

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dutester 0,5 mg pehmeät kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pehmeä kapseli sisältää 0,5 mg dutasteridia.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi pehmeä kapseli sisältää lesitiiniä (joka voi sisältää soijaöljyä)  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä.

Kapselit ovat läpinäkymättömiä, keltaisia, pitkänomaisia, pehmeitä liivatekapseleita, jotka sisältävät öljymäistä ja kellertävää nestettä. Kapseleissa ei ole merkintöjä.

Pehmeiden kapselien mitat:  $19 \pm 0,8$  mm x  $6,9 \pm 0,4$  mm

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

Akuutin virtsaamisen ja kirurgisten toimenpiteiden riskin vähentäminen potilailla, joilla on kohtalaisia tai vaikeita BPH-oireita. Tietoa hoidon vaikutuksista ja tutkituista potilaspopulaatioista kliinisissä tutkimuksissa – ks. kohta 5.1.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

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

#### *Aikuiset (mukaan lukien iäkkäät)*

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

#### **Erityisryhmät**

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

##### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu, joten varovaisuutta on noudatettava määrättäessä dutasteridia lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Vaikeasta maksan toiminnanvajaksesta kärsiville potilaille dutasteridi on kontraindisoitu (ks. kohta 4.3).

#### Antotapa

Kapselit tulisi niellä kokonaisina, niitä ei saa pureskella eikä avata, sillä kosketus kapselin sisällön kanssa voi aiheuttaa suun ja nielun limakalvon ärsytystä. Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

### 4.3 Vasta-aiheet

Dutasteridi on kontraindisoitu

- Naisille, lapsille sekä nuorille (ks. kohta 4.6).

- potilaille, jotka ovat yliherkkiä dutasteridille, muille 5-alfareduktaasi-inhibiittoreille, soijalle, maapähkinälle tai jollekin muulle kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.
- vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen kuin yhdistelmähoitoa määrätään, on tehtävä huolellinen riski-hyötyarviointi mahdollisesti kohonneen haittatapahtumien riskin vuoksi (mukaan lukien sydämen vajaatoiminta) ja harkittava myös muita hoitovaihtoehtoja, monoterapiat mukaan lukien (ks. kohta 4.2).

##### *Sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvat haittatapahtumat*

Kahdessa neljän vuoden kliinisessä tutkimuksessa sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus oli vähän suurempi tutkittavilla, jotka saivat dutasteridin ja alfasalpaajan, ensisijaisesti tamsulosiinin, yhdistelmää verrattuna tutkittaviin, jotka eivät saaneet tätä yhdistelmää. Sydämen vajaatoiminta on yhdistetty termi raportoiduista tapahtumista, pääasiassa sydämen vajaatoiminnasta ja kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta. Näissä tutkimuksissa sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus oli kuitenkin pienempi kaikissa aktiivihoidetuissa ryhmissä kuin lumeryhmässä, eivätkä muut saatavilla olevat tiedot dutasteridista tai alfasalpaajista tue johtopäätöstä, että hoito suurentaisi kardiovaskulaarisriskiä (ks. kohta 5.1).

##### *Eturauhassyöpä ja korkea-asteiset kasvaimet*

REDUCE-tutkimus oli 4-vuotinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus, jossa vertailtiin dutasteridin (0,5 mg vuorokaudessa) ja lumehoidon vaikutusta potilaisiin, joilla oli suuri eturauhassyövän riski (mm. 50–75-vuotiaisiin miehiin, joiden PSA-arvot olivat 2,5–10 ng/ml ja joilla eturauhasen biopsia oli tuottanut negatiiviset tulokset 6 kk ennen tutkimukseenottoa). Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että 8–10 Gleason-pisteen eturauhassyöpien ilmaantuvuus oli dutasteridiryhmässä suurempi (n = 29; 0,9 %) kuin lumeryhmässä (n = 19; 0,6 %). Dutasteridin yhteys 8–10 Gleason-pisteen eturauhassyöpiin ei ole selvä. Dutasteri-hoitoa saavat miehet on siis arvioitava säännöllisesti eturauhassyövän varalta (ks. kohta 5.1).

##### *Prostata spesifinen antigeeni (PSA)*

Prostata spesifisen antigeenin pitoisuus seerumissa on tärkeä osatekijä eturauhassyövän havaitsemisessa. Dutasteridi laskee seerumin keskimääräistä PSA-pitoisuutta noin 50 % kuuden kuukauden hoidon jälkeen. Dutasteridia saavien potilaiden PSA:n lähtöarvot on määritettävä uudelleen kuuden kuukauden dutasteridihoidon jälkeen. On suositeltavaa seurata PSA-arvoja säännöllisesti tämän jälkeen. Dutasteridihoidon 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). Dutasteridia käyttävän potilaan PSA-arvojen tulkinnassa on vertailuarvoina käytettävä aikaisempia PSA-arvoja.

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

Kokonais-PSA-pitoisuudet seerumissa palautuvat lähtötasolle 6 kuukauden kuluessa hoidon lopettamisesta. Vapaan ja kokonais-PSA:n suhde pysyy vakiona myös dutasteridihoidon aikana. Jos vapaan PSA:n prosentuaalista osuutta käytetään prostatasyyövän toteamiseen dutasteridihoido saavilla miehillä, sen arvoa ei tarvitse korjata.

Eturauhasen tunnustelu peräsuolen kautta (tuseeraus) sekä muut eturauhassyöpätutkimukset on tehtävä potilaille ennen Dutasteri-hoidon aloittamista ja määrääjoin sen jälkeen.

