

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dutasteride Medical Valley 0,5 mg kapseli, pehmeä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 0,5 mg dutasteridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Kapseli sisältää lesitiiniä (voi sisältää sojaöljyä) (E322) ja 299,46 mg propyleeniglykolimonokaprylaattia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä

Dutasteride Medical Valley -kapselit ovat pitkänomaisia, vaaleankeltaisia, pehmeitä liivatekapseleita (noin 16,5 x 6,5 mm), jotka sisältävät läpinäkyvää nestettä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Akuutin virtsaummen ja kirurgisten toimenpiteiden riskin vähentäminen potilailla, joilla on kohtalaisia tai vaikeita BPH-oireita.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Dutasteride Medical Valley -valmistetta voidaan käyttää yksinään tai yhdessä alfalupaaja tamsulosiin (0,4 mg) kanssa (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Annostus

Aikuiset (mukaan lukien iäkkäät potilaat)

Suosittelun Dutasteride Medical Valley -annos on yksi kapseli (0,5 mg) suun kautta kerran vuorokaudessa. Kapselit tulisi niellä kokonaisina, eikä 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. Vaikka paranemista voidaan todeta jo varhaisessa vaiheessa, saattaa kestää jopa 6 kuukautta ennen kuin hoitovaste voidaan todeta. Iäkkäille potilaille annoksen muutos ei ole tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

4.3 Vasta-aiheet

Dutasteride Medical Valley on kontraindisoitu

- potilaille, jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle, muille 5-alfareduktaasin estäjille, soijalle, maapähkinälle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- naisille, lapsille ja nuorille (ks. kohta 4.6)
- vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Eturauhassyöpä ja korkean asteen kasvaimet

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

Prostataespisifinen antigeeni (PSA)

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

Dutasteridia saavien potilaiden PSA-lähtöpitoisuudet on määritettävä uudelleen kuuden kuukauden dutasteridihoidon jälkeen. Tämän jälkeen on suositeltavaa seurata PSA-arvoja säännöllisesti.

Dutasteridihoidon aikana matalimmasta PSA-arvosta vahvistetusti kohonneet PSA-arvot voivat viitata eturauhassyöpään (etenkin korkean asteen syöpään) tai huonoon hoitomyöntyvyyteen, ja ne on arvioitava huolellisesti, vaikka PSA-arvot olisivat edelleen 5-alfareduktaasin estäjiä käyttämättömien miesten viitealueen rajoissa (ks. kohta 5.1). Dutasteridia käyttävän potilaan PSA-arvojen tulkinnassa on vertailuarvoina käytettävä aikaisempia PSA-arvoja.

Dutasteridihoido ei häiritse PSA:n käyttökelpoisuutta eturauhassyövän diagnostiikassa sen jälkeen, kun uusi lähtöarvo on määritetty.

PSA:n kokonaispitoisuudet seerumissa palautuvat lähtötasolle 6 kuukauden kuluessa hoidon lopettamisesta. Vapaan ja kokonais-PSA:n suhde pysyy muuttumattomana myös dutasteridihoidon aikana. Jos lääkäri päättää käyttää vapaan PSA:n prosentuaalista osuutta apuna eturauhassyövän toteamiseen, arvoa ei tarvitse korjata dutasteridihoidon saavilla miehillä.

Eturauhasen tunnustelu peräsuolen kautta (tuseeraus) sekä muut eturauhassyöpätutkimukset on tehtävä potilailla ennen dutasteridihoidon aloittamista ja määräajoin sen jälkeen.

Kardiovaskulaariset haittatapahtumat

Kahdessa neljän vuoden kliinisessä tutkimuksessa sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus (sydämen vajaatoiminta on yhdistetty termi raportoiduista tapahtumista, pääasiassa sydämen vajaatoiminnasta ja kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta) oli marginaalisesti suurempi tutkittavilla, jotka saivat dutasteridin ja alfasalpaajan, ensisijaisesti tamsulosiinin, yhdistelmää, verrattuna tutkittaviin, jotka eivät saaneet tätä yhdistelmää. Näissä tutkimuksissa sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus oli kuitenkin pienempi kaikissa aktiivisesti hoidetuissa ryhmissä verrattuna lumeryhmään, ja muut saatavilla olevat tiedot

dutasteridista tai alfasalpaajista eivät tue päätelmää lisääntyneistä kardiovaskulaarisista riskeistä (ks. kohta 5.1).

Rintarauhasen neoplasia

Miesten rintasyöpää on raportoitu harvoin dutasteridia käyttäneillä miehillä kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Epidemiologiset tutkimukset eivät kuitenkaan ole osoittaneet miesten rintasyövän riskin suurenevan 5-alfareduktaasin estäjien käytön yhteydessä (ks. kohta 5.1). Lääkärien on ohjeistettava potilaitaan viipymättä ilmoittamaan kaikista rintakudoksen muutoksista, kuten kyhmyistä tai nännieritteestä.

Vuotavat kapselit

Dutasteridi imeytyy ihon läpi, ja siksi naiset, lapset ja nuoret eivät saa olla kosketuksissa vuotavien kapseleiden kanssa (ks. kohta 4.6). Jos iho on joutunut kosketuksiin vuotavan kapselin 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 keskivaikkea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Soijalesitiini saattaa sisältää soijaproteiinia. Tästä johtuen lesitiini (soija) voi olla allergisoivaa potilaille, jotka ovat yliherkkiä soijalle.

Tämä lääkevalmiste sisältää 299,46 mg propyleeniglykolimonokaprylaattia per kapseli.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tietoa PSA-pitoisuuden laskusta seerumissa dutasteridihoidon aikana ja ohjeet prostatasyövän toteamiseksi, ks. kohta 4.4.

Muiden lääkkeiden vaikutus dutasteridin farmakokinetiikkaan

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

Dutasteridi eliminoituu pääasiassa metaboliateitse. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että CYP3A4 ja CYP3A5 katalysoivat tätä metaboliaa. Muodollisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty potenttien CYP3A4:n inhibiittoreiden kanssa. Populaatiofarmakokineettisessä tutkimuksessa dutasteridin pitoisuudet seerumissa olivat kuitenkin keskimäärin 1,6–1,8 kertaa korkeampia pienellä osalla potilaita, joita hoidettiin samanaikaisesti verapamiililla (1,6) tai diltiatseemilla (1,8) (kohtalaisen voimakkaita CYP3A4:n inhibiittoreita ja P-glykoproteiinin inhibiittoreita), kuin muilla potilailla.

Pitkäaikainen yhdistelmähoito dutasteridilla ja CYP3A4-entsyymin potenteilla inhibiittoreilla (esim. suun kautta annettavalla ritonavirilla, indinavirilla, nefatsodonilla, itrakonatsolilla, ketokonatsolilla) voi nostaa dutasteridin pitoisuutta seerumissa. Lisääntynyt 5-alfareduktaasin inhibitiio suuremmalla dutasteridialtistuksella ei kuitenkaan ole todennäköistä. Dutasteridin annostelutiheyden harventamista voidaan kuitenkin harkita, jos haittavaikutuksia esiintyy. On huomattava, että entsyymi-inhibitiotapauksessa 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 eikä teratsosiinin farmakokinetiikkaan. Tässä tutkimuksessa ei ollut myöskään merkkejä farmakodynaamisesta interaktiosta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Dutasteridin käyttö naisille on kontraindisoitu.

Raskaus

Muiden 5-alfareduktaasin estäjien 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, kohdistuuko poikasikiöön haittoja, jos raskaana oleva nainen altistuu dutasteridihoitoa saavan miehen siemennesteelle (riski on suurin ensimmäisten 16 raskausviikon aikana).

