruppen i genomsnitt förbättrats med 2,5, 2,5 respektive 2,3 poäng och motsvarande värden i dutasteridgruppen var 3,2, 3,8 respektive 4,5 poäng. Skillnaderna mellan grupperna var statistiskt signifikanta. Förbättringen i AUA-SI-poängvärdet som sågs under de två första åren av dubbelblindbehandlingen bibehölls under ytterligare 2 år i de öppna förlängningsstudierna.

Maximalt urinflöde (Q_{max}):

Det maximala flödet (Q_{max}) vid baslinjen var i genomsnitt cirka 10 ml/s (normalt $Q_{max} \geq 15$ ml/s) i dessa studier. Efter ett och två års behandling hade flödet i placebogruppen förbättrats med 0,8 ml/s respektive 0,9 ml/s samt 1,7 ml/s respektive 2,0 ml/s i dutasteridgruppen. Skillnaden mellan grupperna var statistiskt signifikant från månad 1 till månad 24. Ökningen av det maximala urinflödet som sågs under de första två åren med dubbelblindbehandling bibehölls under ytterligare 2 år i de öppna förlängningsstudierna.

Akut urinretention och operativ behandling:

Efter två års behandling var incidensen av akut urinretention 4,2 % i placebogruppen och 1,8 % i dutasteridgruppen (57 % riskreduktion). Skillnaden är statistiskt signifikant och innebär att 42 patienter (95 % konfidensintervall 30–73) ska behandlas under två års tid för att undvika ett fall av akut urinretention.

Incidensen av kirurgi relaterad till benign prostatahyperplasi var efter två år 4,1 % i placebogruppen och 2,2 % i dutasteridgruppen (48 % riskreduktion). Skillnaden är statistiskt signifikant och innebär att 51 patienter (95 % konfidensintervall 33–109) ska behandlas under två års tid för att undvika ett kirurgiskt ingrepp.

Hårtillväxt:

Dutasterids effekt på hårtillväxt har inte formellt studerats under fas III i studieprogrammet, men 5-alfareduktashämmare kan minska håravfall och inducera hårtillväxt hos män med manligt håravfall (*alopecia androgenica*).

Sköldkörtelfunktion:

Sköldkörtelfunktionen hos friska män följdes i en 1 års studie. Fria tyroxinnivåer var stabila under

behandling med dutasterid, men TSH-nivåerna var något förhöjda (0,4 mU/l) jämfört med placebogruppen vid slutet av den 1-åriga behandlingen. Trots variationerna av TSH-nivåerna förblev medianvärdena för TSH-intervallen (1,4–1,9 mU/l) inom normala gränser (0,5–5/6 mU/l). Fria tyroxinnivåer var stabila och inom normalintervallet för både placebo- och dutasteridbehandling, varvid ändringarna i TSH inte ansågs vara kliniskt signifikanta. Man har inte funnit några tecken i någon klinisk studie på att dutasterid har en negativ effekt på sköldkörtelfunktionen.

Bröstneoplasier:

I de tvååriga kliniska studierna som omfattade 3 374 patientårs exponering för dutasterid, vid tiden för registrering till den 2 åriga öppna förlängningsstudien, rapporterades två fall av manlig bröstcancer bland dutasteridbehandlade patienter och ett fall hos patienterna i placebogruppen. Under de 4-åriga kliniska studierna CombAT och REDUCE som motsvarade 17 489 patientårs exponering för dutasterid och 5 027 patientårs exponering för kombinationen dutasterid och tamsulosin, rapporterades inga fall av bröstcancer i någon av behandlingsgrupperna.

Två epidemiologiska fallkontrollstudier, en utförd med amerikansk vårddatabas (n = 399 bröstcancerfall och n = 6 780 kontroller) och den andra med en brittisk (n = 398 bröstcancerfall och n = 3 930 kontroller) vårddatabas, visade ingen ökad risk för manlig bröstcancer vid användning av 5-alfareduktashämmare (se avsnitt 4.4). Resultaten från den första studien kunde inte fastslå något positivt samband för manlig bröstcancer (relativ risk för 1 års användning före bröstcancerdiagnos jämfört med under 1 års användning: 0,70; 95 % KI 0,34–1,45). I den andra studien var beräknad oddskvot (odds ratio) för bröstcancer i samband med användning av 5-alfareduktashämmare jämfört med utan användning 1,08 (95 % KI 0,62–1,87).