##### *Vuotavat kapselit*

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

##### *Maksan vajaatoiminta*

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

##### *Rintarauhasen neoplasia*

Dutasteridia ottaneilla miehillä on raportoitu harvinaisina tapauksina rintasyöpää kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen. Epidemiologisissa tutkimuksissa ei kuitenkaan todettu miesten rintasyöpäriskin suurentumista 5-alfareduktaasi-inhibiittorien käytön yhteydessä (ks. kohta 5.1). Lääkärien on ohjeistettava potilaitaan pikaisesti ilmoittamaan kaikista muutoksista rintakudoksessaan, kuten kyhmyistä tai

nännieritteestä.

Tämä lääkevalmiste sisältää sojaöljystä peräisin olevaa lesitiiniä. Jos olet allerginen maapähkinälle tai soijalle, älä käytä tätä lääkevalmistetta (ks. kohta 4.3).

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

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

##### *Muiden lääkkeiden vaikutus dutasteridin farmakokinetiikkaan*

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

Dutasteridi eliminoituu pääasiassa metaboliatitse. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että CYP3A4 ja CYP3A5 katalysoivat tätä metaboliaa. Varsinaisia interaktiotutkimuksia ei ole suoritettu potenttien CYP3A4-inhibiittoreiden kanssa. Kuitenkin populaatiofarmakokineettisessä tutkimuksessa dutasteridin pitoisuudet seerumissa olivat keskimäärin vastaavasti 1,6–1,8 kertaa korkeampia pienellä osalla potilaita, joita hoidettiin samanaikaisesti verapamiililla tai diltiatseemilla (kohtalaisen voimakkaita CYP3A4-inhibiittoreita ja P-glykoproteiini-inhibiittoreita) kuin muilla potilailla.

Pitkäaikainen yhdistelmähoito dutasteridilla ja CYP3A4-entsyymien potenteilla inhibiittoreilla (esim. suun kautta annettava ritonaviri, indinaviiri, nefatsodoni, itakonatsoli, ketokonatsoli) voi nostaa dutasteridin pitoisuutta seerumissa. Lisääntynyt 5-alfareduktaasi-inhibiittio suuremmalla dutasteridialtistuksella ei kuitenkaan ole todennäköistä. Kuitenkin dutasteridin annostelutiheyttä on mahdollisesti harvennettava, jos haittavaikutuksia esiintyy. On huomattava, että entsyymi-inhibiittotapauksessa pitkä puoliintumisaika saattaa edelleen pidentyä. Tällöin yhdistelmälääkityksellä saattaa kestää yli 6 kuukautta ennen kuin uusi vakaa tila saavutetaan.

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

##### *Dutasteridin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan*

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

Pienessä kahden viikon kestoisessa tutkimuksessa terveillä miehillä (N = 24) dutasteridilla (0,5 mg päivässä) ei ollut vaikutusta tamsulosiinin tai teratsosiinin farmakokinetiikkaan. Tässä tutkimuksessa ei ollut myöskään merkkejä farmakodynaamisesta interaktiosta.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Dutasteridin käyttö naisille on kontraindisoitu.

##### Hedelmällisyys

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

##### Raskaus

Muiden 5-alfareduktaasi-inhibiittoreiden tavoin dutasteridi estää testosteronin muuttumisen dihydrotestosteroniksi. Sen vuoksi dutasteridi saattaa estää sikiön ulkoisten sukuelinten kehittymisen, jos sitä annetaan poikasikiötä odottavalle naiselle (ks. kohta 4.4). Pieniä dutasteridimääriä on todettu siemennesteestä henkilöillä, jotka ovat saaneet dutasteridia 0,5 mg vuorokaudessa. Ei ole tiedossa, saattaako poikasikiöön kohdistua haittoja, jos raskaana oleva nainen altistuu dutasteridihoidon saavan miehen siemennesteelle (riski on suurin ensimmäisten 16 raskausviikon aikana).

Kuten muidenkin 5-alfareduktaasi-inhibiittoreiden käytön yhteydessä, kun potilaan partneri on tai saattaa mahdollisesti olla raskaana, on suositeltavaa, että potilas välttää partnerin altistumista siemennesteelle käyttämällä kondomia.

Prekliiniset tiedot, ks. kohta 5.3.

## Imetys

Ei tiedetä, erittykö dutasteridi ihmisen rintamaitoon.

### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

### 4.8 Haittavaikutukset

#### DUTASTERIDI MONOTERAPIANA

Noiin 19 % dutasteridia saaneista 2 167 potilaasta kahden vuoden faasi III:n plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa sai haittavaikutuksia ensimmäisen hoitovuoden aikana. Suurin osa tapahtumista oli lieviä tai kohtalaisia ja kohdistui sukuelimiin. Haittatapahtumaprofilissa ei ollut todettavissa muutoksia, kun hoitoa jatkettiin vielä kahdella vuodella avoimissa jatkotutkimuksissa.

