

## 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 112,6 mg propyleeniglykolia.

Kapseli voi sisältää soijalesitiinijäämiä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Pitkänomaisia kovia kapseleita, joissa on ruskea runko-osa ja beige kansiosa, jossa mustalla painovärillä merkintä C001.

Jokainen kova kapseli sisältää tamsulosiinihydrokloridi-depotpellejia 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 lumevalmisteseen (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 tulkinnessa 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 häiritsevät tapahtumat*

Kahdessa neljän vuoden kliinisessä tutkimuksessa sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus (sydämen vajaatoiminta on yhdistetty termi raportoiduista tapahtumista, pääasiassa sydämen vajaatoiminnasta ja kongesttiivisesta sydämen vajaatoiminnasta) oli marginaalisesti suurempi tutkittavilla, jotka saivat dutasteridin ja alfa<sub>1</sub>-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 alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptoriantagonisteista eivät tue päätelmää lisääntyneistä kardiovaskulaarisista riskeistä (ks. kohta 5.1).

#### *Rintarauhasen neoplasia*

Miesten rintasyöpää on raportoitu harvoin dutasteridia käyttäneillä miehillä kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Epidemiologiset tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että miesten rintasyövän riski ei suurene 5-alfareduktaasin estäjien käytön yhteydessä (ks. kohta 5.1). Lääkärin 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 alfa<sub>1</sub>-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 alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptoriantagonistihoidoa ennen

PDE5-estäjähoitoon aloittamista. Symptomaattinen: Alfasalpaajien, mukaan lukien tamsulosiini, ja PDE5-estäjien (esim. sildenafili, tadalafili, vardenafiili) yhteiskäytössä kehoitetaan noudattamaan varovaisuutta. Sekä alfa<sub>1</sub>-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, käyttääkö leikkaukseen tuleva potilas tai onko hän aiemmin käyttänyt Dutasteride/Tamsulosin Orion -valmistetta, ja huolehdittava asianmukaisista varoitoimenpiteistä 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 käyttävillä potilailla ja varovaisuutta on noudatettava sen käytössä keskivoimakasta CYP3A4:n estäjää, voimakasta tai keskivoimakasta CYP2D6:n estäjää tai CYP3A4:n estäjää yhdessä CYP2D6:n estäjän kanssa käyttävillä potilailla tai potilailla, joiden tiedetään olevan hitaita CYP2D6-metaboloijia.

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Apuaineet*

Dutasteride/Tamsulosin Orion kovat kapselit saattavat sisältää soijalesitiinijäämiä. Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää potilaalle, jolla on maapähkinä- tai soija-allergia.

### **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 eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että CYP3A4 ja CYP3A5 katalysoivat tätä metaboliaa. Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa ei ole tehty varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia. Populaatiofarmakokineettisessä tutkimuksessa dutasteridin pitoisuudet seerumissa olivat kuitenkin samanaikaisesti verapamiilia tai diltiatseemia (kohtalaisia CYP3A4:n 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 alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptoriantagonistit. Dutasteridi-tamsulosiinia ei pidä antaa yhdessä muiden alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptoriantagonistien kanssa.

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

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

Vakuuttavaa lääke-lääkeyhteisvaikutustutkimusta tamsulosiinihydrokloridin ja varfariinin välillä ei ole tehty. Rajallisten *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimusten tulokset ovat epä johdonmukaisia. Diklofenaakki ja

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

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

*In vitro* tamsulosiinin vapaa fraktio ihmisen plasmassa ei muutu diatsepaamin, propranololin, trikloorimetiatsidin, 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.

Viitteitä 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 yhdistelmähoitosta 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 samanarvoisuus 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 määrääjälle.