Kuten muidenkin 5-alfareduktaasin estäjien 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.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Dutasteridi monoterapiana

Noin 19 % dutasteridia saaneista 2 167 potilaasta kahden vuoden faasin III lumekontrolloiduissa tutkimuksissa sai haittavaikutuksia ensimmäisen hoitovuoden aikana. Suurin osa haitoista oli lieviä tai kohtalaisia ja kohdistui sukuelimiin. Haittatapahtumaprofiilissa ei ollut todettavissa muutoksia, kun hoitoa jatkettiin vielä kahden vuoden 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 joiden ilmaantuvuus ensimmäisen hoitovuoden aikana oli suurempi dutasteridilla hoidetuilla potilailla kuin plasebolla hoidetuilla potilailla. Haittatapahtumat markkinoille tulon jälkeen poimittiin spontaaneista 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).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Ilmaantuvuus kliinisten tutkimusten aineistossa	
		Ilmaantuvuus ensimmäisen hoitovuoden aikana (n = 2 167)	Ilmaantuvuus toisen hoitovuoden aikana (n = 1 744)
Sukupuolielimet ja rinnat	Impotenssi*	6,0 %	1,7 %
	Muuttunut (heikentynyt) libido*	3,7 %	0,6 %
	Ejakulaatiohäiriö*^	1,8 %	0,5 %
	Rintojen häiriöt ⁺	1,3 %	1,3 %
Immuunijärjestelmä	Allergiset reaktiot mukaan lukien ihottuma, kutina, urtikaria, paikallinen turvotus ja angioedeema	Ilmaantuvuus arvioitu markkinoille tulon jälkeen	
		Tuntematon	
Psykkiset häiriöt	Masennus	Tuntematon	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia (pääasiassa ihokarvojen lähtö), liikakarvaisuus	Melko harvinainen	
Sukupuolielimet 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 22 %, 6 %, 4 % ja 2 % dutasteridi/tamsulosiinyhdistelmähoidolla, 15 %, 6 %, 3 % ja 2 % dutasteridimonoterapialla ja 13 %, 5 %, 2 % ja 2 % tamsulosiininmonoterapialla. Korkeampi haittatapahtumien ilmaantuvuus yhdistelmähoitoryhmässä ensimmäisen hoitovuoden aikana johtui tässä ryhmässä todettujen sukupuolielimiin kohdistuneiden haittojen, erityisesti ejakulaatiohäiriöiden, korkeammasta ilmaantuvuudesta.

Seuraavia tutkijoiden arvion mukaan lääkkeestä johtuvia haittatapahtumia, joiden ilmaantuvuus on ≥ 1 %, on ilmoitettu ensimmäisen hoitovuoden aikana CombAT-tutkimuksessa. Näiden haittojen ilmaantuvuus neljän hoitovuoden ajalta on esitetty jäljempänä olevassa taulukossa.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Ilmaantuvuus hoitojakson aikana			
		1. vuosi (n = 1 610)	2. vuosi (n = 1 428)	3. vuosi (n = 1 283)	4. vuosi (n = 1 200)
	Yhdistelmähoito ^a (n)	(n = 1 610)	(n = 1 428)	(n = 1 283)	(n = 1 200)
	Dutasteridi	(n = 1 623)	(n = 1 464)	(n = 1 325)	(n = 1 200)
	Tamsulosiini	(n = 1 611)	(n = 1 468)	(n = 1 281)	(n = 1 112)
Hermosto	Heitehuimaus				
	Yhdistelmähoito ^a	1,4 %	0,1 %	< 0,1 %	0,20 %
	Dutasteridi	0,7 %	0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %
	Tamsulosiini	1,3 %	0,4 %	< 0,1 %	0 %
Sydän	Sydämen vajaatoiminta (yhdistetty termi ^b)				
	Yhdistelmähoito ^a	0,2 %	0,4 %	0,2 %	0,2 %
	Dutasteridi	< 0,1 %	0,1 %	< 0,1 %	0 %
	Tamsulosiini	0,1 %	< 0,1 %	0,4 %	0,2 %
Sukupuolielimet ja rinnat,	Impotenssi ^c				
	Yhdistelmähoito ^a	6,3 %	1,8 %	0,9 %	0,4 %
	Dutasteridi	5,1 %	1,6 %	0,6 %	0,3 %
	Tamsulosiini	3,3 %	1,0 %	0,6 %	1,1 %
	Muuttunut (heikentynyt) libido ^c				
	Yhdistelmähoito ^a	5,3 %	0,8 %	0,2 %	0 %
	Dutasteridi	3,8 %	1,0 %	0,2 %	0 %
	Tamsulosiini	2,5 %	0,7 %	0,2 %	< 0,1 %
	Ejakulaatiohäiriöt ^{c^}				
	Yhdistelmähoito ^a	9,0 %	1,0 %	0,5 %	< 0,1 %
	Dutasteridi	1,5 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Tamsulosiini	2,7 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
Rintojen häiriöt ^d					
Yhdistelmähoito ^a	2,1 %	0,8 %	0,9 %	0,6 %	
Dutasteridi	1,7 %	1,2 %	0,5 %	0,7 %	
Tamsulosiini	0,8 %	0,4 %	0,2 %	0 %	

^a Yhdistelmähoito = dutasteridi 0,5 mg kerran päivässä ja tamsulosiini 0,4 mg kerran päivässä.

^b 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.

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

^d Mukaan lukien rintojen arkuus ja rintojen suureneminen.

[^] Mukaan lukien siemennesteen määrän väheneminen.

Muut tiedot

REDUCE-tutkimus osoitti 8–10 Gleason-pisteen eturauhassyöpien suuremman ilmaantuvuuden dutasteridilla hoidetuilla miehillä verrattuna lumevalmisteseen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Ei ole pystytty osoittamaan, vaikuttivatko tutkimustuloksiin 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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Dutasteridilla suoritetuissa vapaaehtoistutkimuksissa on annettu enintään 40 mg/vrk dutasteridia kertannoksina (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 terapeuttisia 0,5 mg:n annoksia käytettäessä. Dutasteridille ei ole spesifistä antidootia, ja epäillyissä yliannostustapauksissa olisi annettava oireenmukaista ja tukihoidon tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Dutasteridi alentaa verenkierrossa olevia dihydrotestosteronipitoisuuksia (DHT) estämällä sekä tyypin 1 että tyypin 2 5 α -reduktaasi-isoentsyymejä, jotka aiheuttavat testosteronin muuttumisen 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 jälkeen ja 93 % kahden vuoden jälkeen. 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). Myös prostatan välivyöhykkeen tilavuus pieneni merkitsevästi ($p < 0,001$) jo yhden kuukauden kuluttua, ja pienentymisen jatkui 24 kuukauteen saakka. Keskimääräinen prostatan 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 kaksoissokkohoitoaikana havaittu pienentyminen säilyi 2 vuoden avointen jatkotutkimusten ajan. Prostatan koon pienentymisen myötä oireet lievittyivät ja akuutin virtsaumman sekä BPH:n vuoksi tehtyjen kirurgisten toimenpiteiden riski pienenee.