Oheisessa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset, joita on esiintynyt kontrolloitujen kliinisten tutkimusten yhteydessä ja markkinoille tulon jälkeen. Kliinisistä tutkimuksista on ilmoitettu ne haittatapahtumat, jotka ovat tutkijoiden mukaan lääkkeestä johtuvia (ilmaantuvuus  $\geq 1\%$ ) ja joita on ensimmäisen hoitovuoden aikana ilmaantunut yleisemmin dutasteridilla kuin plasebolla hoidetuilla potilailla. Haittatapahtumat markkinoille tulon jälkeen poimittiin spontaaneista markkinoille tulon jälkeisistä raporteista; sen vuoksi niiden todellista ilmaantuvuutta ei tunneta:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); Harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); Hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ); Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Kohde- elin	Haittavaikutus	Ilmaantuvuus kliinisten tutkimusten aineistossa	
		Ilmaantuvuus ensimmäisen hoitovuoden aikana (n = 2 167)	Ilmaantuvuus toisen hoitovuoden aikana (n = 1 744)
Sukupuoli- elimet ja rinnat	Impotenssi*	6,0 %	1,7 %
	Muuttunut (heikentynyt) libido*	3,7 %	0,6 %
	Ejakulaatiohäiriöt*^	1,8 %	0,5 %
	Rintojen häiriöt <sup>+</sup>	1,3 %	1,3 %
Immuuni- järjestelmä	Allergiset reaktiot mukaan lukien ihottuma, kutina, urtikaria, paikallinen turvotus ja angioedeema	Ilmaantuvuus arvioitu markkinoille tulon jälkeen	
		Tuntematon	
Psyykkiset häiriöt	Masennus	Tuntematon	
Iho ja ihonalainen kudus	Alopesia (pääasiassa ihokarvojen lähtö), liikakarvaisuus	Melko harvinainen	
Sukupuoli-elimet ja rinnat	Kipu ja turvotus kiveksissä	Tuntematon	

\* Nämä seksuaaliset haittatapahtumat liittyvät dutasteridihoitoon (sisältäen monoterapian ja kombinaation tamsulosiinin kanssa). Haittatapahtumat saattavat jatkua hoidon lopettamisen jälkeen. Dutasteridin roolia haittatapahtumien jatkumisessa ei tunneta.

^ mukaan lukien siemennesteen määrän väheneminen

+ mukaan lukien rintojen arkuus ja rintojen suureneminen

#### DUTASTERIDI YHDESSÄ ALFASALPAAJA TAMSULOSIININ KANSSA

Tiedot neljän vuoden CombAT-tutkimuksesta, jossa verrattiin 0,5 mg dutasteridia (n = 1 623) ja 0,4 mg tamsulosiinia (n = 1 611) kerran päivässä yksinään ja kombinaatiohoitona (n = 1 610), ovat osoittaneet, että

tutkijoiden arvion mukaan lääkkeestä johtuvien haittatapahtumien ilmaantuvuus ensimmäisen, toisen, kolmannen ja neljännen hoitovuoden aikana oli vastaavasti 22 %, 6 %, 4 % ja 2 % dutasteridi/tamsulosiiniyhdistelmähoidolla, 15 %, 6 %, 3 % ja 2 % dutasteridimonoterapialla ja 13 %, 5 %, 2 % ja 2 % tamsulosiinihoitoon. Korkeampi haittatapahtumien ilmaantuvuus yhdistelmähoitoryhmässä ensimmäisen hoitovuoden aikana johtui sukupuolielimiin kohdistuneiden haittojen korkeammasta ilmaantuvuudesta, erityisesti tässä ryhmässä todetuista ejakulaatiohäiriöistä.

Seuraavia tutkijoiden arvion mukaan lääkkeestä johtuvia haittatapahtumia on ilmoitettu, joiden ilmaantuvuus on 1 % tai suurempi ensimmäisen hoitovuoden aikana CombAT-tutkimuksessa. Näiden tapahtumien ilmaantuvuus neljän hoitovuoden ajalta on esitetty oheisessa taulukossa.

	Haittavaikutus	Ilmaantuvuus hoitjakson aikana			
		1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi	4. vuosi
<b>Elinjärjestelmä</b>	Yhdistelmähoito <sup>a</sup> (n)	(n = 1 610 )	(n = 1 428)	(n = 1 283 )	(n = 1 200)
	Dutasteridi	(n = 1 623 )	(n = 1 464)	(n = 1 325 )	(n = 1 200)
	Tamsulosiini	(n = 1 611 )	(n = 1 468)	(n = 1 281 )	(n = 1 112)
Hermosto	Heitehuimaus				
	Yhdistelmähoito <sup>a</sup>	1,4 %	0,1 %	< 0,1 %	0,2 %
	Dutasteridi	0,7 %	0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %
	Tamsulosiini	1,3 %	0,4 %	< 0,1 %	0 %
Sydän	Sydämen vajaatoiminta (yhdistetty termi <sup>b</sup> )				
	Yhdistelmähoito <sup>a</sup>	0,2 %	0,4 %	0,2 %	0,2 %
	Dutasteridi	< 0,1 %	0,1 %	< 0,1 %	0 %
	Tamsulosiini	0,1 %	< 0,1 %	0,4 %	0,2 %
Sukupuolielimet ja rinnat	Impotenssi <sup>c</sup>				
	Yhdistelmähoito <sup>a</sup>	6,3 %	1,8 %	0,9 %	0,4 %
	Dutasteridi	5,1 %	1,6 %	0,6 %	0,3 %
	Tamsulosiini	3,3 %	1,0 %	0,6 %	1,1 %
	Muuttunut (heikentynyt) libido <sup>c</sup>				
	Yhdistelmähoito <sup>a</sup>	5,3 %	0,8 %	0,2 %	0 %
	Dutasteridi	3,8 %	1,0 %	0,2 %	0 %
	Tamsulosiini	2,5 %	0,7 %	0,2 %	< 0,1 %
Ejakulaatiohäiriöt <sup>e^</sup>	Yhdistelmähoito <sup>a</sup>	9,0 %	1,0 %	0,5 %	< 0,1 %
	Dutasteridi	1,5 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Tamsulosiini	2,7 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Rintojen häiriöt <sup>d</sup>				
	Yhdistelmähoito <sup>a</sup>	2,1 %	0,8 %	0,9 %	0,6 %
	Dutasteridi	1,7 %	1,2 %	0,5 %	0,7 %
	Tamsulosiini	0,8 %	0,4 %	0,2 %	0 %

<sup>a</sup> Yhdistelmähoito = dutasteridi 0,5 mg kerran päivässä ja tamsulosiini 0,4 mg kerran päivässä.

