

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Duodart 0,5 mg/0,4 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 0,5 mg dutasteridia ja 0,4 mg tamsulosiinihydrokloridia (vastaten 0,367 mg tamsulosiinia).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää lesitiiniä (joka voi sisältää sojaöljyä) ja paraoranssia (E110). Yksi kapseli sisältää $\leq 0,1$ mg paraoranssia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Pitkänomaisia kovia kapseleita, joissa on ruskea runko-osa ja oranssi kansiosa, jossa mustalla painovärillä merkintä GS 7CZ.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Akuutin virtsaummen ja kirurgisten toimenpiteiden riskin pienentäminen potilailla, joilla on kohtalaisia tai vaikeita eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireita.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset (myös iäkkäät) potilaat

Suosittelu Duodart-annos on yksi kapseli (0,5 mg / 0,4 mg) kerran vuorokaudessa.

Hoidon yksinkertaistamiseksi Duodartilla voidaan tarvittaessa korvata meneillään oleva dutasteridin ja tamsulosiinihydrokloridin yhdistelmähoito.

Jos dutasteridia tai tamsulosiinihydrokloridia käytetään yksinään, voidaan harkita siirtymistä suoraan Duodart-hoitoon, mikäli se on kliinisesti tarkoituksenmukaista.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridi-tamsulosiinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Munuaisten vajaatoiminta ei todennäköisesti vaadi annostuksen muuttamista (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridi-tamsulosiinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu, joten varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Duodartia ei saa käyttää vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Dutasteridi-tamsulosiinin käyttö on vasta-aiheista lapsien hoidossa (alle 18-vuotiailla) (ks. kohta 4.3).

Antotapa

Suun kautta.

Potilaita on neuvottava nielemään kapselit kokonaisina, noin 30 minuutin kuluttua saman aterian jälkeen joka päivä. Kapseleita ei saa pureskella eikä avata. Kovakuorisen kapselin sisällä olevan dutasteridikapselin sisältö voi ärsyttää suun ja nielun limakalvoa.

4.3 Vasta-aiheet

Duodartia ei saa antaa:

- naisille, lapsille eikä nuorille (ks. kohta 4.6).
- potilaille, jotka ovat yliherkkiä dutasteridille, muille 5-alfareduktaasin estäjille, tamsulosiinille (tamsulosiinin aiheuttama angioedeema mukaan luettuna), soijalle, maapähkinälle tai jollekin muulle kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.
- potilaille, joilla on todettu ortostaattinen hypotensio.
- potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Eturauhassyöpä ja korkean asteen kasvaimet

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

Prostata spesifinen antigeeni (PSA)

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

Duodartia saavien potilaiden seerumin PSA-pitoisuudet on määritettävä uudelleen kuuden kuukauden Duodart-hoidon jälkeen. Tämän jälkeen on suositeltavaa seurata PSA-arvoja säännöllisesti. Duodart-hoidon aikana matalimmasta PSA-arvosta 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). Duodartia käyttävän potilaan PSA-arvojen tulkinnassa on vertailuarvoina käytettävä aikaisempia PSA-arvoja.

Duodart-hoito 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 vakiona myös Duodart-hoidon aikana. Jos lääkäri päättää käyttää vapaan PSA:n prosentuaalista osuutta apuna eturauhassyövän toteamiseen, sen arvoa ei tarvitse korjata Duodart-hoitoa saavilla miehillä.

Eturauhasen tunnustelu peräsuolen kautta (tuseeraus) sekä muut tutkimukset, joilla suljetaan pois eturauhassyöpä ja muut tilat, jotka voivat aiheuttaa samanlaisia oireita kuin eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvu, on tehtävä potilailla ennen Duodart-hoidon aloittamista ja määräajoin sen jälkeen.

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset

Kahdessa neljän vuoden kliinisessä tutkimuksessa sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus (sydämen vajaatoiminta on yhdistetty termi raportoiduista tapahtumista, pääasiassa sydämen vajaatoiminnasta ja kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta) oli marginaalisesti suurempi tutkittavilla, jotka saivat dutasteridin ja alfa₁-adrenoreseptoriantagonistin, ensisijaisesti tamsulosiinin, yhdistelmää verrattuna tutkittaviin, jotka eivät saaneet tätä yhdistelmää. Näissä tutkimuksissa sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus oli kuitenkin pienempi kaikissa aktiivisesti hoidetuissa ryhmissä verrattuna lumeryhmään, ja muut saatavilla olevat tiedot dutasteridistä tai alfa₁-adrenoreseptoriantagonisteista eivät tue päätelmää lisääntyneistä kardiovaskulaarisista riskeistä (ks. kohta 5.1).

Rintarauhasen neoplasia

Miesten rintasyöpää on raportoitu harvoin dutasteridia käyttäneillä miehillä kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Epidemiologiset tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että miesten rintasyövän riski ei suurene 5-alfareduktaasin estäjien käytön yhteydessä (ks. kohta 5.1). Lääkärien on ohjeistettava potilaitaan viipymättä ilmoittamaan kaikista rintakudoksessa havaitsemistaan muutoksista, kuten kyhmyistä tai nännieritteestä.

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min) sairastavien potilaiden hoitoa on harkittava tarkoin, sillä valmistetta ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Hypotensio

Ortostaattinen: Muiden alfa₁-adrenoreseptoriantagonistien tavoin tamsulosiini voi aiheuttaa verenpaineen laskua, joka voi harvoin johtaa pyörtymiseen. Duodart-hoitoa aloittavia potilaita on neuvottava istuutumaan tai asettumaan makuulle, jos he havaitsevat ortostaattisen hypotension ensioireita (huimaus, heikotus), ja odottamaan, kunnes oireet häviävät.

Jotta asentohypotension kehittymisen mahdollisuus voidaan minimoida, potilaan tulisi olla hemodynaamisesti tasapainossa saadessaan alfa₁-adrenoreseptoriantagonistihoidon ennen PDE5-estäjähoiton aloittamista.