Kliininen teho ja turvallisuus

Dutasteridia 0,5 mg/vrk tai plaseboa tutkittiin 4 325 miestutkittavalla, joilla oli BPH:n aiheuttamia keskivaikeita tai vaikeita oireita. Potilaiden eturauhasen tilavuus oli ≥ 30 ml ja PSA-arvo välillä 1,5–10 ng/ml kolmessa primaarisessa tehoa tarkastelevassa 2 vuoden lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, monikansallisessa monikeskustutkimuksessa. Tutkimukset jatkuivat sitten avoimena 4 vuoteen saakka, ja kaikki potilaat, jotka pysyivät mukana, saivat saman 0,5 mg:n dutasteridiannoksen. 37 % alun perin plasebohoitoon satunnaistetuista potilaista ja 40 % dutasteridihoitoon satunnaistetuista potilaista pysyi mukana tutkimuksessa 4 vuoteen saakka. Suurin osa avoimiin jatkotutkimuksiin osallistuneista 2 340 potilaasta (71 %) pysyi tutkimuksessa mukana vielä koko 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 sekä BPH:n vuoksi tehtyjen kirurgisten toimenpiteiden ilmaantuvuus.

AUA-SI on 7-kohtainen BPH-oireita kartoittava kyselylomake, jossa maksimipistemäärä on 35. Lähtötilanteessa potilaiden pistemäärä oli noin 17. Kuuden kuukauden, yhden vuoden 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. Ensimmäisten kahden kaksoissokkohoitovuoden aikana todettu AUA-SI:n paraneminen jatkui 2 vuoden avointen jatkotutkimusten ajan.

Huippuvirtaama (maksimaalinen virtsan virtaus)

Keskimääräinen huippuvirtaaman (Q_{\max}) lähtöarvo oli tutkimuksissa noin 10 ml/s (normaali Q_{\max} on ≥ 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 24 kuukauden arvoon nähden. Ensimmäisten kahden kaksoissokkohoitovuoden aikana todettu maksimaalisen huippuvirtaaman lisääntyminen jatkui 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 % lv 30–73) täytyy hoitaa kahden vuoden ajan, jotta vältettäisiin yksi akuutti virtsaumpi.

Eturauhasen liikakasvuun liittyvien kirurgisten toimenpiteiden ilmaantuvuus 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 % lv 33–109) täytyy hoitaa kahden vuoden ajan, jotta vältytään yhdeltä kirurgiselta toimenpiteeltä.

Hiustenkasvu

Dutasteridin vaikutusta hiustenkasvuun ei tutkittu muodollisesti faasin III tutkimusohjelman aikana. 5-alfareduktaasin estäjät saattavat kuitenkin vähentää hiustenlähtöä ja voivat aiheuttaa hiustenkasvua henkilöille, joilla on miestyypistä hiustenlähtöä (androgeeninen kaljuuntuminen).

Kilpirauhasen toiminta

Kilpirauhasen toimintaa arvioitiin yhden vuoden kestäneessä tutkimuksessa terveillä miehillä. Vapaan tyroksiinin pitoisuudet olivat vakaat dutasteridihoidon aikana, mutta TSH-pitoisuudet kohosivat lievästi (0,4 mIU/ml) plaseboon verrattuna yhden hoitovuoden jälkeen. TSH-pitoisuudet vaihtelivat, mutta TSH-mediaanin vaihteluväli (1,4–1,9 mIU/ml) pysyi kuitenkin viitealueella (0,5–5/6 mIU/ml), vapaan tyroksiinin pitoisuudet olivat vakaat viitealueella ja samaa luokkaa sekä plasebo- että dutasteridiryhmässä, eivätkä TSH:n muutokset eivät olleet kliinisesti merkittäviä. Yhdessäkään kliinisessä tutkimuksessa ei ollut näyttöä siitä, että dutasteridi vaikuttaisi haitallisesti kilpirauhasen toimintaan.

Rintarauhasen neoplasia

Kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa saavutettiin 3 374 potilasvuoden dutasteridialtistus, sekä 2 vuoden avoimen jatkovaiheen tutkimukseenottoajankohtana ilmoitettiin 2 rintasyöpätapausta dutasteridilla hoidetuilla potilailla ja yksi tapaus plaseboa saaneilla potilailla. Neljä vuotta kestäneissä CombAT- ja REDUCE-nimisissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa dutasteridialtistuksen kesto oli yhteensä 17 489 potilasvuotta ja dutasteridi + tamsulosiini -yhdistelmän altistuksen kesto yhteensä 5 027 potilasvuotta, rintasyöpää ei raportoitu missään hoitoryhmissä.

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

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

Vaikutus miehen hedelmällisyyteen

Dutasteridin 0,5 mg:n vuorokausiannoksen vaikutusta siemennesteen ominaisuuksiin tutkittiin 18–52-vuotiailla terveillä vapaaehtoisilla (n = 27 dutasteridiryhmässä, n = 23 plaseboryhmässä) 52 hoitoviikon ajan ja 24 viikon hoidonjälkeisen seurantajakson ajan. Lähtötasoon verrattuna viikolla 52 keskimääräinen siittiöiden kokonaismäärän väheneminen oli 23 %, siemennesteen tilavuuden pieneneminen 26 % ja siittiöiden liikkuvuuden hidastuminen 18 % dutasteridiryhmässä korjattuna suhteessa muutoksiin lähtötasosta plaseboryhmässä. Siittiöiden konsentraatio ja morfologia pysyivät muuttumattomina. 24 viikon seurantajakson jälkeen keskimääräinen siittiöiden kokonaismäärän prosentuaalinen muutos pysyi dutasteridiryhmässä 23 % pienempänä lähtötasoon nähden. Vaikka kaikkien parametrien keskimääräiset arvot pysyivät kaikkina ajankohtina viitealueella eivätkä täyttäneet ennalta määrättyjä kliinisesti merkittävien muutosten kriteereitä (30 %), kahdella tutkittavalla dutasteridiryhmässä siittiöiden määrä väheni yli 90 % lähtötasosta viikon 52 kohdalla, ja heillä todettiin osittainen korjautuminen 24 viikon seurantajakson aikana. Miehen 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 keskivaikeita tai vaikeita BPH-oireita, prostatan tilavuus ≥ 30 ml ja PSA-arvo 1,5–10 ng/ml monikansallisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmin tehdyssä monikeskustutkimuksessa (CombAT-tutkimus). Noin 53 %:lla tutkittavista oli ollut aiempi 5-alfareduktaasin estäjä- tai alfasalpaajahoito. Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma ensimmäisten kahden hoitovuoden aikana oli IPSS:n (International Prostate Symptom Score) muutos. IPSS on 8-kohtainen oireiden arviointiasteikko, joka perustuu AUA-SI-kartoitukseen, 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 yhdistelmähoidolla saavutettiin merkitsevyys kolmannesta kuukaudesta lähtien verrattuna dutasteridiin ja yhdeksänneistä kuukaudesta lähtien verrattuna tamsulosiiniin. Q_{max} -arvon osalta yhdistelmähoidolla saavutettiin merkitsevyys kuudennesta kuukaudesta lähtien verrattuna dutasteridiin sekä tamsulosiiniin.

Neljännän hoitovuoden kohdalla ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli ensimmäisen akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn kirurgisen toimenpiteen ajankohta. Neljän hoitovuoden jälkeen yhdistelmähoito vähensi tilastollisesti merkitsevästi akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn kirurgisen toimenpiteen riskiä (65,8 %:n riskin väheneminen, $p < 0,001$ [95 % lv 54,7 %–74,1 %]) verrattuna tamsulosiinimonoterapiaan. Akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn kirurgisen toimenpiteen 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 kirurgisen toimenpiteen riskiä 19,6 % ($p = 0,18$ [95 % lv -10,9 %–41,7 %]). Akuutin

virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn kirurgisen toimenpiteen ilmaantuvuus neljänteen 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 ≥ 4 pisteellä, BPH:hon liittyvät akuutit virtsaummet, inkontinenssi, virtsatieinfektio ja munuaisten vajaatoiminta), IPSS:n (International Prostate Symptom Score) muutos, maksimaalinen virtsan virtaus (Q_{max}) ja prostatan tilavuus. Oheisessa taulukossa esitetään tulokset neljän vuoden hoitojaksolta.