<sup>b</sup> Sydämen vajaatoiminnan yhdistetty termi koostui kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta, sydämen vajaatoiminnasta, vasemman kammion vajaatoiminnasta, akuutista sydämen vajaatoiminnasta, kardiogeenisestä sokista, akuutista vasemman kammion vajaatoiminnasta, oikean kammion vajaatoiminnasta, akuutista oikean kammion vajaatoiminnasta, kammion vajaatoiminnasta, kardiopulmonaarisesta vajaatoiminnasta, kongestiivisesta kardiomyopatiasta.

<sup>c</sup> Nämä seksuaaliset haittatapahtumat liittyvät dutasteridihoitoon (sisältäen monoterapian ja kombinaation tamsulosiinin kanssa). Haittatapahtumat saattavat jatkua hoidon lopettamisen jälkeen. Dutasteridin roolia haittatapahtumien jatkumisessa ei tunneta.

<sup>d</sup> Mukaan lukien rintojen arkuus ja rintojen suureneminen.

^ Mukaan lukien siemennesteen määrän väheneminen.

## MUUT TIEDOT

REDUCE-tutkimus osoitti 8–10 Gleason-pisteen eturauhassyöpien suurempaa ilmaantuvuutta dutasteridilla hoidetuilla miehillä verrattuna lumevalmisteeseen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Ei ole pystytty osoittamaan, vaikuttivatko tuloksiin dutasteridin eturauhasen tilavuutta pienentävä vaikutus tai tutkimukseen liittyvät tekijät.

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Dutasteridilla suoritetuissa vapaaehtoistutkimuksissa on annettu jopa 40 mg/vrk dutasteridia kerta-annoksina (80-kertainen terapeutinen annos) 7 päivän ajan ilman merkittäviä turvallisuusongelmia. Kliinisissä tutkimuksissa tutkittaville on annettu 5 mg:n vuorokausiannoksia 6 kuukauden ajan eikä muita haittavaikutuksia ole ilmaantunut kuin terapeutisia 0,5 mg:n annoksia käytettäessä. Dutasteridille ei ole spesifistä antidootia, joten jos yliannostusta epäillään, olisi annettava oireenmukaista ja tukihoidoa tarpeen mukaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: virtsaelinten sairauksien lääkkeet; testosteroni-5-alfareduktaasin estäjät, ATC-koodi: G04CB02

Dutasteridi alentaa verenkierrossa olevia dihydrotestosteronipitoisuuksia (DHT) estämällä sekä tyypin 1 että tyypin 2 5-alfareduktaasi-isoentsyymejä, jotka aiheuttavat testosteronin muuttumisen 5-alfa-dihydrotestosteroniksi.

### DUTASTERIDI MONOTERAPIANA

#### *Vaikutukset DHT-/testosteronitasoon*

Päivittäisten dutasteridiannosten vaikutus DHT:n alenemiseen on annosriippuvainen ja todettavissa 1–2 viikon kuluessa (aleneminen 1 viikon kohdalla 85 % ja 2 viikon kohdalla 90 %).

BPH-potilailla, joita hoidettiin dutasteridilla 0,5 mg/vrk, seerumin DHT-pitoisuuden laskun mediaani oli 94 % yhden vuoden kohdalla ja 93 % kahden vuoden kohdalla. Seerumin testosteronipitoisuuden nousun mediaani oli 19 % sekä yhden että kahden vuoden kohdalla.

#### *Vaikutus eturauhasen tilavuuteen*

Merkitsevä prostatan tilavuuden pienentyminen on todettu jo yhden kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta ja pienentyminen on jatkunut 24 kuukauteen saakka ( $p < 0,001$ ). Dutasteridilla saatiin aikaan prostatan kokonaistilavuuden keskimääräinen 23,6 %:n pienentyminen (lähtötasosta 54,9 ml arvoon 42,1 ml) kuukauden 12 kohdalla verrattuna 0,5 %:n keskimääräiseen pienentymiseen plaseboryhmässä (lähtötasosta 54,0 ml arvoon 53,7 ml). Prostatan välivyöhykkeen tilavuus pieneni myös merkitsevästi ( $p < 0,001$ ) jo yhden kuukauden kuluttua ja jatkui 24 kuukauteen saakka. Keskimääräinen välivyöhykkeen tilavuuden pienentyminen oli 17,8 % dutasteridiryhmässä (lähtöarvosta 26,8 ml arvoon 21,4 ml) verrattuna keskimääräiseen 7,9 %:n suurentumiseen plaseboryhmässä (arvosta 26,8 ml arvoon 27,5 ml) kuukauden 12 kohdalla. Prostatan tilavuudessa ensimmäisten 2 vuoden kaksoissokkohoidon aikana havaittu pienentyminen säilyi vielä 2 vuoden ajan avoimissa jatkotutkimuksissa. Prostatan koon pienentymisen myötä oireet lievittyvät ja akuutin virtsaummen riski sekä kirurgisten BPH-toimenpiteiden tarve vähenevät.