Symptomaattinen: Alfasalpaajien, mukaan lukien tamsulosiini, ja PDE5-estäjien (esim. sildenafili, tadalafil, vardenafiili) yhteiskäytössä kehoitetaan noudattamaan varovaisuutta. Sekä alfa₁-adrenoreseptoriantagonistit että PDE5-estäjät ovat vasodilataattoreita, jotka voivat alentaa verenpainetta. Näihin luokkiin kuuluvien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa symptomaattista hypotensiota (ks. kohta 4.5).

Leikkauksenaikainen Floppy Iris Syndrome

Joillakin tamsulosiinia käyttävillä tai aiemmin käyttäneillä potilailla on todettu IFIS-oireyhtymä (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, pienen pupillin oireyhtymän muunnos) kaihileikkauksen yhteydessä. IFIS-oireyhtymä saattaa suurentaa silmäkomplikaatioiden riskiä leikkauksen aikana ja sen jälkeen. Siksi Duodart-hoidon aloittamista ei suositella, jos potilas on menossa kaihileikkaukseen.

Leikkaavan silmälääkärin ja leikkaustyöryhmän on varmistettava ennen kaihileikkausta, käyttäkö leikkaukseen tuleva potilas tai onko hän aiemmin käyttänyt Duodartia, ja huolehdittava asianmukaisista varoimenpiteistä leikkauksen aikana ilmenevän IFIS-oireyhtymän varalta.

On arveltu, että tamsulosiinihoidon lopettaminen 1–2 viikkoa ennen kaihileikkausta voisi auttaa, mutta toistaiseksi ei tiedetä varmasti, onko hoidon lopettamisesta hyötyä tai kuinka pitkäksi aikaa hoito pitäisi keskeyttää ennen leikkausta.

Vuotavat kapselit

Dutasteridi imeytyy ihon läpi, ja siksi naiset, lapset ja nuoret eivät saa olla kosketuksissa vuotavien kapseleiden kanssa (ks. kohta 4.6). Jos iho on joutunut kosketuksiin vuotavan kapselin kanssa, kosketusalue on pestävä heti vedellä ja saippualla.

CYP3A4:n ja CYP2D6:n estäjät

Tamsulosiinihydrokloridin samanaikainen anto voimakkaiden CYP3A4:n (esim. ketokonatsolin) tai, vähäisemmässä määrin, voimakkaiden CYP2D6:n estäjien (esim. paroksetiinin) kanssa voi suurentaa altistusta tamsulosiinille (ks. kohta 4.5). Siksi tamsulosiinihydrokloridia ei suositella voimakasta CYP3A4:n estäjää käyttäville potilailla ja varovaisuutta on noudatettava sen käytössä keskivoimakasta CYP3A4:n estäjää, voimakasta tai keskivoimakasta CYP2D6:n estäjää tai CYP3A4:n estäjää yhdessä CYP2D6:n estäjän kanssa käyttäville potilailla tai potilailla, joiden tiedetään olevan hitaita CYP2D6-metaboloijia.

Maksan vajaatoiminta

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

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää paraoranssia (E110), väriainetta, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Duodartilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Seuraavat tiedot perustuvat erillisistä aineosista saatuihin tietoihin.

Dutasteridi

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

Muiden lääkeaineiden vaikutus dutasteridin farmakokinetiikkaan

Dutasteridi eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että CYP3A4 ja CYP3A5 katalysoivat tätä metaboliaa. Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa ei ole tehty varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia. Populaatiofarmakokineettisessä tutkimuksessa dutasteridin pitoisuudet seerumissa olivat kuitenkin samanaikaisesti verapamiilia tai diltiatseemia (kohtalaisia CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin estäjiä) saaneessa pienessä potilasryhmässä keskimäärin 1,6–1,8 kertaa suurempia kuin muilla potilailla.

Pitkäaikainen dutasteridin ja voimakkaiden CYP3A4-entsyymien estäjien (esim. suun kautta annettavan ritonaviirin, indinaviirin, nefatsodonin, itrakonatsolin, ketokonatsolin) yhteiskäyttö voi suurentaa dutasteridin pitoisuutta seerumissa. Dutasteridialtistuksen suureneminen ei todennäköisesti kuitenkaan johda voimakkaampaan 5-alfareduktaasiin estoon. Dutasteridin annostiheyden harventamista voidaan kuitenkin harkita, jos haittavaikutuksia ilmaantuu. On huomattava, että entsyymien toiminnan estyessä pitkä puoliintumisaika saattaa pidentyä edelleen, ja yhdistelmähoidossa uuden vakaan tilan saavuttaminen voi kestää yli 6 kuukautta.

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

Dutasteridin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Terveillä miehillä tehdyssä suppeassa (n = 24) kaksi viikkoa kestäneessä tutkimuksessa dutasteridi (0,5 mg/vrk) ei vaikuttanut tamsulosiinin eikä teratsosiinin farmakokinetiikkaan. Tässä tutkimuksessa ei havaittu myöskään merkkejä farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista.

Dutasteridi ei vaikuta varfariinin eikä digoksiinin farmakokinetiikkaan. Tämä osoittaa, että dutasteridi ei estä/indusoi CYP2C9:n eikä kuljetusproteiinin, P-glykoproteiinin, toimintaa. *In vitro* -yhteisvaikutustutkimukset osoittavat, että dutasteridi ei estä CYP1A2-, CYP2D6-, CYP2C9-, CYP2C19- eikä CYP3A4-entsyymien toimintaa.

Tamsulosiini

Hypotensiiviset vaikutukset saattavat voimistua, jos tamsulosiinihydrokloridia annetaan samanaikaisesti verenpainetta alentavien lääkeaineiden kanssa. Näihin kuuluvat myös anestesia-aineet, PDE5-estäjät ja muut alfa₁-adrenoreseptoriantagonistit. Dutasteridi-tamsulosiinia ei pidä antaa yhdessä muiden alfa₁-adrenoreseptoriantagonistien kanssa.