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 -yhdistelmähoitolla, 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 <sup>a</sup>	Dutasteridi	Tamsulosiini <sup>c</sup>
Hermosto	Pyörtyminen	-	-	Harvinainen
	Huimaus	Yleinen	-	Yleinen
	Päänsärky	-	-	Melko harvinainen
Sydän	Sydämen vajaatoiminta (yhdistetty termi <sup>1</sup> )	Melko harvinainen	Melko harvinainen <sup>d</sup>	-
	Sydämentykytys	-	-	Melko harvinainen
Verisuonisto	Ortostaattinen hypotensio	-	-	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Riniitti	-	-	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ummetus	-	-	Melko harvinainen
	Ripuli	-	-	Melko harvinainen

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Dutasteridi + tamsulosiini <sup>a</sup>	Dutasteridi	Tamsulosiini <sup>c</sup>
	Pahoinvointi	-	-	Melko harvinainen
	Oksentelu	-	-	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudus	Angioedeema	-	-	Harvinainen
	Stevens-Johnsonin syndrooma	-	-	Hyvin harvinainen
	Urtikaria	-	-	Melko harvinainen
	Ihottuma	-	-	Melko harvinainen
	Kutina	-	-	Melko harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	Priapismi	-	-	Hyvin harvinainen
	Impotenssi <sup>3</sup>	Yleinen	Yleinen <sup>b</sup>	-
	Muuttunut (heikentynyt) libido <sup>3</sup>	Yleinen	Yleinen <sup>b</sup>	-
	Ejakulaatiohäiriöt <sup>3^</sup>	Yleinen	Yleinen <sup>b</sup>	Yleinen
	Rintojen häiriöt <sup>2</sup>	Yleinen	Yleinen <sup>b</sup>	-
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Heikkous	-	-	Melko harvinainen

<sup>a</sup> dutasteridi + tamsulosiini: CombAT-tutkimuksesta – vuodesta yksi vuoteen neljä näiden haittatapahtumien yleisyydet laskivat hoidon kuluessa.

<sup>b</sup> dutasteridi: kliinisistä BPH-monoterapiatutkimuksista

<sup>c</sup> tamsulosiini: tamsulosiinin EU Core Safety Profile -dokumentista.

<sup>d</sup> REDUCE-tutkimuksesta (ks. kohta 5.1).

<sup>1</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, kardiopulmonaaliseen vajaatoiminnasta, kongestiivisesta kardiomyopatiasta.

<sup>2</sup> Mukaan lukien rintojen arkuuden ja rintojen suureneminen.

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

<sup>^</sup> 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 alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptoriantagonistien, myös tamsulosiinin, käyttöön (ks. kohta 4.4).

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **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 tukihoitoa tarpeen mukaan.

### *Tamsulosiini*

Raportoidussa akuutissa yliannostustapauksessa annos on ollut 5 mg tamsulosiinihydrokloridia. Potilaalla todettiin akuutti hypotensio (systolinen verenpaine 70 mmHg), oksentelua ja ripulia, ja nestehoidon jälkeen potilas voitiin kotiuttaa samana päivänä. Yliannostuksen aiheuttamassa akuutissa hypotensiossa annetaan kardiiovaskulaarista tukihoitoa. 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 tukihoitoa. 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 aktiivihiiltä ja osmoottista laksatiivia, kuten natriumsulfaattia.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvun lääkkeet, Adrenergisia alfareseptoreita salpaavat lääkeaineet, ATC-koodi: G04CA52

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

Dutasteridi estää sekä  $5\alpha$ -reduktaasin tyypin 1 että tyypin 2 isoentsyymejä, jotka aiheuttavat testosteronin muuttumisen dihydrotestosteroniksi (DHT). DHT on tärkein eturauhasen kasvusta ja eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun kehittymisestä vastaava androgeeni. Tamsulosiini salpaa adrenergisia  $\alpha_{1a}$ - ja  $\alpha_{1d}$ -reseptoreja eturauhasen stroomaosan sileissä lihaksissa ja virtsarakon kaulassa. Noin 75 % eturauhasen  $\alpha_1$ -reseptoreista kuuluu  $\alpha_{1a}$ -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  $\geq 30$  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 alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptoriantagonistihoido. Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma kahden ensimmäisen hoitovuoden aikana oli IPSS:n (International Prostate Symptom Score) muutos. IPSS on 8-kohtainen oireiden arviointiasteikko, joka perustuu AUA-SI-kartoitukseen (American Urological Association -Symptom Index), johon on lisätty elämänlaatua koskeva kysymys.

