

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dutester 0,5 mg pehmeät kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pehmeä kapseli sisältää 0,5 mg dutasteridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi pehmeä kapseli sisältää lesitiiniä (joka voi sisältää soijaöljyä)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä.

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

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Aikuiset (mukaan lukien iäkkäät)

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Dutasteridi on kontraindisoitu

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvat haittatapahtumat

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

Eturauhassyöpä ja korkea-asteiset kasvaimet

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

Prostataspesifinen antigeeni (PSA)

Prostataspesifisen antigeenin pitoisuus seerumissa on tärkeä osatekijä eturauhassyövän havaitsemisessa. Dutasteridi laskee seerumin keskimääräistä PSA-pitoisuutta noin 50 % kuuden kuukauden hoidon jälkeen. Dutasteridia saavien potilaiden PSA:n lähtöarvot on määritettävä uudelleen kuuden kuukauden dutasteridihoidon jälkeen. On suositeltavaa seurata PSA-arvoja säännöllisesti tämän jälkeen. Dutasteridihoidon aikana matalimmasta PSA-arvosta vahvistetusti kohonneet PSA-arvot voivat viitata eturauhassyöpään tai huonoon hoitomyöntyvyyteen, ja ne on arvioitava huolellisesti, vaikka PSA-arvot olisivat edelleen 5-alfareduktaasin estäjiä käyttämättömien miesten normaaliarvojen rajoissa (ks. kohta 5.1). Dutasteridia käyttävän potilaan PSA-arvojen tulkinnassa on vertailuarvoina käytettävä aikaisempia PSA-arvoja.

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

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

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

Vuotavat kapselit

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

Maksan vajaatoiminta

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

Rintarauhasen neoplasia

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

nännieritteestä.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Muiden lääkkeiden vaikutus dutasteridin farmakokinetiikkaan

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

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

Pitkäaikainen yhdistelmähoito dutasteridilla ja CYP3A4-entsyymien potenteilla inhibiittoreilla (esim. suun kautta annettava ritonaviri, indinaviiri, nefatsodoni, itrakonatsoli, ketokonatsoli) voi nostaa dutasteridin pitoisuutta seerumissa. Lisääntynyt 5-alfareduktaasi-inhibiitio suuremmalla dutasteridialtistuksella ei kuitenkaan ole todennäköistä. Kuitenkin dutasteridin annostelutiheyttä on mahdollisesti harvennettava, jos haittavaikutuksia esiintyy. On huomattava, että entsyymi-inhibiitotapauksessa 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 varfariiniin eikä digoksiiniin 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 tamsulosiiniin tai teratsosiiniin farmakokinetiikkaan. Tässä tutkimuksessa ei ollut myöskään merkkejä farmakodynaamisesta interaktiosta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Dutasteridin käyttö naisille on kontraindisoitu.

Hedelmällisyys

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

Raskaus

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

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

Prekliiniset tiedot, ks. kohta 5.3.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö dutasteridi ihmisen rintamaitoon.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