Orsakssambandet mellan förekomsten av manlig bröstcancer och långtidsbehandling med dutasterid har inte påvisats.

Effekter på manlig fertilitet:

Effekterna av 0,5 mg dutasterid per dygn på sädesvätskans egenskaper utvärderades hos friska frivilliga män i åldern 18–52 år (n = 27 för dutasterid, n = 23 för placebo) under 52 veckors behandling och 24 veckors uppföljning efter behandling. Vid vecka 52 var den genomsnittliga reduktionen från baslinjen av totalt spermieantal, volym sädesvätska och spermierörlighet 23 %, 26 % respektive 18 % i dutasteridgruppen när justering gjorts för förändringar från utgångsvärdet i placebogruppen. Spermiekoncentrationen och spermimorfologin förblev oförändrad. Efter 24 veckors uppföljning förblev den genomsnittliga procentuella förändringen i totalt spermieantal oförändrat i dutasteridgruppen och var fortfarande 23 % lägre än vid utgångsvärdet. Medelvärden för alla parametrar låg inom normalintervallen vid alla tidpunkter och uppfyllde inte heller de fördefinierade kriterierna för en kliniskt signifikant förändring (30 %). I vecka 52 hade spermieantalet hos två personer i dutasteridgruppen dock minskat med över 90 % jämfört med vid behandlingens start och förändringen återhämtades partiellt under den 24 veckor långa uppföljningsperioden. En möjlig reduktion av manlig fertilitet kan inte uteslutas.

Kardiovaskulära biverkningar:

I en 4-årig BPH-studie av dutasterid i kombination med tamsulosin hos 4 844 män (CombAT-studien) var incidensen av hjärtsvikt (sammansatt term) högre i kombinationsgruppen (14/1 610, 0,9 %) än i någondera monoterapigruppen: dutasterid (4/1 623, 0,2 %) och tamsulosin (10/1 611, 0,6 %).

I en separat 4-årig studie på 8 231 män i åldern 50–75 år (med tidigare negativ biopsi av prostatan och baslinjer av PSA på 2,5–10 ng/ml för män i åldern 50–60 år och 3–10,0 ng/ml för män över 60 år) (REDUCE-studien) var incidensen av hjärtsvikt (sammansatt term) högre hos personer som tog 0,5 mg dutasterid en gång per dag (30/4 105, 0,7 %) än hos dem som tog placebo (16/4 126, 0,4 %). En *post-hoc* analys av denna studie visade högre incidens av hjärtsvikt (sammansatt term) hos de undersökta som tog dutasterid tillsammans med en alfa₁-adrenoreceptorantagonist (12/1 152, 1,0 %) jämfört med undersökta som tog dutasterid utan en alfa₁-adrenoreceptorantagonist (18/2 953, 0,6 %), placebo

tillsammans med en alfa₁-adrenoreceptorantagonist (1/1 399, < 0,1 %) och placebo utan en alfa₁-adrenoreceptorantagonist (15/2 727, 0,6 %).

I en metaanalys av 12 randomiserade, placebo- eller komparatorer kontrollerade kliniska studier (n = 18 802) som utvärderade risken för kardiovaskulära biverkningar vid användning av dutasterid (i jämförelse med kontroller), fann man ingen konsekvent statistiskt signifikant ökning av risken för hjärtsvikt (RR 1,05; 95 % KI 0,71–1,57), akut hjärtinfarkt (RR 1,00; 95 % KI 0,77–1,30) eller stroke (RR 1,20; 95 % KI 0,88–1,64).

Prostatacancer och höggradiga tumörer:

I en 4-årig jämförande studie av placebo och dutasterid med 8 231 män i åldern 50–75 år (med tidigare negativ biopsi av prostatan och ett baslinje-PSA på 2,5–10 ng/ml för män i åldern 50–60 år eller 3–10,0 ng/ml för män över 60 år) (REDUCE-studien) fanns resultat från 6 706 personers prostatabiopsi (primärt förbestämt i studieprotokollet) tillgängliga för analys för bestämning av Gleason score. Under studien diagnostiserades 1 517 patienter med prostatacancer. Majoriteten av prostatacancer som detekterades med biopsi i båda behandlingsgrupperna diagnostiserades som låggradiga (Gleason score 5–6, 70 %).