Toissijaiset tehoa mittaavat päätetapahtumat kahden hoitovuoden kohdalla olivat maksimaalinen virtsan virtaus ( $Q_{max}$ ) ja prostatan tilavuus. IPSS:n osalta yhdistelmähoito saavutti merkitsevän eron kolmannelta kuukaudesta lähtien verrattuna dutasteridiin ja yhdeksännestä kuukaudesta lähtien

verrattuna tamsulosiiniin.  $Q_{max}$ :n osalta yhdistelmähoito saavutti merkitsevän eron kuudennesta kuukaudesta lähtien verrattuna dutasteridiin sekä tamsulosiiniin.

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

Virtsan virtaama parani (korjattu keskiarvo) lähtötasoon verrattuna 2,4 ml/s yhdistelmähoidolla, 1,9 ml/s 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 neljänteen vuoteen mennessä oli yhdistelmähoitoryhmässä 4,2 % ja tamsulosiiniryhmässä 11,9 % ( $p < 0,001$ ). Verrattuna dutasteridimonoterapiaan yhdistelmähoito vähensi akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen riskiä 19,6 % ( $p = 0,18$  [95 % CI -10,9 % – 41,7 %]). Akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen ilmaantuvuus neljänteen vuoteen mennessä oli 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: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 hoitajaksolta.

Parametri	Ajankohta	Yhdistelmähoito	Dutasteridi	Tamsulosiini
Akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehty leikkaus (%)	Ilmaantuvuus 48 kk:n kohdalla	4,2	5,2	11,9 <sup>a</sup>
Kliininen progressio* (%)	48 kk	12,6	17,8 <sup>b</sup>	21,5 <sup>a</sup>
IPSS (yksikköä)	[Lähtötaso] 48 kk (muutos lähtötasosta)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 <sup>b</sup>	[16,4] -3,8 <sup>a</sup>
$Q_{max}$ (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 muuntumisalueen tilavuus (ml)#	[Lähtötaso] 48 kk (prosentuaalinen muutos lähtötasosta)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 <sup>a</sup>
BPH impakti-indeksi (BII) (yksikköä)	[Lähtötaso] 48 kk (muutos lähtötasosta)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 <sup>b</sup>	[5,3] -1,2 <sup>a</sup>

IPSS kysymys 8 (BPH:aan liittyvä terveydentila) (yksikköä)	[Lähtötaso] 48 kk (muutos lähtötasosta)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 <sup>b</sup>	[3,6] -1,1 <sup>a</sup>
---	--	---------------	----------------------------	----------------------------

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

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

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

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

<sup>b</sup> Yhdistelmähoidolla saavutettu merkitsevyys ( $p < 0,001$ ) vs. 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  $\geq 30$  ml ja PSA-arvo 1,5–10 ng/ml. Tämän jälkeen tutkimuksia jatkettiin avoimena 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 tyrokseenin 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 normaalialueella (0,5–5/6 mU/l), ja vapaan tyrokseenin pitoisuus oli vakaa ja normaalialueella ja samanlainen lume- ja dutasteridihoidon aikana, joten TSH:n muutosten ei katsottu olevan kliinisesti merkittäviä. Yhdessäkään kliinisessä tutkimuksessa ei ole havaittu viitteitä dutasteridin haitallisesta vaikutuksesta kilpirauhasen toimintaan.

Rintojen kasvaimet:

Kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa dutasteridialtistuksen kesto oli yhteensä 3 374 potilasvuotta, dutasteridihoidon saaneilla potilailla oli raportoitu kaksi miesten rintasyöpätapausta ja lumeryhmän potilailla yksi tapaus, kun potilaita rekisteröitiin 2 vuoden avoimeen jatkotutkimukseen. Neljä vuotta kestäneissä CombAT- ja REDUCE-nimisissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa dutasteridialtistuksen kesto oli yhteensä 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 verrokkaa) ja toinen isobritannialaisessa (n = 398 rintasyöpätapausta ja n = 3 930 verrokkaa) 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 alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptoriantagonistin kanssa (12/1 152, 1,0 %) verrattuna dutasteridia ilman alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptoriantagonistia käyttäneisiin tutkittaviin (18/2 953, 0,6 %), lumevalmistetta yhdessä alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptoriantagonistin kanssa käyttäneisiin (1/1 399, < 0,1 %) ja lumevalmistetta ilman alfa<sub>1</sub>-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 syöivistä molemmissa hoitoryhmissä diagnosoitiin matala-asteisiksi (5–6 Gleason-pistettä, 70 %).