DUTASTERIDI MONOTERAPIANA

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

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

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

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

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

^ mukaan lukien siemennesteen määrän väheneminen

+ mukaan lukien rintojen arkuus ja rintojen suureneminen

DUTASTERIDI YHDESSÄ ALFASALPAAJA TAMSULOSIININ KANSSA

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

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

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

	Haittavaikutus	Ilmaantuvuus hoitajakson aikana			
		1. vuosi	2. vuosi	3. vuosi	4. vuosi
Elinjärjestelmä	Yhdistelmähoito ^a (n)	(n = 1 610)	(n = 1 428)	(n = 1 283)	(n = 1 200)
	Dutasteridi	(n = 1 623)	(n = 1 464)	(n = 1 325)	(n = 1 200)
	Tamsulosiini	(n = 1 611)	(n = 1 468)	(n = 1 281)	(n = 1 112)
Hermosto	Heitehuimaus				
	Yhdistelmähoito ^a	1,4 %	0,1 %	< 0,1 %	0,2 %
	Dutasteridi	0,7 %	0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %
	Tamsulosiini	1,3 %	0,4 %	< 0,1 %	0 %
Sydän	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 ^{e^}				
	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 haittatapahtumat 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 eturauhassyöprien suurempaa ilmaantuvuutta dutasteridilla hoidetuilla miehillä verrattuna lumevalmisteeseen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Ei ole pystytty osoittamaan, vaikuttivatko tuloksiin dutasteridin eturauhasen tilavuutta pienentävä vaikutus tai tutkimukseen liittyvät tekijät.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

DUTASTERIDI MONOTERAPIANA

Vaikutukset DHT-/testosteronitasoon

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

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

Vaikutus eturauhasen tilavuuteen

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

AUA-SI on 7-kohtainen BPH-oireita kartoitava kyselylomake, jossa maksimipistemäärä on 35. Lähtötilanteessa pistekeskiarvo oli noin 17. Kuuden kuukauden, yhden ja kahden vuoden hoidon jälkeen keskimääräinen paraneminen oli plaseboryhmässä vastaavasti 2,5, 2,5 ja 2,3 pistettä, kun taas dutasteridiryhmässä vastaava paraneminen oli 3,2, 3,8 ja 4,5 pistettä. Erot ryhmien välillä olivat tilastollisesti merkitseviä. Kahden ensimmäisen kaksoissokkohoitovuoden aikana todettu AUA-SI:n paraneminen jatkui vielä 2 vuoden avoimen 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 kuukauden 24 arvoon nähden. Kahden ensimmäisen kaksoissokkohoitovuoden aikana todettu virtsan huippuvirtaaman lisääntyminen jatkui vielä 2 vuoden avoimen jatkotutkimusten ajan.

Akuutti virtsaumpi ja kirurgiset toimenpiteet

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

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

Tukan kasvu

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

Kilpirauhasen toiminta

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

Rintarauhasen neoplasia

Kahden vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa saavutettiin 3 374 potilasvuoden dutasteridialtistus, sekä rekisteröinnin aikaan 2 vuoden avoimen jatkotutkimusten aikana ilmoitettiin 2 miesten rintasyöpätapausta dutasteridilla hoidetuista potilaista ja yksi tapaus plaseboa saaneista potilaista. Neljä vuotta kestäneissä CombAT- ja REDUCE-nimisissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa dutasteridialtistuksen kesto oli yhteensä 17 489 potilasvuotta ja dutasteridi + tamsulosiini - yhdistelmäaltistuksen kesto oli yhteensä 5 027 potilasvuotta, rintasyöpää ei raportoitu missään hoitoryhmissä.

Kahdessa epidemiologisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa, joista toinen tehtiin yhdysvaltalaisesta (n = 339

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

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

Vaikutus miehen hedelmällisyyteen

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

DUTASTERIDI YHDESSÄ ALFASALPAAJA TAMSULOSIININ KANSSA

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

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

Neljännän hoitovuoden kohdalla ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli ensimmäisen akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen ajankohta. Neljän hoitovuoden jälkeen yhdistelmähoito vähensi tilastollisesti merkitsevästi akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen riskiä (65,8 %:n riskin väheneminen $p < 0,001$ [95 % CI 54,7 %–74,1 %]) verrattuna tamsulosiinimonoterapiaan. Akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen insidenssi neljanteen vuoteen mennessä oli yhdistelmähoitoryhmässä 4,2 % ja tamsulosiiniryhmässä 11,9 % ($p < 0,001$). Verrattuna dutasteridimonoterapiaan yhdistelmähoito vähensi akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen riskiä 19,6 % ($p = 0,18$ [95 % CI -10,9 %–41,7 %]). Akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen insidenssi neljanteen vuoteen mennessä oli yhdistelmähoitoryhmässä 4,2 % ja dutasteridiryhmässä 5,2 %.