I dutasteridgruppen var incidensen av prostatacancer med Gleason score 8–10 (n = 29, 0,9 %) högre än i placebogruppen (n = 19, 0,6 %) (p = 0,15). Under år 1–2 var antalet patienter med Gleason score 8–10 cancer lika i dutasteridgruppen (n = 17, 0,5 %) och i placebogruppen (n = 18, 0,5 %). Under år 3–4 diagnostiserades fler cancerfall med Gleason score 8–10 i dutasteridgruppen (n = 12, 0,5 %) än i placebogruppen (n = 1, < 0,1 %) (p = 0,0035). Det finns inga tillgängliga data om effekten av dutasterid på män med risk för prostatacancer efter 4 års behandling. Den procentuella andelen patienter som diagnostiserades med cancer med Gleason score 8–10 var lika under hela studiens gång (år 1–2 samt år 3–4) i dutasteridgruppen (0,5 % i varje tidsperiod). I placebogruppen var däremot andelen patienter som diagnostiserades med cancer med Gleason score 8–10 procentuellt lägre under år 3–4 än under år 1–2 (< 0,1 % 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 BPH-studie (CombAT) där inga biopsier fanns förbestämda i studieprotokollet och alla diagnoser av prostatacancer byggde på föranledda biopsier, var frekvensen cancerfall med Gleason score 8–10 (n = 8, 0,5 %) för dutasteridgruppen, (n = 11, 0,7 %) för tamsulosingruppen samt (n = 5, 0,3 %) för gruppen med 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 individer) visade att användning av 5-alfareduktashämmare inte är associerad med ökad förekomst av höggradig prostatacancer, och inte heller med prostatacancer eller total mortalitet.

Sambandet mellan dutasterid och höggradiga tumörer är inte klarlagt.

Effekter på sexuell funktion:

Effekterna av en doskombination av dutasterid-tamsulosin på den sexuella funktionsförmågan bedömdes i en dubbelblind, placebokontrollerad studie på sexuellt aktiva män med BPH (n = 243 för dutasterid-tamsulosin, n = 246 för placebo). En statistiskt signifikant (p < 0,001) större minskning (försämring) av poängen i ett formulär för sexuell hälsa hos män (Men's Sexual Health Questionnaire, MSHQ) observerades vid månad 12 i gruppen som fick kombinationsbehandling. Minskningen utgjordes främst av försämringar inom domänerna ejakulationsförmåga och total tillfredsställelse, inte i erektionsdomänerna. Dessa effekter påverkade inte studiedeltagarnas uppfattning om dutasterid-tamsulosin, som bedömdes ge statistiskt signifikant större tillfredsställelse under hela 12 månader jämfört med placebo (p < 0,05). I denna studie inträffade de sexuella biverkningarna under de

12 behandlingsmånaderna och ungefär hälften av dem hade försvunnit inom 6 månader efter behandlingen.

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

Incidensen av biverkningar relaterade till sexuell funktion minskar med tiden vid fortsatt behandling, så som andra kliniska studier har visat, däribland CombAT och REDUCE.

Tamsulosin

Tamsulosin ökar den maximala urinflödes hastigheten. Det lindrar obstruktion genom att relaxera den glatta muskulaturen i prostatan och urinröret, vilket medför att symtomen vid vattenkastning lindras. Det förbättrar också lagringssymtomen där blåsinstabilitet spelar en viktig roll. Dessa effekter på lagrings- och tömningssymtom kvarstår under långtidsbehandling. Behovet av operation eller kateterisering fördröjs signifikant.

Alfa₁-hämmare kan sänka blodtrycket genom att minska den perifera resistensen. Ingen kliniskt signifikant sänkning av blodtrycket observerades vid kliniska studier med tamsulosin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Dutasterid-tamsulosin har visats vara bioekvivalent med samtidig dosering av kombinationen med separata dutasterid- och tamsulosinkapslar.

I en studie som utvärderar bioekvivalens har läkemedlen administrerats som engångsdoser vid både fastande mage och efter måltid. En 30 % reduktion av maximala koncentrationen (C_{max}) observerades för tamsulosinkomponenten av dutasterid-tamsulosin i samband med måltid jämfört med fastande mage. Föda hade ingen effekt på AUC-värdet för tamsulosin.

Absorption

Dutasterid

Efter peroralt intag av en engångsdos på 0,5 mg uppnås den maximala koncentrationen för dutasterid i serum inom 1–3 timmar. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 60 %. Dutasterids biotillgänglighet påverkas inte av föda.