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

Lähtötason arvot ovat keskimääräisiä arvoja ja muutokset lähtötasosta ovat korjattuja keskimuutoksia.

* Kliininen progressio määriteltiin seuraavien osien yhdistelmäksi: IPSS:n huonontuminen ≥ 4 pisteellä, BPH:hon liittyvät akuutit virtsaummet, inkontinenssi, virtsatieinfektio 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 haittapahtumat

Neljä vuotta kestäneessä 4 844 miestä käsittäneessä dutasteridin ja tamsulosiinin yhteiskäyttöä koskeneessa BPH-tutkimuksessa (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 miestä (ikä 50–75 v) käsittäneessä tutkimuksessa (miehille oli tehty edeltävästi eturauhassyöpäbiopsia, jonka tulos oli negatiivinen, ja PSA:n lähtöarvo oli 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 jälkianalyysi osoitti sydämen vajaatoiminnan (yhdistetty termi) suuremman ilmaantuvuuden 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).

Kahdentoista satunnaistetun lume- tai vertailuvalmistekontrolloidun kliinisen tutkimuksen meta-analyysillä (n = 18 802) arvioitiin kardiovaskulaaristen haittatapahtumien riskiä dutasteridia käyttäessä (verrattuna verrokkeihin). Analyysi ei osoittanut johdonmukaista tilastollisesti merkitsevää sydämen vajaatoiminnan (RR 1,05; 95 % lv 0,71, 1,57), akuutin sydäninfarktin (RR 1,00; 95 % lv 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, 8 231 miestä (ikä 50–75 v) käsitäneessä lumevalmisteen ja dutasteridin vertailussa (miehille oli tehty edeltävästi eturauhassyöpäbiopsia, jonka tulos oli negatiivinen, ja PSA:n lähtöarvo oli 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 tiedot käytettävissä analyysiin Gleason-pisteiden määrittämiseksi. 1 517 tutkittavalla diagnosoitiin eturauhassyöpä tutkimuksen aikana. Suurin osa biopsialla todetuista syövästä molemmissa hoitoryhmissä diagnosoitiin matala-asteisiksi (5–6 Gleason-pistettä, 70 %).

Dutasteridiryhmässä oli suurempi 8–10 Gleason-pisteen eturauhassyöpien ilmaantuvuus (n = 29, 0,9 %) verrattuna lumeryhmään (n = 19, 0,6 %) (p = 0,15). Vuosina 1–2 niiden tutkittavien määrä, joilla oli 8–10 Gleason-pisteen syöpä, oli samaa luokkaa dutasteridiryhmässä (n = 17, 0,5 %) ja plaseboryhmässä (n = 18, 0,5 %). Vuosina 3–4 dutasteridiryhmässä diagnosoitiin enemmän 8–10 Gleason-pisteen syöpiä (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). Lumeryhmässä 8–10 Gleason-pisteen syöpiä diagnosoitiin vuosina 3–4 prosentuaalisesti vähemmän 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 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 esiintymismäärät olivat (n = 8, 0,5 %) dutasteridiryhmässä, (n = 11, 0,7 %) tamsulosiini-ryhmässä ja (n = 5, 0,3 %) yhdistelmähoitoryhmässä.

Neljä eri epidemiologista, populaatiopohjaista tutkimusta (joista kahdessa oli yhteensä 174 895 osallistujaa, yhdessä 13 892 osallistujaa ja yhdessä 38 058 osallistujaa) osoitti, että 5-alfareduktaasin estäjien käytöllä ei ole yhteyttä korkean asteen eturauhassyöpään, eturauhassyöpään eikä yleiseen kuolleisuuteen.

Dutasteridin ja korkean asteen eturauhassyövän välinen yhteys ei ole selvä.

Vaikutukset seksuaalitoimintoihin:

Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa tutkittiin kiinteäannoksen dutasteridi-tamsulosiini-yhdistelmävalmisteen vaikutuksia seksuaalitoimintoihin seksuaalisesti aktiivisilla miehillä, joilla oli BPH (n = 243 dutasteridi-tamsulosiiniyhdistelmä, n = 246 lumevalmiste). Miesten seksuaaliterveyskyselyn (Men's Sexual Health Questionnaire, MSHQ) pisteissä havaittiin yhdistelmäryhmässä tilastollisesti merkitsevästi (p < 0,001) suurempi vähenemä (huononeminen) 12 kuukauden aikana. Vähenemä liittyi lähinnä siemensyöksyn ja yleisen tyytyväisyyden osa-alueiden huononemiseen, eikä niinkään erektion osa-alueisiin. Nämä vaikutukset eivät vaikuttaneet tutkimukseen

osallistuneiden henkilöiden käsitykseen yhdistelmästä, jonka käyttäjät olivat koko tutkimuksen keston ajan tilastollisesti merkitsevästi tyytyväisempiä kuin lumevalmisteen käyttäjät ($p < 0,05$). Seksuaaliset häirtavaikutukset ilmenivät tässä tutkimuksessa 12 kuukauden hoidon aikana, ja noin puolet niistä korjaantui 6 kuukauden kuluessa hoidon jälkeen.

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

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otetun 0,5 mg:n kerta-annoksen jälkeen dutasteridin huippupitoisuudet seerumissa saavutetaan 1–3 tunnissa. Absoluuttinen 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 (C_{ss}) – noin 40 ng/ml – saavutetaan kuuden kuukauden kuluttua 0,5 mg:n annoksella kerran päivässä annettuna. Keskimäärin 11,5 % seerumissa olevasta dutasteridista jakautui siemennesteeseen.

Biotransformaatio

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

Oraalisella 0,5 mg/vrk annostelulla saavutetun dutasteridin vakaan tilan jälkeen 1,0 %–15,4 % (keskimäärin 5,4 %) annoksesta erittyy muuttumattomana dutasteridina ulosteisiin. Loppu erittyy ulosteisiin neljänä pääasiallisena metaboliittina, jotka käsittävät 39 %, 21 %, 7 % ja 7 % lääkeaineperäisestä materiaalista 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 kyllästävää kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina ja toinen ei-kyllästävää. 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.

Iäkkäät henkilöt

Dutasteridin farmakokineetiikkaa tutkittiin 5 mg:n kerta-annoksen jälkeen 36 terveellä miestutkittavalla (ikä 24–87 v). Altistus dutasteridille ei eronnut merkitsevästi ikäryhmien välillä, mutta puoliintumisaika oli lyhyempi alle 50-vuotiailla miehillä. Puoliintumisaika ei eronnut tilastollisesti verrattaessa 50–69-vuotiaiden ikäryhmää yli 70-vuotiaiden ikäryhmään.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Kuitenkin vain alle 0,1 % vakaan tilan 0,5 mg:n dutasteridiannoksesta erittyy ihmisen virtsaan, joten kliinisesti merkittäviä 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 metaboliateitse, on todennäköistä, että dutasteridipitoisuudet plasmassa nousevat ja dutasteridin puoliintumisaika pitenee tällaisilla potilailla. (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Kuten muidenkin 5-alfareduktaasin estäjien käytön yhteydessä, rotilla ja kaneilla on todettu koirassikiöiden feminisaatiota, kun dutasteridia annettiin tiineyden aikana. Dutasteridia on todettu naarasrottien veressä sen jälkeen, kun ne ovat paritelleet dutasteridilla hoidettujen urosten kanssa. Kun dutasteridia annettiin tiineyden aikana kädellisille, koirassikiöiden feminisaatiota ei todettu veren altistustasoilla, jotka olivat riittävästi suuremmat 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

Propyleeniglykolimonokaprylaatti
Butyylihydroksitoluenei

Kapselin kuori

Liivate
Glyseroli
Titaanidioksidi (E171)
Keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit
Lesitiini (saattaa sisältää soijaöljyä) (E322)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

36 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauspakkauskoot

Läpinäkyvä Triplex (PVC-PE-PVDC)/ alumiini -läpipainopakkaus
10, 30, 50, 60 ja 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).