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

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

tehty leikkaus (%)				
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
BPH-impakti-indeksi (BII) (yksikköä)	[Lähtötaso] 48 kk (muutos lähtötasosta)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a
IPSS-kysymys 8 (BPH: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 keskiarvoja ja muutokset lähtötasosta ovat korjattuja keskiarvon muutoksia.

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

Mitattu valikoiduissa tutkimuskeskuksissa (13 %:lla satunnaistetuista potilaista)

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

b. Yhdistelmähoidolla saavutettu merkitsevyys ($p < 0,001$) vs. dutasteridi 48 kk:n kohdalla

KARDIOVASKULAARISET HAITTATAVAHTUMAT:

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

Erillisessä neljä vuotta kestäneessä 8 231 50–75-vuotiasta miestä käsittäneessä tutkimuksessa (miehille oli tehty eturauhassyövän tutkimista varten edeltävästi eturauhasen biopsia, jonka tulos oli negatiivinen, ja PSA:n lähtöarvot olivat 2,5–10,0 ng/ml 50–60-vuotiailla miehillä ja 3–10,0 ng/ml yli 60-vuotiailla miehillä) (REDUCE-tutkimus) sydämen vajaatoiminnan (yhdistetty termi) ilmaantuvuus oli suurempi dutasteridia 0,5 mg kerran päivässä käyttäneillä tutkittavilla (30/4 105, 0,7 %) verrattuna lumevalmistetta käyttäneisiin tutkittaviin (16/4 126, 0,4 %). Tämän tutkimuksen post-hoc-analyysi osoitti sydämen vajaatoiminnan (yhdistetty termi) suurempaa ilmaantuvuutta tutkittavilla, jotka käyttivät dutasteridia yhdessä alfasalpaajan kanssa (12/1 152, 1,0 %) verrattuna dutasteridia ilman alfasalpaajaa käyttäneisiin tutkittaviin (18/2 953, 0,6 %), lumevalmistetta yhdessä alfasalpaajan kanssa käyttäneisiin (1/1 399, < 0,1 %) ja lumevalmistetta ilman alfasalpaajaa käyttäneisiin (15/2 727, 0,6 %) (ks. kohta 4.4).

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

Eturauhassyöpä ja korkean asteen kasvaimet

Neljä vuotta kestäneessä lumevalmisteen ja dutasteridin 8 231 50–75-vuotiasta miestä käsittäneessä vertailussa (miehille oli tehty eturauhassyövän tutkimista varten edeltävästi eturauhasen biopsia, jonka tulos oli negatiivinen, ja PSA:n lähtöarvot olivat 2,5–10,0 ng/ml 50–60-vuotiailla miehillä ja 3–10,0 ng/ml yli 60-vuotiailla miehillä) (REDUCE-tutkimus) 6 706 tutkittavalta oli (ensisijaisesti tutkimussuunnitelman määräämän) eturauhasen neulabiopsian tulos käytettävissä analyysiin Gleason-pisteiden määrittämiseksi.