Tamsulosin

Tamsulosin absorberas från tarmen och dess biotillgänglighet är nästintill fullständig. Både hastigheten och omfattningen av absorptionen av tamsulosin reduceras när den tas 30 minuter efter måltid. En jämnare absorption kan främjas genom att patienten alltid tar Dutasteride/Tamsulosin Orion efter samma måltid. Plasmakoncentrationen av tamsulosin är direkt jämförbar med dosen.

Efter en engångsdos tamsulosin efter måltid uppnås maximal plasmakoncentration efter cirka 6 timmar. Vid steady state som uppnås senast dag 5 vid upprepad dosering är medeltalet av den maximala koncentrationen 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 (300–500 l) och är höggradigt bundet till plasmaproteiner (> 99,5 %). Efter daglig dosering uppnås efter 1 månad 65 % och efter 3 månader cirka 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 dygn. Dutasterids fördelning från serum till sädesvätska uppgick i genomsnitt till

11,5 %.

Tamsulosin

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

Metabolism

Dutasterid

Dutasterid metaboliseras kraftigt *in vivo*. *In vitro* metaboliseras dutasterid av cytokrom 450-enzymernas, CYP3A4:s och CYP3A5:s effekt till tre monohydroxyleterade metaboliter och en dihydroxyleterad metabolit.

Efter peroral dosering av dutasterid 0,5 mg/dygn till steady state utsöndras 1,0–15,4 % (medeltal 5,4 %) av den administrerade dosen som oförändrat dutasterid i avföringen. Återstoden utsöndras i avföringen som fyra huvudmetaboliter om vardera 39 %, 21 %, 7 % och 7 % av läkemedelsrelaterat material och som sex övriga metaboliter (mindre än 5 % vardera). Endast väldigt små mängder av oförändrat dutasterid (mindre än 0,1 % av dosen) kan mätas i humant urin.

Tamsulosin

Det sker ingen biokonversion mellan enantiomererna från tamsulosinhydrokloridens R(-)-isomer till S(+)-isomer i människokroppen. Tamsulosinhydroklorid metaboliseras i stor utsträckning av cytokrom P450-enzymers effekt i levern och mindre än 10 % av dosen utsöndras oförändrad i urinen. Den farmakokinetiska profilen för metaboliterna hos människan har dock inte fastställts. *In vitro*-resultat indikerar att CYP3A4 och CYP2D6 deltar i metabolismen av tamsulosin samt i liten utsträckning även andra CYP-isoenzym. Hämmning av leverenzym involverade i metabolism av läkemedel kan leda till ökad exponering för tamsulosin (se avsnitt 4.4 och 4.5). Metaboliterna av tamsulosinhydroklorid genomgår omfattande konjugation till glukuronider eller sulfat före utsöndring via njurarna.

Eliminering

Dutasterid

Dutasterids eliminering är dosberoende och processen förefaller följa två parallella elimineringsrutter, en som mäts vid kliniskt relevanta koncentrationer och en som inte mäts. 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 3–9 dygn.

Vid terapeutiska koncentrationer, efter upprepade dygnsdoser på 0,5 mg, dominerar den långsammare, linjära elimineringsvägen och halveringstiden uppgår till cirka 3–5 veckor.

Tamsulosin

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

Efter intravenös eller oral administrering av en formulering med omedelbar frisättning, varierar halveringstiden för eliminering av tamsulosin i plasma mellan 5–7 timmar. På grund av tamsulosins absorptionshastighetsstyrda farmakokinetik med tamsulosinkapslar med modifierad frisättning är den skenbara halveringstiden för eliminering av tamsulosin efter måltid cirka 10 timmar och vid steady state cirka 13 timmar.

Äldre patienter

Dutasterid

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

exponeringen för 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 korsstudie som jämförde tamsulosinhydroklorids totala exponering (AUC) och halveringstid indikerade att distributionen och elimineringen av tamsulosinhydroklorid kan vara något förlängd hos äldre män jämfört med unga friska män. Leverclearance är oberoende av tamsulosinhydroklorids bindning till AAG, men avtar med åldern, vilket resulterar i en 40 % högre totalexponering (AUC) hos individer i åldern 55–77 år jämfört med individer i åldern 20–32 år.