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

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

Vakuuttavaa yhteisvaikutustutkimusta tamsulosiinihydrokloridin ja varfariinin välillä ei ole tehty. Rajallisten *in vitro* ja *in vivo* -tutkimusten tulokset ovat epä johdonmukaisia. Diklofenaakki ja varfariini voivat kuitenkin suurentaa tamsulosiinin eliminaationopeutta. Varovaisuutta on noudatettava, jos varfariinia annetaan samanaikaisesti tamsulosiinihydrokloridin kanssa.

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

In vitro tamsulosiinin vapaa fraktio ihmisen plasmassa ei muutu diatsepaamin, propranololin, trikloorimetiatsidin, kloorimadinonin, amitriptyliinin, diklofenaakin, glibenklamidin eikä simvastatiinin vaikutuksesta. Tamsulosiini ei myöskään muuta diatsepaamin, propranololin, trikloorimetiatsidin eikä kloorimadinonin vapaata fraktiota.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Duodartia ei saa antaa naisille. Duodartin vaikutuksia raskauteen, imetykseen ja hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Seuraavat tiedot perustuvat erillisillä aineosilla tehdyistä tutkimuksista saatuihin tietoihin (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Muiden 5-alfareduktaasin estäjien tavoin dutasteridi estää testosteronin muuttumisen dihydrotestosteroniksi, ja jos sitä annetaan poikasikiötä odottavalle naiselle, se saattaa estää sikiön ulkoisten sukuelinten kehittymisen (ks. kohta 4.4). Dutasteridia saaneiden tutkittavien siemennesteessä on havaittu pieniä määriä dutasteridia. Ei ole tiedossa, kohdistuuko poikasikiöön haittoja, jos raskaana oleva nainen altistuu dutasteridihoitoa saavan miehen siemennesteelle (riski on suurin 16 ensimmäisen raskausviikon aikana).

Kuten muitakin 5-alfareduktaasin estäjiä käytettäessä, potilaan tulisi estää kumppaninsa altistuminen siemennesteelle käyttämällä kondomia, jos kumppani on tai saattaa olla raskaana.

Vitteitä sikiöön kohdistuvista haitoista ei havaittu, kun tamsulosiinihydrokloridia annettiin tiineille naarasrotille ja -kaniineille.

Prekliiniset tiedot, ks. kohta 5.3.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö dutasteridi tai tamsulosiini äidinmaitoon.

Hedelmällisyys

Dutasteridin on raportoitu vaikuttavan terveiden miesten siemennesteen ominaisuuksiin (vähentää siittiöiden määrää, siemennesteen määrää ja siittiöiden liikkuvuutta) (ks. kohta 5.1). Miehen hedelmällisyyden heikkenemisen mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

Tamsulosiinihydrokloridin vaikutusta siittiöiden määrään tai toimintakykyyn ei ole arvioitu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia Duodartin vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaille on kuitenkin kerrottava, että Duodartia käytettäessä saattaa esiintyä ortostaattiseen hypotensioon liittyviä oireita, kuten huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Tässä esitetyt tiedot perustuvat 4 vuoden kuluttua tehtyyn analyysiin dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmähoidosta CombAT-tutkimuksessa (Combination of Avodart and Tamsulosin), jossa dutasteridia 0,5 mg ja tamsulosiinia 0,4 mg annettiin kerran vuorokaudessa 4 vuoden ajan joko yhdistelmähoitona tai

yksinään. Duodartin biologinen samanarvoisuus samanaikaisesti käytettävien dutasteridin ja tamsulosiinin kanssa on osoitettu (ks. kohta 5.2). Myös erillisten aineosien (dutasteridin ja tamsulosiinin) haittavaikutusprofiilit esitetään. On huomioitava, että kaikkia yksittäisten ainesosien yhteydessä raportoituja haittatapahtumia ei ole raportoitu Duodartin yhteydessä. Nämä on kuitenkin ilmoitettu valmisteyhteenvedossa tiedoksi lääkkeen määrääjälle.

Neljän vuoden tiedot CombAT-tutkimuksesta ovat osoittaneet, että tutkijoiden raportoimien lääkkeestä johtuvien haittavaikutusten frekvenssi ensimmäisen, toisen, kolmannen ja neljännen hoitovuoden aikana oli 22 %, 6 %, 4 % ja 2 % dutasteridi + tamsulosiini -yhdistelmähoidolla, 15 %, 6 %, 3 % ja 2 % dutasteridimonoterapialla ja 13 %, 5 %, 2 % ja 2 % tamsulosiinimonoterapialla. Korkeampi haittavaikutusfrekvenssi yhdistelmähoitoryhmässä ensimmäisen hoitovuoden aikana johtui korkeammasta frekvenssistä sukupuolielimiin kohdistuneissa haitoissa, erityisesti tässä ryhmässä todetuista ejakulaatiohäiriöistä.

Alla olevassa taulukossa esitetään ne ilmoitetut haittavaikutukset, jotka tutkijoiden mielestä johtuvat lääkkeestä ja joiden ilmaantuvuus oli suurempi tai yhtä suuri kuin 1 % ensimmäisen hoitovuoden aikana CombAT-tutkimuksessa, BPH-monoterapian kliinisissä tutkimuksissa ja REDUCE-tutkimuksessa. Lisäksi alla esitetyt tamsulosiinin haittavaikutukset perustuvat yleisesti saatavilla olevaan tietoon. Haittatapahtumat saattavat yleistyä, kun käytetään yhdistelmähoitoa.