1 517 tutkittavalla diagnosoitiin eturauhassyöpä tutkimuksen aikana. Suurin osa biopsialla todetuista syövästä molemmissa hoitoryhmissä diagnosoitiin matala-asteiseksi (5–6 Gleason-pistettä, 70 %). Dutasteridiryhmässä oli suurempi 8–10 Gleason-pisteen eturauhassyöpien ilmaantuvuus (n = 29, 0,9 %) verrattuna lumeryhmään (n = 19, 0,6 %) (p = 0,15). Vuosina 1–2 dutasteridiryhmässä (n = 17, 0,5 %) ja plaseboryhmässä (n = 18, 0,5 %) oli yhtä paljon tutkittavia, joilla oli 8–10 Gleason-pisteen syöpä. Vuosina 3–4 enemmän 8–10 Gleason-pisteen syöpiä diagnosoitiin dutasteridiryhmässä (n = 12, 0,5 %) verrattuna lumeryhmään (n = 1, < 0,1 %) (p = 0,0035). Dutasteridin vaikutuksesta ei ole tietoa yli neljän vuoden ajalta eturauhassyövän riskiryhmässä olevilta miehiltä. 8–10 Gleason-pisteen syöpiä diagnosoitiin prosentuaalisesti yhtä paljon koko tutkimuksen ajan (vuosina 1–2 ja vuosina 3–4) dutasteridiryhmässä (0,5 %:lla tutkittavista kumpanakin ajanjaksona). 8–10 Gleason-pisteen syöpiä diagnosoitiin lumeryhmässä prosentuaalisesti vähemmän vuosina 3–4 kuin vuosina 1–2 (vastaavasti < 0,1 %:lla tutkittavista vrt. 0,5 %:lla tutkittavista) (ks. kohta 4.4). 7–10 Gleason-pisteen syöpien ilmaantuvuudessa ei ollut eroa (p = 0,81).

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

Neljä vuotta kestäneessä BPH-tutkimuksessa (CombAT), jossa ei ollut tutkimussuunnitelman määräämiä biopsioita ja kaikki eturauhassyöpädiagnoosit perustuivat epäilyn perusteella tehtyihin biopsioihin, 8–10 Gleason-pisteen syöpien esiintymistiheydet olivat 0,5 % (n = 8) dutasteridiryhmässä, 0,7 % (n = 11) tamsulosiiniryhmässä ja 0,3 % (n = 5) yhdistelmähoitoryhmässä.

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

Dutasteridin ja korkean asteen eturauhassyövän välinen yhteys ei ole selvä.

Vaikutukset seksuaalitoimintoihin:

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

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

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

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

Biotransformaatio

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

metaboliitiksi.

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

Eliminaatio

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

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

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

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin ydin:

Butyylihydroksitolueeni (E321)

Glyserolimonokaprylokapraatti (tyyppi I)

Kapselin kuori:

liivate
glyseroli
titaanidioksidi (E171)
keltainen rautaoksidi (E172)

Muut aineet:

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33583

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.06.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.08.2021

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dutaster 0,5 mg mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje mjuk kapsel innehåller 0,5 mg dutasterid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje mjuk kapsel innehåller lecitin (kan innehålla sojaolja).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, mjuk.

Kapslarna är ogenomskinliga, gula, avlånga, mjuka gelatinkapslar, som innehåller oljeaktig och gulaktig vätska. Det finns inga märkningar på kapslarna.

De mjuka kapslarnas mått: $19 \pm 0,8$ mm x $6,9 \pm 0,4$ mm

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Reduktion av risken för akut urinretention och kirurgiska ingrepp hos patienter med måttliga till svåra symtom på BPH. För information om behandlingseffekter och patientpopulationer som studerats i kliniska prövningar se avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Vuxna (inklusive äldre)

Den rekommenderade dosen av dutasterid är en kapsel (0,5 mg) peroralt en gång per dag. Även om en förbättring kan noteras efter kort tid, kan det ta upp till 6 månader innan svar på behandlingen uppnås. Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Administreringsätt

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.

4.3 Kontraindikationer

Dutasterid är kontraindicerat för:

- Kvinnor, barn och ungdomar (se avsnitt 4.6).

- Patienter med överkänslighet mot dutasterid, andra 5-alfa-reduktashämmare, soja, jordnötter eller mot något annat hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Kardiovaskulära biverkningar

I två kliniska studier som pågick under 4 år var incidensen av hjärtsvikt (kombinerad term från rapporterade fall, som huvudsakligen omfattar hjärtsvikt och kongestiv hjärtsvikt) marginellt högre hos personer som tog en kombination av dutasterid och en alfablockerare, främst tamsulosin, än hos dem som inte tog kombinationen. Incidensen av hjärtsvikt i dessa studier var dock lägre i alla aktiva behandlingsgrupper jämfört med placebogruppen, och andra data tillgängliga för dutasterid eller alfablockerare stödjer inte en slutsats om ökade kardiovaskulära risker (se avsnitt 5.1).