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

36321

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.1.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.03.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dutasteride Medical Valley 0,5 mg kapsel, mjuk

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 0,5 mg dutasterid.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje kapsel innehåller lecitin (kan innehålla sojaolja) (E322) ja 299,46 mg propyleeniglykolimonokaprylaattia.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, mjuk.

Dutasteride Medical Valley-kapslar är avlånga, ljusgula, mjuka gelatinkapslar (cirka 16,5 x 6,5 mm), fyllda med genomskinlig vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Reduktion av risken för akut urinretention och kirurgiska ingrepp hos patienter med måttliga till svåra symtom av BPH.

För information om behandlingseffekter och patienter som behandlats i kliniska prövningar, se avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Vuxna (inklusive äldre)

Den rekommenderade dosen av Dutasteride Medical Valley är en kapsel (0,5 mg) peroralt en gång per dag. Kapslarna ska sväljas hela och får inte tuggas eller öppnas, eftersom kontakt med kapselns innehåll kan orsaka slemhinneirritation i munhåla och svalg. Kapslarna kan tas med eller utan mat. Även om en förbättring kan noteras redan i ett tidigt skede, kan det ta upp till 6 månader innan svar på behandlingen uppnås. Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på dutasterids farmakokinetik har inte studerats, så försiktighet ska iakttas hos patienter med mildt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion är användning av dutasterid kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

4.3 Kontraindikationer

Dutasteride Medical Valley är kontraindicerat för:

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Prostatacancer och höggradiga tumörer

Studien REDUCE, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie som pågick i 4 år, undersökte effekten av dutasterid 0,5 mg dagligen på patienter med hög risk för prostatacancer (inkluderande män i åldern 50 till 75 år med PSA-nivåer på 2,5 till 10 ng/ml och en negativ prostatabiopsi 6 månader före rekrytering till studien) jämfört med placebo. Resultaten av denna studie visade en högre incidens av prostatacancer med Gleason score 8–10 hos dutasteridbehandlade män (n = 29, 0,9 %) jämfört med placebo (n = 19, 0,6 %). Sambandet mellan dutasterid och prostatacancer med Gleason score 8-10 är inte klarlagt. Män som tar dutasterid ska därför regelbundet utvärderas för prostatacancer (se avsnitt 5.1).

Prostata-specifikt antigen (PSA)

Koncentrationen av prostata-specifikt antigen (PSA) i serum är en viktig komponent i detektionen av prostatacancer. Dutasterid reducerar serumets genomsnittliga PSA-halt med cirka 50 % efter 6 månaders behandling.

Patienter som får dutasterid ska få ett nytt utgångsvärde för PSA fastställt efter 6 månaders behandling med dutasterid. Därefter rekommenderas regelbunden kontroll av PSA-värdena. Varje bekräftad ökning från lägsta PSA-värde under behandling med dutasterid kan signalera förekomst av prostatacancer (särskilt höggradig cancer) eller dålig ordinationsföljsamhet av behandlingen. Ökningen ska noggrant utvärderas, även om dessa värden fortfarande är inom det normala intervallet för män som inte tar en 5-alfa-reduktashämmare (se avsnitt 5.1). Vid tolkningen av ett PSA-värde för en patient som tar dutasterid ska tidigare PSA-värden uppsökas för jämförelse.

Behandlingen med dutasterid stör inte användningen av PSA vid diagnostiken av prostatacancer efter att ett nytt utgångsvärde fastställts.

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

Rektalpalpation av prostatan (touchering) liksom andra undersökningar för att utesluta prostatacancer måste utföras på patienter innan behandling med dutasterid påbörjas och regelbundet därefter.

Kardiovaskulära biverkningar

I två kliniska studier som pågick under 4 år var incidensen av hjärtsvikt (hjärtsvikt är en kombinerad term av rapporterade händelser och omfattar huvudsakligen hjärtsvikt och kongestiv hjärtsvikt) marginellt högre hos de undersökta, som fick en kombination av dutasterid och en alfablockerare, främst tamsulosin, jämfört med dem som inte fick denna kombination. Incidensen av hjärtsvikt i dessa studier var dock lägre i alla aktiva behandlingsgrupper jämfört med placebogruppen, och annan data tillgänglig för dutasterid eller alfablockerare stöder inte en slutsats om ökade kardiovaskulära risker (se avsnitt 5.1).

Bröstneoplasi

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

Läckande kapslar

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

Nedsatt leverfunktion

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

Sojalecitin kan innehålla sojaprotein. På grund av detta kan lecitin (soja) vara allergiframkallande hos patienter som är överkänsliga mot soja.

Tämä lääkevalmiste sisältää 299,46 mg propyleeniglykolimonokaprylaattia per kapseli.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Effekter av andra läkemedel på dutasterids farmakokinetik

Användning tillsammans med CYP3A4 och/eller P-glykoproteinhämmare:

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

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

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

Effekter av dutasterid på andra läkemedels farmakokinetik

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Dutasterid är kontraindicerat för användning av kvinnor.

Graviditet

Liksom andra 5-alfa-reduktashämmare hämmar dutasterid omvandlingen av testosteron till dihydrotestosteron och kan, administrerat till en kvinna som bär på ett foster av manligt kön, hämma utvecklingen av fostrets yttre genitalia (se avsnitt 4.4). Små mängder dutasterid har återfunnits i sädesvätskan hos individer som fått dutasterid 0,5 mg dagligen. Det är inte känt om ett foster av manligt kön påverkas negativt, om modern exponeras för sädesvätska från en man som behandlas med dutasterid (risken är som störst under de första 16 graviditetsveckorna).

Liksom vid användning av andra 5-alfa-reduktashämmare rekommenderas att patienten undviker att exponera sin partner för sädesvätska genom att använda kondom, när patientens partner är eller kan tänkas vara gravid.

För information om prekliniska data, se avsnitt 5.3.

Amning

Det är okänt om dutasterid utsöndras i bröstmjolk.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Dutasterid som monoterapi

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

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

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Biverkning	Incidens utifrån data från kliniska prövningar	
		Incidens under första behandlingsåret (n = 2 167)	Incidens under andra behandlingsåret (n = 1 744)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Impotens*	6,0 %	1,7 %
	Förändrad (minskad) libido*	3,7 %	0,6 %
	Ejakulationsstörningar*^	1,8 %	0,5 %
	Bröstkörtelbesvär ⁺	1,3 %	1,3 %
Immunsystemet	Allergiska reaktioner inkluderande hudutslag, pruritus, urtikaria, lokalt ödem och angioödem	Estimerad incidens efter marknadsintroduktion	
		Ingen känd frekvens	
Psykiska störningar	Depression	Ingen känd frekvens	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (främst håravfall från kroppen), hypetrikos	Mindre vanliga	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Testikelsmärta och -svullnad	Ingen känd frekvens	

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

^ Omfattar minskad spermavolym.