Kliinisissä tutkimuksissa havaittujen haittavaikutusten yleisyys:

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Jokaisessa elinjärjestelmän osassa haittavaikutukset esitetään vakavimmasta alkaen.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	dutasteridi+ tamsulosiini ^a	dutasteridi	tamsulosiini ^c
Hermosto	pyörtyminen	-	-	harvinainen
	huimaus	yleinen	-	yleinen
	päänsärky	-	-	melko harvinainen
Sydän	sydämen vajaatoiminta (yhdistetty termi ¹)	melko harvinainen	melko harvinainen ^d	-
	sydämentykytys	-	-	melko harvinainen
Verisuonisto	ortostaattinen hypotensio	-	-	melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	riniitti	-	-	melko harvinainen
Ruoansulatuselimi- mistö	ummetus	-	-	melko harvinainen
	ripuli	-	-	melko harvinainen
	pahoinvointi	-	-	melko harvinainen
	oksentelu	-	-	melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	angioedeema	-	-	harvinainen
	Stevens-Johnsonin syndrooma	-	-	hyvin harvinainen

	urtikaria	-	-	melko harvinainen
	ihottuma	-	-	melko harvinainen
	kutina	-	-	melko harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	priapismi	-	-	hyvin harvinainen
	impotenssi ³	yleinen	yleinen ^b	-
	muuttunut (heikentynyt) libido ³	yleinen	yleinen ^b	-
	ejakulaatiohäiriöt ^{3^}	yleinen	yleinen ^b	yleinen
	rintojen häiriöt ²	yleinen	yleinen ^b	-
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	heikkous	-	-	melko harvinainen

^a dutasteridi + tamsulosiini: CombAT-tutkimuksesta – vuodesta yksi vuoteen neljä näiden haittavaikutusten yleisyydet laskivat hoidon kuluessa.

^b dutasteridi: kliinisistä BPH-monoterapiatutkimuksista

^c tamsulosiini: tamsulosiinin EU Core Safety Profile-dokumentista.

^d REDUCE-tutkimuksesta (ks. kohta 5.1).

¹ Sydämen vajaatoiminnan yhdistetty termi koostui kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta, sydämen vajaatoiminnasta, vasemman kammion vajaatoiminnasta, akuutista sydämen vajaatoiminnasta, kardiogeenisestä sokista, akuutista vasemman kammion vajaatoiminnasta, oikean kammion vajaatoiminnasta, akuutista oikean kammion vajaatoiminnasta, kammion vajaatoiminnasta, kardiopulmonaalisesta vajaatoiminnasta, kongestiivisesta kardiomyopatiasta.

² Mukaan lukien rintojen arkuuden ja rintojen suurenemisen.

³ Nämä seksuaaliset haittavaikutukset liittyvät dutasteridihoitoon (sekä monoterapiaan että yhdistelmähoitoon tamsulosiinin kanssa). Nämä haittatapahtumat voivat jatkaa hoidon lopettamisen jälkeen. Dutasteridin merkitystä haittojen jatkumiselle ei tunneta.

[^] Mukaan lukien siemennesteen määrän väheneminen.

MUUT TIEDOT

REDUCE-tutkimuksessa paljastui Gleason 8–10 eturauhassyöpien korkeampi ilmaantuvuus dutasteridillä hoidetuilla miehillä verrattuna plaseboon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Ei ole varmistettu, oliko dutasteridin eturauhasen kokoa pienentävällä vaikutuksella tai tutkimukseen liittyvillä tekijöillä vaikutusta tämän tutkimuksen tuloksiin.

Seuraavaa on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä käytössä: miesten rintasyöpä (ks. kohta 4.4).

Kokemukset markkinoille tulon jälkeen

Maailmanlaajuiset markkinoille tulon jälkeiset kokemukset haittatapahtumista perustuvat spontaaneihin haittavaikutusraportteihin, joten todellinen ilmaantuvuus on tuntematon.

Dutasteridi

Immuunijärjestelmä

Tuntematon: Allergiset reaktiot, myös ihottuma, kutina, nokkosihottuma, paikallinen turvotus ja angioedeema.

Psyykkiset häiriöt

Tuntematon: Masennus

Iho ja ihonalaiset kudokset

Melko harvinaiset: Karvakato (ensisijaisesti vartalon karvoituksen väheneminen), hypertrikoosi.

Sukupuolielimet ja rinnat

Tuntematon: Kivesten kipu ja turvotus.

Tamsulosiini

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa raportoitu kaihileikkauksen aikana esiintynyt IFIS-oireyhtymä (Intraoperative Floppy Iris Syndrome), pienen pupillin oireyhtymän muunnos, on yhdistetty alfa₁-adrenoreseptoriantagonistien, myös tamsulosiinin, käyttöön (ks. kohta 4.4).

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

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Duodartin yliannostuksesta ei ole tietoja. Seuraavat tiedot perustuvat erillisistä aineosista saatuihin tietoihin.

Dutasteridi

Vapaaehtoisille tutkittaville tehdyissä tutkimuksissa dutasteridia on annettu yhtenä päivittäisenä annoksena enintään 40 mg/vrk (80-kertainen annos hoitoannokseen verrattuna) 7 päivän ajan, eikä merkittäviä turvallisuusongelmia ole tullut esiin. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittaville on annettu 5 mg:n vuorokausiannoksia 6 kuukauden ajan, on havaittu vain samoja haittavaikutuksia kuin 0,5 mg:n hoitoannoksia käytettäessä. Dutasteridille ei ole spesifistä vastalääkettä, joten yliannostusta epäiltäessä on annettava oireenmukaista hoitoa ja tukihoidoa tarpeen mukaan.

Tamsulosiini

Raportoidussa akuutissa yliannostustapauksessa annos on ollut 5 mg tamsulosiinihydrokloridia. Potilaalla todettiin akuutti hypotensio (systolinen verenpaine 70 mmHg), oksentelua ja ripulia, ja nestehoidon jälkeen

potilas voitiin kotiuttaa samana päivänä. Yliannostuksen aiheuttamassa akuutissa hypotensiossa annetaan kardiovaskulaarista tukihoidoa. Verenpaine ja sydämen syketiheys voivat korjautua, kun potilas asetetaan makuulle. Ellei tämä auta, voidaan antaa plasmatilavuuden lisääjiä ja tarvittaessa vasopressoreita. Munuaisten toimintaa seurataan, ja annetaan yleistä tukihoidoa. Dialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä, sillä tamsulosiini sitoutuu hyvin voimakkaasti plasman proteiineihin.