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

Prostata-specifikt antigen (PSA)

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

Patienter som får dutasterid ska få ett nytt utgångsvärde för PSA fastställt efter 6 månaders behandling med dutasterid. Därefter rekommenderas regelbunden kontroll av PSA-värdena. Varje bekräftad ökning från lägsta PSA-värde medan patienten står på dutasterid kan signalera förekomsten av prostatacancer eller att patienten inte följer ordinationen med dutasterid. 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 de tidigare PSA-värdena uppsökas för jämförelse.

Behandlingen med dutasterid påverkar inte användningen av PSA som ett verktyg för att underlätta diagnos av prostatacancer efter att ett nytt utgångsvärde för PSA har fastställts (se avsnitt 5.1).

Serumnivåerna av totalt PSA återgår till utgångsvärdena inom 6 månader efter avslutad behandling. Förhållandet mellan fritt och totalt PSA förblir konstant även under påverkan av dutasterid. Om procentandelen fritt PSA används som hjälp för att upptäcka prostatacancer hos män som genomgår dutasteridbehandling, behövs ingen justering av värdet.

Rektalpalpation liksom andra undersökningar för att utesluta prostatacancer måste utföras på patienter innan behandling med Dutester påbörjas och regelbundet därefter.

Läckande kapslar

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

Nedsatt leverfunktion

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

Bröstneoplasi

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

Detta läkemedel innehåller lecitin från sojaolja. Om du är allergisk mot jordnötter eller soja ska du inte använda detta läkemedel (se avsnitt 4.3).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

För information om minskningen av serumnivåer av PSA 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 indikerar att denna metabolism katalyseras av CYP3A4 och CYP3A5. Inga formella interaktionsstudier har utförts med potenta CYP3A4-hämmare. I en populationskinetisk studie förekom dock ett litet antal patienter som samtidigt behandlades med antingen verapamil eller diltiazem (måttliga CYP3A4-hämmare och P-glykoproteinhämmare). Dessa individer hade i medeltal 1,6 respektive 1,8 gånger högre serumkoncentrationer av dutasterid än övriga patienter.

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

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

Effekter av dutasterid på andra läkemedels farmakokinetik

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

I en liten studie (N = 24), med två veckors duration på friska män hade dutasterid (0,5 mg dagligen) ingen effekt på farmakokinetiken för tamsulosin eller terazosin. 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.

Fertilitet

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

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 patient som behandlats med dutasterid (risken är som störst under de första 16 graviditetsveckorna).

Liksom för alla 5-alfa-reduktashämmare rekommenderas att patienten undviker att exponera sin partner för sädesvätska genom att använda kondom 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.

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 lansering. De noterade biverkningarna i kliniska studier är händelser där prövarna bedömt att dessa är relaterade till läkemedlet (med en incidens större än eller lika med 1 %) som har rapporterats med en högre incidens i dutasteridgrupperna än i placebogruppen under första behandlingsåret. Biverkningar rapporterade efter lansering har härrörts från spontana rapporter efter lansering. 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).

Organ-system	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 utifrån data efter lansering	
		Ingen känd frekvens	
Psykiska störningar	Depression	Ingen känd frekvens	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (främst håravfall från kroppen), hypotrikos	Mindre vanliga	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Smärta och svullnad i testiklarna	Ingen känd frekvens	

* Dessa sexuella biverkningar är förenade med dutasteridbehandling (inklusive monoterapi och kombinationsbehandling med tamsulosin). Dessa biverkningar kan kvarstå efter avslutad behandling. Dutasterids inverkan 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 en högre incidens av rubbningar i reproduktionsorganen, särskilt ejakulationsstörningar som observerades i denna grupp.