### *Kliininen teho ja turvallisuus*

Dutasteridia 0,5 mg/vrk tai plaseboa tutkittiin 4 325 miespotilaalla, joilla oli BPH:n aiheuttamia kohtalaisia tai vaikeita oireita. Tutkittavien eturauhanen oli  $\geq 30$  ml ja PSA-arvo välillä 1,5–10 ng/ml kolmessa pääasiallisessa tehoa tarkastelevassa 2 vuoden monikansallisessa, plasebokontrolloidussa kaksoissokko- ja monikeskustutkimuksessa. Tutkimukset jatkuivat sitten avoimina 4 vuoteen saakka, ja kaikki potilaat, jotka pysyivät mukana, saivat saman 0,5 mg:n dutasteridiannoksen. 37 % alun perin plasebolle satunnaistetuista potilaista ja 40 % dutasteridille satunnaistetuista potilaista pysyi mukana tutkimuksessa 4 vuoteen saakka. Suurin osa avoimiin jatkotutkimuksiin osallistuneista 2 340 tutkittavista (71 %) pysyi tutkimuksessa mukana vielä 2 vuoden avoimen hoidon ajan.

Tärkeimmät kliinistä tehoa osoittavat parametrit olivat AUA-SI (American Urological Association Symptom Index), virtsan huippuvirtaama ( $Q_{max}$ ) ja akuutin virtsaummen ilmaantuvuus sekä kirurgisten BPH-toimenpiteiden tarve.

AUA-SI on 7-kohtainen BPH-oireita kartoittava kyselylomake, jossa maksimipistemäärä on 35. Lähtötilanteessa pistekeskiarvo oli noin 17. Kuuden kuukauden, yhden ja kahden vuoden hoidon jälkeen keskimääräinen paraneminen oli plaseboryhmässä vastaavasti 2,5, 2,5 ja 2,3 pistettä, kun taas dutasteridiryhmässä vastaava paraneminen oli 3,2, 3,8 ja 4,5 pistettä. Erot ryhmien välillä olivat tilastollisesti merkitseviä. Kahden ensimmäisen kaksoissokkohoito vuoden aikana todettu AUA-SI:n paraneminen jatkui vielä 2 vuoden avointen jatkotutkimusten ajan.

### *Huippuvirtaama (maksimaalinen virtsan virtaus)*

Keskimääräinen huippuvirtaaman ( $Q_{max}$ ) lähtöarvo oli tutkimuksissa noin 10 ml/s (normaali  $Q_{max}$  on  $\geq 15$  ml/s). Yhden ja kahden vuoden hoidon jälkeen virtaama oli plaseboryhmässä parantunut vastaavasti 0,8 ja 0,9 ml/s ja dutasteridiryhmässä vastaavasti 1,7 ja 2,0 ml/s. Ero ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ensimmäisestä kuukaudesta kuukauden 24 arvoon nähden. Kahden ensimmäisen kaksoissokkohoito vuoden aikana todettu virtsan huippuvirtaaman lisääntyminen jatkui vielä 2 vuoden avointen jatkotutkimusten ajan.

### *Akuutti virtsaumpi ja kirurgiset toimenpiteet*

Kahden vuoden hoidon jälkeen akuutin virtsaummen ilmaantuvuus oli 4,2 % plaseboryhmässä ja 1,8 % dutasteridiryhmässä (57 %:n riskin pienentyminen). Tämä ero on tilastollisesti merkitsevä ja tarkoittaa sitä, että 42 potilasta (95 % CI 30–73) täytyy hoitaa kahden vuoden ajan, jotta vältettäisiin yksi akuutti virtsaumpi.

Eturauhasen liikakasvuun liittyvien kirurgisten toimenpiteiden insidenssi oli kahden vuoden jälkeen 4,1 % plaseboryhmässä ja 2,2 % dutasteridiryhmässä (48 %:n riskin pienentyminen). Tämä ero on tilastollisesti merkitsevä ja tarkoittaa sitä, että 51 potilasta (95 % CI 33–109) täytyy hoitaa kahden vuoden ajan, jotta vältetään yhdeltä kirurgiselta toimenpiteeltä.

### *Tukan kasvu*

Dutasteridin vaikutusta tukan kasvuun ei varsinaisesti tutkittu III faasin tutkimusohjelman aikana. Kuitenkin 5-alfareduktaasi-inhibiittorit saattavat vähentää tukanlähtöä ja voivat aiheuttaa tukankasvua henkilöille, joilla on miehille tyypillistä tukanlähtöä (androgeeninen alopecia).

### *Kilpirauhasen toiminta*

Kilpirauhasen toimintaa seurattiin yhden vuoden kestäneessä tutkimuksessa terveillä miehillä. Vapaan tyroksiinin pitoisuudet olivat vakaat dutasteridihoidon aikana, mutta TSH-pitoisuudet olivat lievästi koholla (0,4 MCIU/ml suuremmat) plaseboon verrattuna yhden hoitovuoden jälkeen. Kuitenkin vaikka TSH-pitoisuudet vaihtelivat, TSH:n mediaanin vaihteluväli (1,4–1,9 MCIU/ml) pysyi normaalirajoissa (0,5–5/6 MCIU/ml). Vapaan tyroksiinin pitoisuudet olivat vakaat normaalirajojen puitteissa ja samanlaiset sekä plasebo- että dutasteridiryhmässä. TSH:n muutokset eivät olleet kliinisesti merkitsevät. Yhdessäkään kliinisessä tutkimuksessa ei ollut merkkejä siitä, että dutasteridi vaikuttaisi haitallisesti kilpirauhasen toimintaan.