Imeytymistä voidaan ehkäistä esim. oksennuttamalla. Jos lääkemäärä on suuri, voidaan tehdä mahahuuhtelu ja antaa aktiivihiihtä ja osmoottista laksatiivia, kuten natriumsulfaattia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Adrenergisia alfareseptoreita salpaavat lääkkeineet, ATC-koodi: G04CA52

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

Dutasteridi estää sekä 5α -reduktaasin tyypin 1 että tyypin 2 isoentsyymejä, jotka aiheuttavat testosteronin muuttumisen dihydrotestosteroniksi (DHT). DHT on tärkein eturauhasen kasvusta ja eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun kehittymisestä vastaava androgeeni. Tamsulosiini salpaa adrenergisia α_{1a} - ja α_{1d} -reseptoreja eturauhasen stroomaosan sileissä lihaksissa ja virtsarakon kaulassa. Noin 75 % eturauhasen α_1 -reseptoreista kuuluu α_{1a} -alatyypin.

Dutasteridi yhdessä tamsulosiinin kanssa

Seuraavat tiedot perustuvat dutasteridin ja tamsulosiinin yhteiskäytöstä saatuihin tietoihin.

Dutasteridia 0,5 mg/vrk (n = 1623), tamsulosiinia 0,4 mg/vrk (n = 1611) tai yhdistelmähoitoa dutasteridi 0,5 mg plus tamsulosiini 0,4 mg (n = 1610) arvioitiin miespotilailla, joilla oli kohtalaisia tai vaikeita BPH-oireita, prostatan tilavuus ≥ 30 ml ja PSA-arvo rajoissa 1,5–10 ng/ml 4 vuoden monikeskus-, monikansallisessa, satunnaistetussa, kaksoissokko-, rinnakkaisryhmin tehdyssä tutkimuksessa. Noin 53 %:lla potilaista oli ollut aiempi 5-alfareduktaasi-inhibiittori- tai alfa₁-adrenoreseptoriantagonistihoido. Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma kahden ensimmäisen hoitovuoden aikana oli IPSS:n (International Prostate Symptom Score) muutos. IPSS on 8-kohtainen oireiden arviointiasteikko, joka perustuu AUA-SI-kartoitukseen (American Urological Association-Symptom Index), johon on lisätty elämänlaatua koskeva kysymys. Toissijaiset tehoa mittaavat päätetapahtumat kahden hoitovuoden kohdalla olivat maksimaalinen virtsan virtaus (Q_{max}) ja prostatan tilavuus. IPSS:n osalta yhdistelmähoito saavutti merkitsevän eron kolmannesta kuukaudesta lähtien verrattuna dutasteridiin ja yhdeksänstä kuukaudesta lähtien verrattuna tamsulosiiniin. Q_{max} :n osalta yhdistelmähoito saavutti merkitsevän eron kuudennesta kuukaudesta lähtien verrattuna dutasteridiin sekä tamsulosiiniin.

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

Virtsan virtaama parani (korjattu keskiarvo) lähtötasoon verrattuna 2,4 ml/s yhdistelmähoidolla, 1,9 ml/s dutasteridillä ja 0,9 ml/s tamsulosiinilla. BII-arvot (BPH Impact index) paranivat (korjattu keskiarvo) lähtötasoon verrattuna -2,1 yksikköä yhdistelmähoidolla, -1,7 yksikköä dutasteridillä ja -1,5 yksikköä tamsulosiinilla. Virtsan virtaama ja BII-arvot paranivat yhdistelmähoidolla tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin kummallakaan lääkkeellä yksinään.

Eturauhasen kokonaistilavuus ja välivyöhykkeen tilavuus pienenivät yhdistelmähoidolla 2 hoitovuoden aikana tilastollisesti merkitsevästi pelkkään tamsulosiinihoitoon verrattuna.

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 tamsulosiinihoitoon. Akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehdyn leikkauksen esiintyvyys neljänten vuoteen mennessä oli yhdistelmähoitoryhmässä 4,2 % ja tamsulosiinihoitoryhmässä 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 esiintyvyys neljänten vuoteen mennessä oli dutasteridiryhmässä 5,2 %.

Toissijaiset tehoa mittaavat päätetapahtumat neljän hoitovuoden jälkeen olivat kliinisen progression ajankohta (määritelty seuraavien osien yhdistelmäksi: IPSS:n huonontuminen ≥ 4 pisteellä, BPH:n liittyvät akuutit virtsaummet, inkontinenssi, virtsatieinfektio (VTI) ja munuaisten vajaatoiminta), IPSS:n (International Prostate Symptom Score) muutos, maksimaalinen virtsan virtaus (Q_{max}) ja prostatan tilavuus. IPSS on 8-kohtainen oireiden arviointiasteikko, joka perustuu AUA-SI-kartoitukseen, johon on lisätty elämänlaatua koskeva kysymys. Oheisessa taulukossa esitetään tulokset neljän vuoden hoitojaksolta.

Parametri	Ajankohta	Yhdistelmähoito	Dutasteridi	Tamsulosiini
Akuutin virtsaummen tai BPH:n vuoksi tehty leikkaus (%)	Ilmaantuvuus 48 kk:n kohdalla	4,2	5,2	11,9 ^a
Kliininen progressio* (%)	48 kk	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a
IPSS (yksikköä)	[Lähtötaso] 48 kk (muutos lähtötasosta)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^b	[16,4] -3,8 ^a
Q_{max} (ml/s)	[Lähtötaso] 48 kk (muutos lähtötasosta)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a
Prostatan tilavuus (ml)	[Lähtötaso] 48 kk (prosentuaalinen muutos lähtötasosta)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
Prostatan 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:aan liittyvä terveydentila) (yksikköä)	[Lähtötaso] 48 kk (muutos lähtötasosta)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

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

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

Mitattu valikoiduissa tutkimuskeskuksissa (13 %:lla satunnaistetuista potilaista)