Följande biverkningar, bedömda av prövare som läkemedelsrelaterade, har rapporterats med en incidens som

är större än eller lika med 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
Organsystem	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 %	0,2 %
	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 plus 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 inverkan på biverkningarnas varaktighet är okänd.

^d Inklusive ömhet i bröstet och bröstförstoring.

[^] 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 effekten av dutasterid för att minska prostatavolymen eller studierelaterade faktorer har inte fastställts.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att

kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:
webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: urologiska medel; 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 5-alfa-dihydrotestosteron.

DUTASTERID SOM MONOTERAPI

Effekter på DHT/testosteron

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/dag 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 symtom och en minskning av risken för AUR och BPH-relaterad kirurgi.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av dutasterid 0,5 mg/dag eller placebo utvärderades hos 4 325 män med måttliga till svåra symtom på BPH, vilka hade prostatavolym ≥ 30 ml och ett PSA-värde inom intervallet 1,5–10 ng/ml, i tre primära multinationella, placebokontrollerade dubbelblinda multicenterstudier som pågick under 2 år. 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 effektmåtten var American Urological Association Symptom Index (AUA-SI), 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 med 2,5, 2,5 respektive 2,3 poäng medan dutasteridgruppen förbättrats med 3,2, 3,8 respektive

4,5 poäng. Skillnaderna mellan grupperna var statistiskt signifikanta. Förbättringen i AUA-SI som sågs under de första två åren med dubbelblind behandling bibehölls under ytterligare två år i de öppna förlängningsstudierna.

Q_{max} (maximalt urinflöde)

Q_{max} vid baseline var i genomsnitt ca 10 ml/s (normalt Q_{max} ≥ 15 ml/s). Efter ett och två års behandling hade flödet förbättrats med 0,8 respektive 0,9 ml/s i placebogruppen 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 AUR 4,2 % i placebogruppen jämfört med 1,8 % i dutasteridgruppen (57 % riskreduktion). Denna skillnad är statistiskt signifikant och innebär att 42 patienter (95 % CI 30–73) behöver behandlas i två år för att undvika ett fall av AUR.

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 % CI 33–109) måste behandlas under två år för att undvika ett kirurgiskt ingrepp.

Hårtillväxt

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

Sköldkörtelfunktion

Sköldkörtelfunktion utvärderades i en ettårsstudie på 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. Även om TSH-nivåerna varierade 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. 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 2 år och som gav 3 374 patientår av exponering för dutasterid, och vid tiden för registreringen i den tvååriga öppna förlängningen av prövningen, rapporterades två fall av manlig bröstcancer bland dutasteridbehandlade patienter och ett fall hos en patient som fick placebo. I de kliniska prövningarna som pågick i 4 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 % CI 0,34; 1,45). I den andra studien var den beräknade oddskvoten för bröstcancer associerad med användning av 5-alfa-reduktashämmare jämfört med utan användning 1,08 (95 % CI 0,62; 1,87).

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

Effekter på manlig fertilitet

Effekterna av 0,5 mg dutasterid/dag på sädesvätskans egenskaper har utvärderats hos friska frivilliga i åldern 18 till 52 år (n = 27 med dutasterid, n = 23 med 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 jämfört med 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 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 vid 24 veckors uppföljning. En möjlig reduktion av manlig fertilitet kan inte uteslutas.

DUTASTERID KOMBINERAT MED ALFABLOCKERAREN TAMSULOSIN

Behandling med dutasterid 0,5 mg/dag (n = 1 623), tamsulosin 0,4 mg/dag (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 multinationell, randomiserad, dubbelblind, multicenterstudie med parallella grupper (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 International Prostate Symptom Score (IPSS). IPSS är ett frågeformulär med 8 frågor baserat på AUA-SI med ytterligare en fråga om livskvalitet. De sekundära effektmåtten vid 2 år inkluderade maximalt urinflödeshastighet (Q_{max}) och prostataavolym.