### *Rintarauhasen neoplasia*

Kahden vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa saavutettiin 3 374 potilasvuoden dutasteridialtistus, sekä rekisteröinnin aikaan 2 vuoden avointen jatkotutkimusten aikana ilmoitettiin 2 miesten rintasyöpätapausta dutasteridilla hoidetuista potilaista ja yksi tapaus plaseboa saaneista potilaista. Neljä vuotta kestäneissä CombAT- ja REDUCE-nimisissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa dutasteridialtistuksen kesto oli yhteensä 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 yhdysvaltalaisesta (n = 339

rintasyöpätapausta ja n = 6 780 verrokkia) ja toinen brittiläisestä (n = 398 rintasyöpätapausta ja n = 3 930 verrokkia) terveydenhuollon tietokannasta, ei todettu miesten rintasyöpärisikin suurentuvan 5-alfareduktaasi-inhibiittorien käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4). Ensimmäisen tutkimuksen tuloksissa ei todettu positiivista yhteyttä miesten rintasyöpään (suhteellinen riski  $\geq 1$  vuoden käytöstä ennen rintasyöpädiagnoosia verrattuna  $< 1$  vuoden käyttöön 0,70; 95 % lv 0,34; 1,45). Toisessa tutkimuksessa rintasyövän kehittymisen arvioitu vetosuhte 5-alfareduktaasi-inhibiittorien käytön yhteydessä verrattuna tilanteeseen, jossa näitä valmisteita ei käytetty, oli 1,08 (95 % lv 0,62; 1,87).

Ei ole vahvistettu, onko miesten rintasyövän ja pitkäaikaisen dutasteridin käytön välillä syy-yhteys.

#### *Vaikutus miehen hedelmällisyyteen*

Dutasteridin 0,5 mg:n päiväannoksen vaikutusta siemennesteen ominaisuuksiin tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla iältään 18–52 vuotta (n = 27 dutasteridiryhmässä, n = 23 plaseboryhmässä) 52 hoitoviikon aikana ja 24 viikon hoidon jälkeisen seurantajakson aikana. Lähtötasoon verrattuna viikolla 52 keskimääräinen siittiöiden kokonaismäärän väheneminen oli 23 %, siemennesteen tilavuuden pieneneminen 26 % ja siittiöiden liikkuvuuden hidastuminen 18 % dutasteridiryhmässä verrattuna muutoksiin lähtötasosta plaseboryhmässä. Siittiöiden konsentraatio ja morfologia pysyivät muuttumattomina. 24 viikon seurantajakson jälkeen keskimääräinen siittiöiden kokonaismäärän prosentuaalinen muutos pysyi dutasteridiryhmässä 23 % pienempänä lähtötasoon nähden. Vaikkakin kaikkien parametrien keskimääräiset arvot pysyivät kaikkina ajankohtina normaalirajoissa eivätkä saavuttaneet ennalta määrättyjä kriteereitä kliinisesti merkitsevistä muutoksesta (30 %), kahdella henkilöllä dutasteridiryhmässä oli siittiöiden määrän yli 90 %:n väheneminen lähtötasosta viikon 52 kohdalla, ja heillä todettiin osittainen palautuminen 24 viikon seurantajakson aikana. Miesten heikentyneen hedelmällisyyden mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

#### DUTASTERIDI YHDESSÄ ALFASALPAAJA TAMSULOSIININ KANSSA

Dutasteridia 0,5 mg/vrk (n = 1 623), tamsulosiinia 0,4 mg/vrk (n = 1 611) tai yhdistelmähoitoa dutasteridi 0,5 mg plus tamsulosiini 0,4 mg (n = 1 610) arvioitiin miespotilailla, joilla oli kohtalaisia tai vaikeita BPH-oireita, prostatan tilavuus  $\geq 30$  ml ja PSA-arvo rajoissa 1,5–10 ng/ml monikansallisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmin tehdyssä monikeskustutkimuksessa (CombAT-tutkimus). Noin 53 %:lla tutkittavista oli ollut aiempi 5-alfareduktaasi-inhibiittori- tai alfasalpaajahoito. Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma kahden ensimmäisen hoitovuoden aikana oli IPSS:n (International Prostate Symptom Score) muutos. IPSS on 8-kohtainen oireiden arviointiasteikko, joka perustuu AUA-SI-kartoitukseen (American Urological Association Symptom Index), johon on lisätty elämänlaatua koskeva kysymys. Toissijaiset tehoa mittaavat päätetapahtumat kahden vuoden kohdalla olivat maksimaalinen virtsan virtaus ( $Q_{max}$ ) ja prostatan tilavuus.

IPSS:n osalta yhdistelmähoito saavutti merkitsevyyden kolmannelta kuukaudesta lähtien verrattuna dutasteridin ja yhdeksännestä kuukaudesta lähtien verrattuna tamsulosiiniin.  $Q_{max}$ :n osalta yhdistelmähoito saavutti merkitsevyyden kuudennesta kuukaudesta lähtien verrattuna dutasteridiin sekä tamsulosiiniin.

Neljännän hoitovuoden kohdalla ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli ensimmäisen akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen ajankohta. Neljän hoitovuoden jälkeen yhdistelmähoito vähensi tilastollisesti merkitsevästi akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen riskiä (65,8 %:n riskin väheneminen  $p < 0,001$  [95 % CI 54,7 %–74,1 %]) verrattuna tamsulosiinimonoterapiaan. Akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen insidenssi neljännestä 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 insidenssi neljännestä vuoteen mennessä oli yhdistelmähoitoryhmässä 4,2 % ja dutasteridiryhmässä 5,2 %.