+ Omfattar ömma bröst och bröstförstoring.

Dutasterid kombinerat med alfablockeraren tamsulosin

Data från den fyraåriga CombAT studien, där dutasterid 0,5 mg (n = 1 623) och tamsulosin 0,4 mg (n = 1 611) en gång per dag som monoterapi och i kombination (n = 1 610) jämfördes, har visat att incidensen av biverkningar, bedömda av prövare som läkemedelsrelaterade, under första, andra, tredje och fjärde årets behandling var 22 %, 6 %, 4 % respektive 2 % för dutasterid/tamsulosin-kombinationsbehandling, 15 %, 6 %, 3 % respektive 2 % för dutasterid vid monoterapi och 13 %, 5 %, 2 % respektive 2 % för tamsulosin vid monoterapi. Den högre incidensen av biverkningar i gruppen med kombinationsbehandling under första behandlingsåret berodde på att en högre incidens av rubbningar i reproduktionsorganen, särskilt ejakulationsstörningar, observerades i denna grupp.

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

Organsystem	Biverkning	Incidens under behandlingstiden			
		År 1	År 2	År 3	År 4
	Kombination ^a (n)	(n = 1 610)	(n = 1 428)	(n = 1 283)	(n = 1 200)
	Dutasterid	(n = 1 623)	(n = 1 464)	(n = 1 325)	(n = 1 200)
	Tamsulosin	(n = 1 611)	(n = 1 468)	(n = 1 281)	(n = 1 112)
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel				
	Kombination ^a	1,4 %	0,1 %	< 0,1 %	0,20 %
	Dutasterid	0,7 %	0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %
	Tamsulosin	1,3 %	0,4 %	< 0,1 %	0 %
Hjärtat	Hjärtsvikt (sammansatt term ^b)				
	Kombination ^a	0,2 %	0,4 %	0,2 %	0,2 %
	Dutasterid	< 0,1 %	0,1 %	< 0,1 %	0 %
	Tamsulosin	0,1 %	< 0,1 %	0,4 %	0,2 %
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Impotens ^c				
	Kombination ^a	6,3 %	1,8 %	0,9 %	0,4 %
	Dutasterid	5,1 %	1,6 %	0,6 %	0,3 %
	Tamsulosin	3,3 %	1,0 %	0,6 %	1,1 %
	Förändrad (minskad) libido ^c				
	Kombination ^a	5,3 %	0,8 %	0,2 %	0 %
	Dutasterid	3,8 %	1,0 %	0,2 %	0 %
	Tamsulosin	2,5 %	0,7 %	0,2 %	< 0,1 %
	Ejakulationsstörningar ^{c ^}				
	Kombination ^a	9,0 %	1,0 %	0,5 %	< 0,1 %
	Dutasterid	1,5 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Tamsulosin	2,7 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
Bröstkörtelbesvär ^d					
Kombination ^a	2,1 %	0,8 %	0,9 %	0,6 %	
Dutasterid	1,7 %	1,2 %	0,5 %	0,7 %	
Tamsulosin	0,8 %	0,4 %	0,2 %	0 %	

^a Kombination = dutasterid 0,5 mg en gång dagligen och tamsulosin 0,4 mg en gång dagligen.

^b Hjärtsvikt, sammansatt term som omfattar kongestiv hjärtsvikt, hjärtsvikt, vänsterkammarsvikt, akut hjärtsvikt, kardiogen chock, akut vänsterkammarsvikt, högerkammarsvikt, akut högerkammarsvikt, ventrikulärsvikt, kardiopulmonalsvikt, kongestiv kardiomyopati.

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

^d Inklusive bröstförstoring och/eller ömhet i bröstet.

[^] Inklusive minskad spermavolym.

Andra data

Resultaten från REDUCE-studien påvisade en högre incidens av prostatacancer med Gleason score 8–10 hos män som behandlades med dutasterid jämfört med placebo (se avsnitt 4.4 och 5.1). Huruvida studieresultaten påverkades av dutasterids volymminskande effekt på prostatan eller studierelaterade faktorer har inte fastställts.

Manlig bröstcancer har rapporterats i kliniska prövningar och i användning efter marknadsintroduktion (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I studier med dutasterid på frivilliga har dagliga engångsdoser av dutasterid på upp till 40 mg/dygn (80 gånger den terapeutiska dosen) administrerats i 7 dagar utan signifikanta säkerhetsproblem. I kliniska studier har doser på 5 mg dagligen administrerats till patienter i 6 månader utan ytterligare biverkningar än de som sågs vid terapeutiska doser på 0,5 mg. Det finns ingen specifik antidot mot dutasterid, och därmed ska symptomatisk och stödjande behandling ges vid behov vid misstänkt överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Dutasterid som monoterapi

Effekter på DHT-/testosteronnivå

Effekter av dagliga doser dutasterid på minskningen av DHT är dosberoende och observeras inom 1–2 veckor (85 % respektive 90 % reduktion).

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

Effekt på prostatavolym

Signifikanta minskningar av prostatavolymen har noterats så tidigt som en månad efter påbörjad behandling, och minskningarna fortsatte till och med månad 24 ($p < 0,001$). Dutasteridbehandlingen ledde till en genomsnittlig minskning av totala prostatavolymen med 23,6 % (från 54,9 ml vid baseline till 42,1 ml) vid månad 12 jämfört med en genomsnittlig minskning med 0,5 % (från 54,0 ml till 53,7 ml) i placebogruppen. Signifikanta ($p < 0,001$) minskningar noterades också i volymen av prostatas övergångszon så tidigt som en månad efter påbörjad behandling. Minskningarna fortsatte till och med månad 24, med en medelreduktion i volymen av prostatas övergångszon på 17,8 % (från 26,8 ml vid baseline till 21,4 ml) i dutasteridgruppen jämfört med medelökningen på 7,9 % (från 26,8 ml till 27,5 ml) i placebogruppen vid månad 12.

Minskningen av prostatavolymen som sågs under de första två åren med dubbelblind-behandling bibehölls under ytterligare två år i öppna förlängningsstudier. Minskningen av prostatans storlek leder till en förbättring av symptom och en minskning av risken för akut urinretention och BPH-relaterad kirurgi.

Klinisk effekt och säkerhet

Dutasterid 0,5 mg/dygn utvärderades mot placebo hos 4 325 manliga patienter med måttliga till svåra symtom av BPH, med en prostatavolym på ≥ 30 ml och ett PSA-värde inom intervallet 1,5–10 ng/ml, i tre primära effektstudier som var tvååriga, placebokontrollerade, dubbelblinda, multinationella multicenterstudier. Studierna fortsatte sedan med en öppen förlängning till 4 år, där alla kvarstående patienter fick dutasterid i samma dosering på 0,5 mg. Vid 4 år var 37 % av patienterna som initialt randomiserades till placebo och 40 % av de som randomiserades till dutasterid kvar i studien. Majoriteten (71 %) av de 2 340 patienterna i de öppna förlängningsstudierna fullföljde de ytterligare två åren med öppen behandling.