Njursvikt

Dutasterid

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

Tamsulosin

Farmakokinetiken för tamsulosinhydroklorid har jämförts hos 6 individer med lindrig-måttlig ($30 \leq CL_{cr} < 70$ ml/min/1,73 m²) eller måttlig-svår ($10 \leq CL_{cr} < 30$ ml/min/1,73 m²) njursvikt och 6 individer med normal njurfunktion ($CL_{cr} > 90$ ml/min/1,73 m²). En förändring av den totala plasmakoncentrationen av tamsulosinhydroklorid observerades som ett resultat av förändrad bindning till AAG, samtidigt förblev den obundna (aktiva) koncentrationen av tamsulosinhydroklorid, såväl som leverclearance, relativt konstanta. Baserat på detta behöver dosen av tamsulosinhydroklorid inte justeras hos patienter med njursvikt. Däremot har patienter med terminal njursvikt ($CL_{cr} < 10$ ml/min/1,73 m²) inte studerats.

Leversvikt

Dutasterid

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

Tamsulosin

Farmakokinetiken för tamsulosinhydroklorid har jämförts hos 8 individer med måttlig funktionsstörning i levern (Child-Pughs klassificering: grad A och B) och hos 8 friska individer. En förändring av den totala plasmakoncentrationen av tamsulosinhydroklorid observerades som ett resultat av förändrad bindning till AAG, samtidigt förändrades inte den obundna (aktiva) koncentrationen av tamsulosinhydroklorid signifikant. Endast en måttlig (32 %) förändring av leverclearance av obundet tamsulosinhydroklorid observerades. Dosen av tamsulosinhydroklorid behöver därför inte justeras vid behandling av patienter med måttlig funktionsstörning i levern. Tamsulosinhydroklorid har inte studerats hos patienter med svår leversvikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga prekliniska studier har utförts med Dutasteride/Tamsulosin Orion. Dutasterid och tamsulosinhydroklorid har individuellt utvärderats i stor utsträckning i djurtoxicitetstest och resultaten har varit överensstämmande med de kända farmakologiska effekterna av 5-alfareduktashämmare och alfa₁-adrenoreceptorantagonister. Följande sammanställning baserar sig på informationen som finns tillgänglig för de enskilda 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 betydelsen av dessa fynd är okänd.

Liksom vid användning av andra 5-alfareduktashämmare har feminisering av foster av hankön hos råttor och kaniner konstaterats vid administrering av dutasterid under dräktigheten. 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 då koncentrationen i blodet var klart högre än den sannolika exponeringen via human sädesvätska. Det är inte troligt att foster av hankön kommer att bli negativt påverkade vid överföring av dutasterid via sädesvätska.

Tamsulosin

Gängse studier avseende allmäntoxicitet och genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa, utöver de som är relaterade till tamsulosins farmakologiska egenskaper.

I studier på karcinogenicitet hos råttor och möss gav tamsulosinhydroklorid en ökad incidens av proliferativa förändringar i bröstkörteln hos honor. Dessa fynd, som förmodligen medierats av hyperprolaktinemi och endast har setts vid höga doser anses inte vara kliniskt relevanta.

Höga doser av tamsulosinhydroklorid resulterade i en reversibel minskning av fertiliteten hos hanrättor vilket kan ha berott på förändringar av sädesvätskan eller nedsatt ejakulation. Effekter av tamsulosin på spermimängd eller spermiefunktion har inte utvärderats.

Administrering av tamsulosinhydroklorid till dräktiga honrättor och -kaniner i doser överstigande terapeutisk dos gav inte några belägg för fosterskador.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hårt kapselskal:

Svart järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Gelatin

Mjuk dutasteridkapsel:

Propylenglykolmonokaprylat, typ II

Butylhydroxitoluen (E321)

Mjukt kapselskal:

Gelatin

Glycerol (E422)

Titandioxid (E171)

Tamsulosinpellets:

Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1), dispersion 30 % (natriumlaurilsulfat och polysorbat 80)

Cellulosa, mikrokristallin

Dibutylsebakat

Polysorbat 80

Kiseldioxid, kolloidal, hydratiserad

Kalciumstearat

Trycksvärta:

Shellack

Svart järnoxid (E172)

Propylenglykol (E1520)

Ammoniak, koncentrerad

Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk med polypropenlock och i det torkmedel (kiseldioxidgel).

En burk innehåller 7, 30 eller 90 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Dutasterid absorberas genom huden och därför ska kontakt med läckande kapslar undvikas. Om kontakt med läckande kapslar sker, 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

Orion Corporation

Orionvägen 1

FI-02200 Esbo

Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36021

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25.4.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.4.2022