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

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

Dutasteridi

Dutasteridia 0,5 mg/vrk verrattiin lumevalmisteeseen kolmessa 2 vuoden primaarisessa tehoa mittaavassa monikansallisessa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa 4325 miespotilaalla, joilla oli kohtalaisia tai vaikeita eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireita ja joiden eturauhasen tilavuus oli ≥ 30 ml ja PSA-arvo 1,5–10 ng/ml. Tämän jälkeen tutkimuksia jatkettiin avoimena jatkotutkimuksina 4 vuoteen asti, ja kaikille vielä tutkimuksissa mukana olleille potilaille annettiin dutasteridia samansuuruisena 0,5 mg:n annoksena. Alun perin lumeryhmään satunnaistetuista potilaista 37 % ja dutasteridiryhmään satunnaistetuista 40 % oli mukana tutkimuksessa 4 vuoden kuluttua. Avoimiin jatkotutkimuksiin osallistuneista 2340 potilaasta suurin osa (71 %) oli mukana koko 2 vuotta kestäneen avoimen vaiheen ajan.

Tärkeimmät kliinistä tehoa mittaavat parametrit olivat AUA-SI-oireindeksi (American Urological Association Symptom Index), virtsasuihkun huippuvirtaama (Q_{\max}) ja akuutin virtsaummen ilmaantuvuus sekä eturauhasen liikakasvuun liittyvä leikkaushoidon tarve.

AUA-SI on eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireita kartoittava 7-kohtainen kysely, jossa maksimipistemäärä on 35. Keskimääräinen lähtöpistearvo oli noin 17. Kuuden kuukauden, yhden vuoden ja kahden vuoden hoidon jälkeen arvo oli parantunut lumeryhmässä keskimäärin 2,5, 2,5 ja 2,3 pistettä, ja dutasteridiryhmässä vastaavat luvut olivat 3,2, 3,8 ja 4,5 pistettä. Erot ryhmien välillä olivat tilastollisesti merkitseviä. Kahden ensimmäisen vuoden kaksoissokkohoitoa aikana todettu AUA-SI-pistearvon paraneminen säilyi 2 vuoden avoimien jatkotutkimusten aikana.

Virtsasuihkun huippuvirtaama (Q_{\max})

Huippuvirtaaman (Q_{\max}) keskiarvo lähtötilanteessa oli näissä tutkimuksissa noin 10 ml/s (normaali $Q_{\max} \geq 15$ ml/s). Virtaama oli parantunut lumeryhmässä vuoden kuluttua 0,8 ja kahden vuoden kuluttua 0,9 ml/s ja dutasteridiryhmässä 1,7 ja 2,0 ml/s. Ero ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ensimmäisestä kuukaudesta 24. kuukauteen asti. Kahden ensimmäisen vuoden kaksoissokkohoitoa aikana todettu huippuvirtaaman lisäys säilyi 2 vuoden avoimien jatkotutkimusten aikana.

Akuutti virtsaumpi ja leikkaushoito

Kahden vuoden hoidon jälkeen akuutin virtsaummen ilmaantuvuus oli lumeryhmässä 4,2 % ja dutasteridiryhmässä 1,8 % (riskin pieneminen 57 %). Ero on tilastollisesti merkitsevä ja tarkoittaa, että 42 potilaalle (95 %:n luottamusväli 30–73) on annettava hoitoa kahden vuoden ajan, jotta vältettäisiin yksi akuutti virtsaumpitapaus.

Eturauhasen liikakasvuun liittyvän leikkaushoidon ilmaantuvuus oli kahden vuoden kuluttua lumeryhmässä 4,1 % ja dutasteridiryhmässä 2,2 % (riskin pieneminen 48 %). Ero on tilastollisesti merkitsevä ja tarkoittaa, että 51 potilaalle (95 %:n luottamusväli 33–109) on annettava hoitoa kahden vuoden ajan, jotta vältettäisiin yksi leikkaustoimenpide.

Karvoituksen jakautuminen

Dutasteridin vaikutusta karvoituksen jakautumiseen ei ole varsinaisesti tutkittu vaiheen III tutkimusohjelman aikana, mutta 5-alfareduktaasin estäjät saattavat vähentää hiustenlähtöä ja lisätä hiustenkasvua miehillä, joilla esiintyy miestyypistä kaljuuntumista (*alopecia androgenica*).

Kilpirauhasen toiminta

Terveiden miesten kilpirauhasen toimintaa seurattiin vuoden kestäneessä tutkimuksessa. Vapaan tyroksiinin pitoisuudet olivat pysyneet vakaina dutasteridihoidon aikana, mutta TSH-pitoisuudet olivat lievästi koholla (0,4 MCIU/ml) lumeryhmään verrattuna vuoden kestäneen hoidon päättyessä. Vaikka TSH-pitoisuudet vaihtelivat, TSH:n mediaaniarvojen vaihteluväli (1,4–1,9 MCIU/ml) pysyi normaaliaalueella (0,5–5/6 MCIU/ml), ja vapaan tyroksiinin pitoisuus oli vakaa ja normaaliaalueella ja samanlainen lume- ja

dutasteridihoidon aikana, joten TSH:n muutosten ei katsottu olevan kliinisesti merkittäviä. Yhdessäkään kliinisessä tutkimuksessa ei ole havaittu viitteitä dutasteridin haitallisesta vaikutuksesta kilpirauhasen toimintaan.

Rintojen kasvaimet

Kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa dutasteridialtistuksen kesto oli yhteensä 3374 potilasvuotta, dutasteridihoitoa saaneilla potilailla oli raportoitu kaksi miesten rintasyöpätapausta ja lumeryhmän potilailla yksi tapaus, kun potilaita rekisteröitiin 2 vuoden avoimeen jatkotutkimukseen. Neljä vuotta kestäneissä CombAT- ja REDUCE-nimisissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa dutasteridialtistuksen kesto oli yhteensä 17489 potilasvuotta ja dutasteridi+tamsulosiini-yhdistelmäaltistuksen kesto oli yhteensä 5027 potilasvuotta, rintasyöpää ei raportoitu missään hoitoryhmissä.