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

AUA-SI, som innehåller sju frågor om BPH-relaterade symtom, kan ge maximalt 35 poäng. Vid baseline var genomsnittet ca 17 poäng. Efter sex månaders, ett och två års behandling hade placebogruppen i genomsnitt förbättrats 2,5, 2,5 respektive 2,3 poäng medan dutasteridgruppen förbättrats 3,2, 3,8 respektive 4,5 poäng. Skillnaderna mellan grupperna var statistiskt signifikant. Förbättringen i AUA-SI som sågs under de första två åren med dubbelblind-behandling bibehölls under ytterligare två år i de öppna förlängningsstudierna.

Maximalt urinflöde (Q_{\max})

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

Akut urinretention och kirurgisk intervention

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

Incidensen av BPH-relaterad kirurgi var efter två år 4,1 % i placebogruppen och 2,2 % i dutasteridgruppen (48 % riskreduktion). Skillnaden är statistiskt signifikant och innebär att 51 patienter (95 % KI 33–109) måste behandlas under två år för att undvika ett kirurgiskt ingrepp.

Hårtillväxt

Effekten av dutasterid på hårtillväxt studerades inte formellt under fas III-programmet. 5-alfa-reduktashämmare kan dock minska håravfall och eventuellt inducera hårväxt hos individer med manligt håravfall (androgen alopeci).

Sköldkörtelfunktion

Sköldkörtelfunktion utvärderades i en ettårsstudie av friska män. Fria tyroxinnivåer var stabila under dutasteridbehandling, men TSH-nivåerna var något förhöjda (med 0,4 mcIU/ml) jämfört med placebo vid slutet av ettårsbehandlingen. Emellertid varierade TSH-nivåerna, dock bibehölls median-TSH-intervallet (1,4–1,9 mcIU/ml) inom normala gränser (0,5–5/6 mcIU/ml). Fria tyroxinnivåer var stabila inom det normala intervallet för både placebo- och dutasteridgrupperna, och ändringarna i TSH betraktades inte som kliniskt signifikanta. Inte i någon av de kliniska studierna har det funnits bevis på att dutasterid har negativ effekt på sköldkörtelfunktionen.

Bröstneoplasi

I de kliniska prövningar som pågick under två år och som gav 3 374 patientår av exponering för dutasterid, och vid tiden för samtycke till den tvååriga öppna förlängningen av prövningen, rapporterades två fall av bröstcancer bland dutasteridbehandlade patienter och ett fall hos en patient som fick placebo. I de kliniska prövningarna som pågick i fyra år, CombAT och REDUCE, och som gav 17 489 patientår av exponering för

dutasterid och 5 027 patientår av exponering för en kombination av dutasterid och tamsulosin, rapporterades inga fall av bröstcancer i någon av behandlingsgrupperna.

Två epidemiologiska fall-kontrollstudier, en utförd i USA (n = 339 bröstcancerfall och n = 6 780 kontroller) och den andra i en brittisk (n = 398 bröstcancerfall och n = 3 930 kontroller) vårddatabas, visade ingen ökad risk för utveckling av manlig bröstcancer vid användning av 5-alfa-reduktashämmare (se avsnitt 4.4). Resultaten från den första studien visade inte något positivt samband för manlig bröstcancer (relativ risk under ≥ 1 års användning före bröstcancerdiagnosen jämfört med < 1 års användning: 0,70; 95 % KI 0,34, 1,45). I den andra studien var den beräknade oddskvoten för bröstcancer associerad med användning av 5-alfa-reduktashämmare jämfört med utan användning 1,08 (95 % KI 0,62, 1,87).

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

Effekter på manlig fertilitet

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

Dutasterid i kombination med alfablockeraren tamsulosin

Behandling med dutasterid 0,5 mg/dygn (n = 1 623), tamsulosin 0,4 mg/dygn (n = 1 611) eller kombinationen av dutasterid 0,5 mg plus tamsulosin 0,4 mg (n = 1 610) utvärderades hos manliga patienter med måttliga till svåra symtom av BPH, som hade prostata ≥ 30 ml och ett PSA-värde inom intervallet 1,5–10 ng/ml, i en multicenter, multinationell, randomiserad, dubbelblind, parallellgruppsstudie (CombAT studien). Ungefär 53 % av patienterna hade tidigare genomgått behandling med 5-alfareduktashämmare eller alfablockerare. Det primära effektmåttet under de första två behandlingsåren var ändringar i IPSS (International Prostate Symptom Score). IPSS är ett frågeformulär med 8 frågor baserat på AUA-SI med ytterligare en fråga om livskvalitet. De sekundära effektmåtten vid två år inkluderade maximal urinflödes hastighet (Q_{max}) och prostatavolym. Kombinationsbehandlingen uppnådde signifikans för IPSS från månad 3 jämfört med dutasterid och från månad 9 jämfört med tamsulosin. För Q_{max} uppnådde kombinationen signifikans från månad 6 jämfört med både dutasterid respektive tamsulosin.

Det primära effektmåttet vid fyra års behandling var tiden till första tillfället av akut urinretention eller BPH-relaterad kirurgi. Efter 4 års behandling med kombinationsbehandlingen uppnåddes statistisk signifikant riskreduktion av akut urinretention eller BPH-relaterad kirurgi (65,8 % riskreduktion $p < 0,001$ [95 % KI 54,7 % till 74,1 %]) jämfört med tamsulosin i monoterapi. Incidensen av akut urinretention eller BPH-relaterad kirurgi var 4,2 % vid år 4 för kombinationsbehandlingen och 11,9 % för tamsulosin ($p < 0,001$). Jämfört med dutasterid i monoterapi minskade kombinationsbehandlingen risken för akut urinretention eller BPH-relaterad kirurgi med 19,6 % ($p = 0,18$ [95 % KI -10,9 % till 41,7 %]). Incidensen av akut urinretention eller BPH-relaterad kirurgi vid år 4 var 4,2 % för kombinationsbehandlingen och 5,2 % för dutasterid.

De sekundära effektmåtten efter fyra års behandling inkluderade tid till klinisk progression (definierat som en sammansättning av följande delar: IPSS-försämring med ≥ 4 poäng, BPH-relaterade händelser av akut urinretention, inkontinens, urinvägsinfektion (UVI) och njurinsufficiens), ändringar i IPSS (International

Prostate Symptom Score), det maximala urinflödet (Q_{max}) och prostatavolym. Resultat efter fyra års behandling visas nedan:

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

Baslinjevärdena är medelvärden och ändringar är justerade medeländringar.

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

[#] Mättes vid utvalda provningsställen (13 % av de randomiserade patienterna)

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

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

Kardiovaskulära biverkningar

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

I en annan studie som pågick under fyra år, där 8 231 män (i åldern 50–75 år) med tidigare negativ biopsi för prostatacancer samt ett utgångsvärde för PSA mellan 2,5 ng/ml och 10,0 ng/ml för män mellan 50 till 60 år, eller mellan 3 ng/ml och 10,0 ng/ml för män över 60 år, ingick (REDUCE studien), sågs en högre incidens av den sammansatta termen hjärtsvikt hos patienter som tog 0,5 mg dutasterid en gång dagligen (30/4 105, 0,7 %) jämfört med patienter som tog placebo (16/4 126, 0,4 %). En *post-hoc*-analys av denna studie visade en högre incidens av den sammansatta termen hjärtsvikt hos patienter som tog dutasterid och en alfablockare samtidigt (12/1 152, 1,0 %), jämfört med patienter som tog dutasterid och ingen alfablockare (18/2 953, 0,6 %), placebo och en alfablockare (1/1 399, < 0,1 %) eller placebo och ingen alfablockare (15/2 727, 0,6 %) (se avsnitt 4.4).