Toissijaiset tehoa mittaavat päätetapahtumat neljän hoitovuoden jälkeen olivat kliinisen progression ajankohta (määritelty seuraavien osien yhdistelmäksi: IPSS:n huonontuminen  $\geq 4$  pisteellä, BPH:hon liittyvät akuutit virtsaummet, inkontinenssi, virtsatieinfektio (VTI) ja munuaisten vajaatoiminta), IPSS:n (International Prostate Symptom Score) muutos, maksimaalinen virtsan virtaus ( $Q_{max}$ ) ja prostatan tilavuus. Oheisessa taulukossa esitetään tulokset neljän vuoden hoitokaudelta.

Parametri	Ajankohta	Yhdistelmähoito	Dutasteridi	Tamsulosiini
Akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi	Ilmaantuvuus 48 kk:n kohdalla	4,2	5,2	11,9 <sup>a</sup>



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

Lähtötason arvot ovat keskiarvoja ja muutokset lähtötasosta ovat korjattuja keskiarvon muutoksia.

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

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

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

#### KARDIOVASKULAARISET HAITTATAVAHTUMAT:

Neljä vuotta kestäneessä 4 844 miestä käsittäneessä dutasteridin ja tamsulosiinin yhteiskäyttötutkimuksessa 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 eturauhassyövän tutkimista varten edeltävästi eturauhasen biopsia, jonka tulos oli negatiivinen, ja PSA:n lähtöarvot olivat 2,5–10,0 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 alfasalpaajan kanssa (12/1 152, 1,0 %) verrattuna dutasteridia ilman alfasalpaajaa käyttäneisiin tutkittaviin (18/2 953, 0,6 %), lumevalmistetta yhdessä alfasalpaajan kanssa käyttäneisiin (1/1 399, < 0,1 %) ja lumevalmistetta ilman alfasalpaajaa käyttäneisiin (15/2 727, 0,6 %) (ks. kohta 4.4).

12 satunnaistetun, lume- tai vertailuvalmistekontrolloidun kliinisen tutkimuksen meta-analyysissä (n = 18 802), jossa arvioitiin kardiovaskulaarihaittatapahtumien kehittymisen riskiä dutasteridin käytön yhteydessä (verrattuna vertailuvalmisteisiin), ei todettu johdonmukaista, tilastollisesti merkitsevää sydämen vajaatoiminnan riskin suurenemista (RR 1,05; 95 % lv 0,71; 1,57), akuutin sydäninfarktin riskin suurenemista (RR 1,00; 95 % lv 0,77; 1,30) eikä aivohalvausriskin suurenemista (RR 1,20; 95 % lv 0,88; 1,64).

#### Eturauhassyöpä ja korkean asteen kasvaimet

Neljä vuotta kestäneessä lumevalmisteen ja dutasteridin 8 231 50–75-vuotiasta miestä käsittäneessä vertailussa (miehille oli tehty eturauhassyövän tutkimista varten edeltävästi eturauhasen biopsia, jonka tulos oli negatiivinen, ja PSA:n lähtöarvot olivat 2,5–10,0 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 syövästä molemmissa hoitoryhmissä diagnosoitiin matala-asteiseksi (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 (vastaavasti < 0,1 %:lla tutkittavista vrt. 0,5 %:lla tutkittavista) (ks. kohta 4.4). 7–10 Gleason-pisteen syöpien ilmaantuvuudessa ei ollut eroa (p = 0,81).

REDUCE-tutkimuksen 2-vuotisessa lisäseurantatutkimuksessa ei todettu uusia 8–10 Gleason-pisteen eturauhassyöpätapauksia.

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 0,5 % (n = 8) dutasteridiryhmässä, 0,7 % (n = 11) tamsulosiiniryhmässä ja 0,3 % (n = 5) yhdistelmähoitoryhmässä.

Neljässä eri epidemiologisessa väestötutkimuksessa (joista kahdessa kokonaispopulaatio oli 174 895 henkilöä, yhdessä 13 892 henkilöä ja yhdessä 38 058 henkilöä) todettiin, että 5-alfareduktaasi-inhibiittorien käytöllä ei ole yhteyttä korkean asteen eturauhassyöpään, eturauhassyöpään eikä kokonaiskuolleisuuteen.

Dutasteridin ja korkean asteen eturauhassyövän välinen yhteys ei ole selvä.

#### *Vaikutukset seksuaalitoimintoihin:*

Dutasteridin ja tamsulosiinin kiinteän yhdistelmävalmisteen vaikutuksia seksuaalitoimintoihin arvioitiin kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa seksuaalisesti aktiivisilla miehillä, joilla oli BPH (n = 243 dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmäryhmässä, n = 246 lumeryhmässä). Tutkimuksessa todettiin, että Men's Sexual Health Questionnaire -pisteet (MSHQ) pienenevät (huononivat) yhdistelmäryhmässä tilastollisesti merkitsevästi enemmän (p < 0,001). Pisteiden pieneneminen liittyi lähinnä ejakulaatiota ja kokonaistyytyväisyyttä koskevien osioiden huononemiseen pikemminkin kuin erektio-osioiden. Nämä vaikutukset eivät vaikuttaneet tutkittavien käsitykseen yhdistelmähoidosta, jolle annettiin koko tutkimuksen ajan tilastollisesti merkitsevästi paremmat tyytyväisyysarviot kuin lumehoidolle (p < 0,05). Tässä tutkimuksessa seksuaalitoimintoihin kohdistuvia haittatapahtumia ilmeni 12 hoitokuukauden ajan ja noin puolet niistä korjautui 6 kuukauden kuluessa hoidon lopettamisesta.

Dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmähoidon ja dutasteridimonoterapian tiedetään aiheuttavan seksuaalitoimintoihin kohdistuvia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Kuten muissakin kliinisissä tutkimuksissa, mm. CombAT- ja REDUCE-tutkimuksissa on todettu, seksuaalitoimintoihin liittyvien haittatapahtumien ilmaantuvuus pienenee ajan mittaan, kun hoitoa jatketaan.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

Dutasteridilla on suuri jakautumistilavuus (300–500 l), ja se sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (> 99,5 %). Päivittäisen annostelun jälkeen dutasteridin pitoisuudet seerumissa ovat 65 % vakaan tilan pitoisuudesta yhden kuukauden kuluttua ja noin 90 % 3 kuukauden kuluttua.

Vakaan tilan pitoisuudet seerumissa – noin 40 ng/ml – saavutetaan kuuden kuukauden kuluttua 0,5 mg:n annoksella kerran päivässä annettuna. Keskimäärin 11,5 % seerumissa olevasta dutasteridista jakaantui siemennesteeseen.

### Biotransformaatio

Dutasteridi metaboloituu voimakkaasti *in vivo*. *In vitro* dutasteridi metaboloituu sytokromi P450 3A4:n ja 3A5:n vaikutuksesta kolmeksi monohydroksyloiduksi metaboliitiksi ja yhdeksi dihydroksyloiduksi

metaboliitiksi.

Vakaaseen tilaan johtavan oraalisen dutasteridin 0,5 mg/vrk annostelun jälkeen 1,0 %–15,4 % (keskimäärin 5,4 %) annoksesta erittyy muuttumattomana dutasteridina ulosteisiin. Loppu erittyy ulosteisiin neljänä pääasiallisena metaboliittina käsittäen 39 %, 21 %, 7 % ja 7 % lääkeaineperäistä materiaalia ja kuutena vähäisempänä metaboliittina (alle 5 % kukin). Vain hyvin pieniä määriä muuttumatonta dutasteridia (alle 0,1 % annoksesta) todetaan ihmisen virtsassa.

#### Eliminaatio

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

Matalilla seerumin pitoisuuksilla (alle 3 ng/ml) dutasteridi puhdistuu nopeasti sekä pitoisuusriippuvaisen että pitoisuudesta riippumattoman eliminaatioreitin kautta. 5 mg:n tai tätä pienemmillä kerta-annoksilla ilmeni merkkejä nopeasta puhdistumasta ja lyhyestä 3–9 päivän puoliintumisajasta.

Terapeuttisina pitoisuuksina, toistuvan 0,5 mg/vrk annostelun jälkeen hitaampi, lineaarinen eliminaatioreitti on vallitseva ja puoliintumisaika on noin 3–5 viikkoa.

#### Läkkäät

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Kuitenkin alle 0,1 % vakaan tilan 0,5 mg:n dutasteridiannoksesta erittyy ihmisen virtsaan. Sen vuoksi kliinisesti merkitseviä dutasteridipitoisuuksien nousuja plasmassa ei ole odotettavissa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

#### Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu (ks. kohta 4.3). Koska dutasteridi eliminoituu pääasiallisesti metaboliitteiksi, dutasteridipitoisuudet plasmassa voivat nousta ja dutasteridin puoliintumisaika voi pidentyä tällaisilla potilailla. (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Yleistä toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta tarkastelevat tutkimukset eivät ole toistaiseksi osoittaneet mitään erityistä riskiä ihmisille.

Lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa urosrotilla on todettu prostatan ja rakkularauhasten painon pienentymistä, vähentynyttä erityistä lisäsukupuolirauhasista samoin kuin hedelmällisyyden heikentymistä (aiheutuu dutasteridin farmakologisesta vaikutuksesta). Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Kuten muidenkin 5-alfareduktaasi-inhibiittoreiden käytön yhteydessä rotilla ja kaneilla on todettu koirassikiöiden feminisaatiota, kun dutasteridia annettiin tiineyden aikana. Dutasteridia on todettu naarasrottien veressä sen jälkeen kun ne ovat paritelleet dutasteridilla hoidettujen urosten kanssa. Kun dutasteridia annettiin tiineyden aikana kädellisille, koirassikiöiden feminisaatiota ei todettu veren altistustasoilla, jotka olivat riittävästi suurempia kuin todennäköinen altistus ihmisen siemennesteen kautta. On epätodennäköistä, että poikasikiöön kohdistuisi vahingollisia vaikutuksia siemennesteen mukana kulkeutuvasta dutasteridista.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Kapselin ydin:*

Butyylihydroksitolueeni (E321)

Glyserolimonokaprylokapraatti (tyyppi I)

*Kapselin kuori:*

liivate  
glyseroli  
titaanidioksidi (E171)  
keltainen rautaoksidi (E172)

*Muut aineet:*

keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit  
lesitiini (voi sisältää soijaöljyä) (E322)  
puhdistettu vesi

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

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

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Valkoinen, läpinäkymätön PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus, jossa 10, 30, 50, 60 tai 90 kapselia.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Dutasteridi imeytyy ihon läpi. Sen vuoksi kosketusta vuotavien kapselien kanssa tulee välttää. Jos kosketusta on tapahtunut vuotavien kapselien kanssa, kosketuspinta on välittömästi pestävä vedellä ja saippualla (ks. kohta 4.4).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

33583

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.06.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.08.2020