Kahdessa epidemiologisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa, joista toinen tehtiin yhdysvaltalaisessa (n = 339 rintasyöpätapausta ja n = 6 780 verrokkia) ja toinen isobritannialaisessa (n = 398 rintasyöpätapausta ja n = 3 930 verrokkia) terveydenhuollon tietokannassa, osoitettiin, ettei miesten rintasyövän riski suurentunut 5-alfareduktaasin estäjien käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4). Ensimmäisen tutkimuksen tuloksissa ei todettu yhteyttä miesten rintasyöpään (ennen rintasyöpädiagnoosia tapahtuneen vähintään yhden vuoden ja alle yhden vuoden käytön välinen riskisuhde: 0,70; 95 %:n luottamusväli 0,34, 1,45). Toisessa tutkimuksessa riskikerroin 5-alfareduktaasin estäjien käyttäjillä verrattuna ei-käyttäjiin oli 1,08 (95 %:n luottamusväli 0,62, 1,87).

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

Vaikutukset miehen hedelmällisyyteen

Dutasteridin 0,5 mg:n vuorokausiannoksen vaikutuksia siemennesteen ominaisuuksiin tutkittiin 18–52-vuotiailla terveillä vapaaehtoisilla miehillä (n = 27 dutasteridiryhmässä, n = 23 lumeryhmässä) 52 viikon hoidon ja sen jälkeen 24 viikon seurantajakson aikana. Viikolla 52 siittiöiden kokonaismäärä oli pienentynyt dutasteridiryhmässä keskimäärin 23 %, siemennesteen määrä 26 % ja siittiöiden liikkuvuus 18 % lähtötasosta, kun muutokset suhteutettiin vastaaviin lumeryhmässä todettuihin muutoksiin lähtötasoon verrattuna. Siittiöpitoisuus ja siittiöiden morfologia pysyivät muuttumattomina. Siittiöiden kokonaismäärän prosentuaalisen muutoksen keskiarvo oli 24 viikon seurantajakson jälkeen pysynyt samana dutasteridiryhmässä ja oli edelleen 23 % pienempi kuin lähtötilanteessa. Kaikkien parametrien keskiarvot pysyivät kaikkina ajankohtina normaalialueella eivätkä täyttäneet etukäteen määriteltyjä kliinisesti merkittävän muutoksen (30 %) kriteerejä. Dutasteridiryhmän kahdella tutkittavalla siittiöiden määrä oli kuitenkin pienentynyt yli 90 % lähtötasosta viikolla 52, ja muutos korjautui osittain 24 viikon seurantajakson aikana. Miehen hedelmällisyyden heikkenemisen mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset

Neljä vuotta kestäneessä 4844 miestä käsittäneessä dutasteridin ja tamsulosiinin yhdistelmäkäyttötutkimuksessa BPH-potilaille (CombAT-tutkimus) sydämen vajaatoiminnan (yhdistetty termi) ilmaantuvuus oli suurempi yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä (14/1610, 0,9 %) kuin kummassakaan monoterapiaryhmässä: dutasteridiryhmä (4/1623, 0,2 %) ja tamsulosiiniryhmä (10/1611, 0,6 %) (ks. kohta 4.4).

Erillisessä neljä vuotta kestäneessä 8231 50 – 75-vuotiasta miestä käsittäneessä tutkimuksessa (miehille oli tehty edeltävästi eturauhasen biopsia, jonka tulos oli negatiivinen, ja PSA:n lähtöarvot olivat 2,5 – 10 ng/ml 50 – 60-vuotiailla miehillä ja 3 – 10,0 ng/ml yli 60-vuotiailla miehillä) (REDUCE-tutkimus) sydämen vajaatoiminnan (yhdistetty termi) ilmaantuvuus oli suurempi dutasteridiä 0,5 mg kerran päivässä käyttäneillä tutkittavilla (30/4105, 0,7 %) verrattuna lumevalmistetta käyttäneisiin tutkittaviin (16/4126, 0,4 %). Tämän tutkimuksen post-hoc-analyysi osoitti sydämen vajaatoiminnan (yhdistetty termi) suurempaa ilmaantuvuutta tutkittavilla, jotka käyttivät dutasteridia yhdessä alfa₁-adrenoreseptoriantagonistin kanssa (12/1152, 1,0 %) verrattuna dutasteridia ilman alfa₁-adrenoreseptoriantagonistia käyttäneisiin tutkittaviin (18/2953, 0,6 %).

lumevalmistetta yhdessä alfa₁- adrenoreseptoriantagonistin kanssa käyttäneisiin (1/1399, <0,1 %) ja lumevalmistetta ilman alfa₁- adrenoreseptoriantagonistia käyttäneisiin (15/2727, 0,6 %).

Kahdentoista satunnaistetun lumevalmiste- tai verrokkivalmistekontrolloidun kliinisen tutkimuksen meta-analyysi (n=18 802) arvioi kardiovaskulaaristen haittavaikutusten riskiä dutasteridia käyttäessä (verrattuna kontroleihin). Analyysi ei osoittanut johdonmukaista, tilastollisesti merkittävää sydämen vajaatoiminnan (RR 1,05; 95% CI 0,71, 1,57), akuutin sydäninfarktin (RR 1,00; 95% CI 0,77, 1,30) tai aivohalvauksen (RR 1,20; 95% CI 0,88, 1,64) riskin kasvua.

Eturauhassyöpä ja korkean asteen kasvaimet

Neljä vuotta kestäneessä lumevalmisteen ja dutasteridin 8231 50 – 75-vuotiaasta miestä käsittäneessä vertailussa (miehille oli tehty edeltävästi eturauhasen biopsia, jonka tulos oli negatiivinen, ja PSA:n lähtöarvot olivat 2,5 – 10 ng/ml 50 – 60-vuotiailla miehillä ja 3 – 10,0 ng/ml yli 60-vuotiailla miehillä) (REDUCE-tutkimus) 6706 tutkittavalta oli (ensisijaisesti tutkimussuunnitelman määräämän) eturauhasen neulabiopsian tulos käytettävissä analyysiin Gleason-pisteiden määrittämiseksi. 1517 tutkittavalla diagnosoitiin eturauhassyöpä tutkimuksen aikana. Suurin osa biopsialla todetuista syöivistä molemmissa hoitoryhmissä diagnosoitiin matala-asteisiksi (5 – 6 Gleason-pistettä, 70 %).