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

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

Parameter	Tidpunkt	Kombination	Dutasterid	Tamsulosin
AUR 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
Prostataavolym (ml)	[Baslinjen] Månad 48 (% ändring från baslinjen)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
Prostata övergångszonvolym (ml) [#]	[Baslinjen] Månad 48 (% ändring från baslinjen)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
BPH Impact Index (BII) (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 ≥ 4 poäng, BPH-relaterade

händelser av AUR, 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 4 år på BPH-patienter, 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 monoterapigrupp: dutasterid (4/1 623; 0,2 %) och tamsulosin (10/1 611; 0,6 %).

I en annan studie som pågick under 4 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 alfablockerare samtidigt (12/1 152, 1,0 %), jämfört med patienter som endast tog dutasterid och ingen alfablockerare (18/2 953, 0,6 %), patienter som tog placebo och en alfablockerare samtidigt (1/1 399, < 0,1 %) och patienter som endast tog placebo och ingen alfablockerare (15/2 727, 0,6 %) (se avsnitt 4.4).

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

Prostatacancer och höggradiga tumörer

I en 4-årig jämförelsestudie där dutasterid jämfördes med placebo och där 8 231 män i åldern 50–75 år med tidigare negativ biopsi för prostatacancer samt ett utgångsvärde för PSA mellan 2,5 ng/ml och 10,0 ng/ml för män mellan 50 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 nålbiopsi av prostata (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 var incidensen av prostatacancer Gleason score 8–10 högre ($n = 29$, 0,9 %) 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 inverkan av dutasterid på män med risk för prostatacancer efter 4 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 båda tidsperioderna). 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 2-åriga uppföljningsstudie identifierades inga nya fall av prostatacancer med Gleason score 8–10.

I en 4 årig BHP-studie (CombAT) där inga biopsier fanns förbestämda i studieprotokollet och alla diagnoser av prostatacancer byggde på föränledda biopsier var frekvensen av cancer med Gleason score 8–10 följande: 0,5 % för dutasterid ($n = 8$), 0,7 % för tamsulosin ($n = 11$) samt 0,3 % för kombinationsbehandling ($n = 5$).

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

Sambandet mellan dutasterid och höggradig prostatacancer är inte klarlagt.

Effekter på sexuell funktion:

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

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

Metabolism

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

Efter peroral dosering av dutasterid 0,5 mg/dag till steady state utsöndras 1,0 % till 15,4 % (medeltal 5,4 %) av den administrerade dosen som oförändrat dutasterid i feces. Återstoden utsöndras i feces som fyra huvudmetaboliter om 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 kunna beskrivas av två parallella eliminationsvägar; en som mätts vid kliniskt relevanta koncentrationer och en som inte mätts.

Vid låga serumkoncentrationer (mindre än 3 ng/ml) elimineras dutasterid snabbt via både den koncentrationsberoende och den koncentrationsoberoende elimineringsvägen. Engångsdoser på 5 mg eller mindre visade tecken på snabb clearance och en kort halveringstid på 3 till 9 dagar.

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

Äldre patienter

Dutasterids farmakokinetik utvärderades hos 36 friska manliga individer mellan 24 och 87 år efter administrering av en engångsdos dutasterid på 5 mg. Inga signifikanta 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 avsnitt 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet har inte tills vidare visat några särskilda risker för människa.

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

Kapselns innehåll:

Butylhydroxytoluen (E321)

Glycerolmonokaprylokaprat (typ I)

Kapselhölje:

gelatin

glycerol

titandioxid (E171)

gul järnoxid (E172)

Övriga innehållsämnen:

medellångkedjiga mättade triglycerider

lecitin (kan innehålla sojaolja) (E322)

renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit, ogenomskinlig PVC/PVDC/aluminiumblisterförpackning med 10, 30, 50, 60 eller 90 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33583

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 juni 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06.08.2021