I en metaanalys av 12 randomiserade, jämförande eller placebokontrollerade kliniska studier (n = 18 802) som utvärderade riskerna för utveckling av kardiovaskulära biverkningar vid användning av dutasterid (genom jämförelse med kontroller), konstaterades ingen konsekvent, statistiskt signifikant ökning av risken för hjärtsvikt (RR 1,05; 95 % KI 0,71, 1,57), akut hjärtinfarkt (RR 1,00; 95 % KI 0,77, 1,30) eller stroke (RR 1,20; 95 % KI 0,88, 1,64).

Prostatacancer och höggradiga tumörer

I en 4-årig jämförelsestudie, där dutasterid jämfördes med placebo och där 8 231 män (i åldern 50–75 år) med tidigare negativ biopsi för prostatacancer samt ett utgångsvärde för PSA mellan 2,5 ng/ml och 10,0 ng/ml för män mellan 50 till 60 år, eller mellan 3 ng/ml och 10,0 ng/ml för män över 60 år, ingick (REDUCE studien), fanns data från 6 706 personers prostatabiopsi (primärt förbestämt i studieprotokollet) tillgängliga för analys för att bestämma Gleason score. I studien diagnostiserades 1 517 patienter med prostatacancer. Majoriteten av prostatacancer som detekterades med biopsi i båda behandlingsgrupperna diagnostiserades som låggradig (Gleason score 5–6, 70 %).

I gruppen som tog dutasterid (n = 29, 0,9 %) var incidensen av prostatacancer Gleason score 8–10 högre jämfört med gruppen som fick placebo (n = 19, 0,6 %) (p = 0,15). Under år 1–2, var antalet patienter med Gleason score 8–10 cancer liknande i dutasteridgruppen (n = 17, 0,5 %) och i placebogruppen (n = 18, 0,5 %). Under år 3–4 diagnostiserades fler med Gleason score 8–10 cancer i dutasteridgruppen (n = 12, 0,5 %) jämfört med placebogruppen (n = 1, < 0,1 %) (p = 0,0035). Det finns inga tillgängliga data om påverkan av dutasterid på män med risk för prostatacancer efter fyra års behandling. Den procentuella andelen patienter som diagnostiserades med cancer Gleason score 8–10 var jämn mellan studieperioderna (år 1–2 samt år 3–4) i dutasteridgruppen (0,5 % i varje tidsperiod). I placebogruppen var däremot andelen patienter som diagnostiserades med cancer Gleason score 8–10 lägre under år 3–4 än under år 1–2 (< 0,1 % mot respektive 0,5 %) (se avsnitt 4.4). Det fanns ingen skillnad i incidensen av cancer med Gleason score 7–10 (p = 0,81).

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

I en fyraårig BHP-studie (CombAT), där inga biopsier fanns förbestämda i studieprotokollet och alla diagnoser av prostatacancer byggde på föranledda biopsier, var frekvensen av cancer med Gleason score 8–10 (n = 8, 0,5 %) för dutasterid, (n = 11, 0,7 %) för tamsulosin samt (n = 5, 0,3 %) för kombinationsbehandling.

Fyra olika epidemiologiska, populationsbaserade studier (varav två byggde på en total population med 174 895, en på en population med 13 892 och en på en population med 38 058 deltagare) visade att användning av 5-alfa-reduktashämmare inte är associerad med förekomst av höggradig prostatacancer, och inte heller med prostatacancer eller total mortalitet.

Sambandet mellan dutasterid och höggradig prostatacancer är inte klartlagt.

Effekter på sexuell funktion:

Effekterna av en fast doskombination av dutasterid-tamsulosin på sexuell funktion bedömdes i en dubbelblind, placebokontrollerad studie på sexuellt aktiva män med BPH (n = 243 kombinationsbehandling med dutasterid-tamsulosin, n = 246 placebo). En statistiskt signifikant (p < 0,001) större minskning (försämring) av poängen i ett formulär för sexuell hälsa hos män (Men's Sexual Health Questionnaire, MSHQ) observerades månad 12 i gruppen som fick kombinationsbehandling. Minskningen utgjordes främst av försämringar inom domänerna ejakulationsförmåga och övergripande tillfredsställelse, inte i erektionsdomänerna. Dessa effekter påverkade inte studiedeltagarnas uppfattning om kombinationsbehandlingen, som bedömdes ge statistiskt signifikant större tillfredsställelse under hela studien jämfört med placebo (p < 0,05). I denna studie uppkom de sexuella biverkningarna under de 12 behandlingsmånaderna och cirka hälften av dem hade försvunnit 6 månader efter avslutad behandling. Det är känt att kombinationsbehandling med dutasterid-tamsulosin och monoterapi med dutasterid orsakar biverkningar på sexuell funktion (se avsnitt 4.8).

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

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

Metabolism

Dutasterid metaboliseras kraftigt *in vivo*. *In vitro* metaboliseras dutasterid av cytokrom P450 3A4 och 3A5 till tre monohydroxylade metaboliter och en dihydroxylerad metabolit.

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

Eliminering

Dutasterids elimination är dosberoende och processen förefaller följa två parallella elimineringsrutter; en som mätas vid kliniskt relevanta koncentrationer och en som inte mätas. Vid låga serumkoncentrationer (mindre än 3 ng/ml) elimineras dutasterid snabbt via både den koncentrationsberoende och den koncentrationsoberoende elimineringsvägen. Engångsdoser på 5 mg eller mindre visade tecken på snabb clearance och en kort halveringstid på 3 till 9 dagar.

Vid terapeutiska koncentrationer, efter upprepade doser av 0,5 mg/dygn, dominerar den långsammare, linjära eliminationsvägen och halveringstiden uppgår till ca 3 till 5 veckor.

Äldre patienter

Dutasterids farmakokinetik utvärderades hos 36 friska manliga individer (mellan 24 och 87 år) efter administrering av en engångsdos dutasterid på 5 mg. Inga signifikanta effekter av ålder sågs på exponeringen av dutasterid, men halveringstiden var kortare hos män under 50 år. Halveringstiden var inte statistiskt avvikande för åldersgruppen 50–69 år vid jämförelse med åldersgruppen över 70 år.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxikologiska studier på hannrättor har visat en minskad vikt av prostata och sädesblåsor, minskad sekretion från accessoriska könskörtlar och en minskning av fertilitetsindex (orsakat av dutasterids farmakologiska effekt). Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd.

Liksom för andra 5-alfa-reduktashämmare har feminisering av foster av hankön hos rättor och kaniner noterats vid administrering av dutasterid under dräktigheten. Dutasterid har återfunnits i blod från honrättor efter parning med dutasteridbehandlade hanar. När dutasterid administrerades till primater under dräktighetsperioden, sågs ingen feminisering av foster av hankön vid exponering i blod väl överstigande förväntade nivåer via human sädesvätska. Det är inte troligt att foster av hankön kommer att bli negativt påverkade vid överföring av dutasterid via sädesvätska.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselkärna:

Propylenglykolmonokaprylat
Butylhydroxitoluen

Kapselhölje:

Gelatin
Glycerol
Titandioxid (E171)
Triglycerider, medellångkedjiga
Lecitin (kan innehålla sojaolja) (E322)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

36 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinligt Triplex-(PVC-PE-PVDC)/aluminiumblister
10, 30, 50, 60 och 90 kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Dutasterid absorberas genom huden, och därför ska kontakt med läckande kapslar undvikas. Om kontakt med läckande kapslar sker, ska kontaktområdet omedelbart tvättas med vatten och tvål (se avsnitt 4.4).

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNINGs

36321

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28.1.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02.03.2022