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

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

Neljä vuotta kestäneessä BPH-tutkimuksessa (CombAT), jossa ei ollut tutkimussuunnitelman määräämiä biopsioita ja kaikki eturauhassyöpädiagnoosit perustuivat epäilyn perusteella tehtyihin biopsioihin, 8–10 Gleason-pisteen syöpien esiintymistiheydet olivat (n = 8, 0,5 %) dutasteridiryhmässä, (n = 11, 0,7 %) 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 epästabiilitetilla on merkittävä osa. Kerääntymis- ja tyhjennysoireisiin kohdistuvat vaikutukset säilyvät pitkäaikaishoidon aikana. Leikkaushoidon tai katetroinnin tarve lykkääntyy merkitsevästi.

Alfa<sub>1</sub>-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 tyhjään mahaan että aterian jälkeen. Kun dutasteridi-tamsulosiini annettiin aterian yhteydessä, tamsulosiinosan huippupitoisuus (C<sub>max</sub>) oli 30 % pienempi kuin tyhjään mahaan annetun annoksen jälkeen. Ruoka ei vaikuttanut tamsulosiinin AUC-arvoon.

#### Imeytyminen

##### Dutasteridi

Suun kautta annettun 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 ateriasta. 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 kyllästyvä kliinisesti merkityksellisillä pitoisuusalueilla ja toinen ei ole kyllästyvä. Kun pitoisuus seerumissa on pieni (alle 3 ng/ml), dutasteridi poistuu nopeasti sekä pitoisuudesta riippuvaisen, että siitä riippumattoman poistumisreittein kautta. Kerta-annoksen ollessa 5 mg tai pienempi havaittiin viitteitä nopeasta puhdistumasta ja lyhyestä 3–9 vuorokauden puoliintumisajasta.



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

#### Tamsulosiini

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

Kun välittömästi lääkeaineen vapauttavaa lääkemuotoa annetaan laskimoon tai suun kautta, tamsulosiinin eliminoitumisen puoliintumisaika plasmassa on 5–7 tuntia. Koska säädellysti vapauttavien tamsulosiini-kapseleiden farmakokinetiikka on riippuvaista imeytymisnopeudesta, aterian jälkeen annetun tamsulosiinin näennäinen eliminoitumisen puoliintumisaika on noin 10 tuntia ja vakaan tilan aikana se on noin 13 tuntia.

#### lääkkäät 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–keskivaikea ( $30 \leq CL_{cr} < 70$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tai keskivaikea–vaikea ( $10 \leq CL_{cr} < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) munuaisten vajaatoiminta, ja 6 tutkittavalla, joilla oli normaali munuaistoiminta ( $CL_{cr} > 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). 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 m<sup>2</sup>) 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 alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptoriantagonistien tunnettujen farmakologisten vaikutusten kanssa. Seuraavat tiedot perustuvat erillisistä aineosista saatuihin tietoihin.

#### *Dutasteridi*

Tämänhetkissä 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 proliferaatiivisten muutosten ilmaantuvuutta naarailta. Näitä löydöksiä, jotka välittyvät todennäköisesti hyperprolaktinemian 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  
Titaanidioksidi (E171)  
Soijalesitiini

*Tamsulosiinipelletit:*

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), 30-prosenttinen dispersio  
Mikrokiteinen selluloosa  
Dibutyylisebacaatti  
Polysorbaatti 80  
Kolloidinen, hydratoitu piidioksidi  
Kalsiumstearaatti

*Musta painoväri:*

Shellakka  
Musta rautaoksidi (E172)  
Propyleeniglykoli  
Väkevä ammoniakki  
Kaliumhydroksidi

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

Kestoaika avaamisen jälkeen: 90 päivää.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

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 Oyj  
Orionintie 1  
02200 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

36021

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.4.2019

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.1.2020