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

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

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

Neljä eri epidemiologista, väestöpohjaista tutkimusta (joista kahdessa oli yhteensä 174895 osallistujaa, yhdessä 13892 osallistujaa ja yhdessä 38058 osallistujaa) osoittivat, että 5-alfareduktaasin estäjien käytöllä ei ole yhteyttä suurentuneeseen korkean asteen eturauhassyövän, eturauhassyövän tai yleisen kuolleisuuden esiintyvyyteen.

Dutasteridin ja korkean asteen kasvainten välinen yhteys ei ole selvä.

Vaikutukset seksuaalitoimintoihin:

Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa tutkittiin Duodart-valmisteen vaikutuksia seksuaalitoimintoihin seksuaalisesti aktiivisilla miehillä, joilla oli BPH (n = 243 Duodart, n = 246 lumevalmiste). Miesten seksuaaliterveyskyselyn (Men's Sexual Health Questionnaire, MSHQ) pisteissä havaittiin yhdistelmäryhmässä tilastollisesti merkitsevästi (p < 0,001) suurempi vähenemä (paheneminen) 12 kuukauden aikana. Vähenemä liittyi lähinnä siemensyöksyn- ja yleisen tyytyväisyyden osa-alueiden pahenemiseen, eikä niinkään erektion osa-alueisiin. Nämä vaikutukset eivät vaikuttaneet tutkimukseen osallistuneiden henkilöiden käsitykseen Duodartista, jonka käyttäjät olivat tilastollisesti tyytyväisempiä

koko 12 kuukauden ajan, verrattuna lumevalmisteseeseen ($p < 0,05$). Seksuaaliset haittavaikutukset tässä tutkimuksessa ilmenivät 12 kuukauden hoidon aikana ja noin puolet näistä ratkaistiin 6 kuukauden kuluessa hoidon jälkeen.

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

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

Tamsulosiini

Tamsulosiini suurentaa virtsasuihkun huippuvirtaamaa. Se rentouttaa eturauhasen ja virtsaputken sileitä lihaksia, mikä lievittää ahtaumaa ja vähentää tyhjennysoireita. Se lievittää myös kerääntymisoireita, joissa virtsarakon epästabiilitteilla on merkittävä osa. Kerääntymis- ja tyhjennysoireisiin kohdistuvat vaikutukset säilyvät pitkäaikaishoidon aikana. Leikkaushoidon tai katetroinnin tarve lykkääntyä merkittävästi.

Alfa₁-salpaajat voivat alentaa verenpainetta pienentämällä ääreisvastusta. Kliinisesti merkittävää verenpaineen laskua ei todettu tamsulosiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

5.2 Farmakokineetiikka

Dutasteridi-tamsulosiini on osoitettu biologisesti samanarvoiseksi samanaikaisesti annettujen dutasteridi- ja tamsulosiinkapseleiden yhdistelmän kanssa.

Biologista samanarvoisuutta arvioivassa tutkimuksessa lääkkeet annettiin kerta-annoksina sekä tyhjiin mahaan että aterian jälkeen. Kun dutasteridi-tamsulosiini annettiin aterian yhteydessä, tamsulosiinosan huippupitoisuus (C_{max}) oli 30 % pienempi kuin tyhjiin mahaan annetun annoksen jälkeen. Ruoka ei vaikuttanut tamsulosiinin AUC-arvoon.

Imeytyminen

Dutasteridi

Suun kautta annetun 0,5 mg:n kerta-annoksen jälkeen dutasteridin huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 1–3 tunnin kuluessa. Absoluuttinen hyötyosuus on noin 60 %. Ruoka ei vaikuta dutasteridin hyötyosuuteen.

Tamsulosiini

Tamsulosiini imeytyy suolistosta, ja sen biologinen hyötyosuus on lähes täydellinen. Tamsulosiinin imeytyminen hidastuu ja imeytyneen lääkeaineen määrä pienenee, kun se otetaan 30 minuutin kuluessa aterialta. Imeytyminen on tasaisempaa, jos Duodart otetaan aina saman aterian jälkeen. Tamsulosiinin pitoisuus plasmassa on suoraan verrannollinen annokseen.

Tamsulosiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 6 tunnin kuluttua, kun tamsulosiini annetaan kerta-annoksena aterian jälkeen. Vakaa tilan aikana, joka saavutetaan toistuvassa annostelussa 5 vuorokauden kuluessa, huippupitoisuuden keskiarvo on potilailla noin kaksi kolmasosaa suurempi kuin kerta-annoksen jälkeen. Tämä havainto on tehty iäkkäillä potilailla, mutta se pätee todennäköisesti myös nuorempiin potilaisiin.

Jakautuminen

Dutasteridi

Dutasteridilla on suuri jakautumistilavuus (300–500 l), ja se on voimakkaasti sitoutunut plasman proteiineihin (> 99,5 %). Päivittäisen annostelun jälkeen dutasteridin pitoisuus seerumissa on kuukauden kuluttua 65 % vakaan tilan pitoisuudesta ja kolmen kuukauden kuluttua noin 90 %. Vakaan tilan pitoisuus seerumissa (C_{ss}) on noin 40 ng/ml, ja se saavutetaan kuuden kuukauden kuluttua, kun annos on 0,5 mg

kerran vuorokaudessa. Seerumista siemennesteeseen kulkeutuneen dutasteridin osuus oli keskimäärin 11,5 %.

Tamsulosiini

Tamsulosiini sitoutuu noin 99-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin. Jakautumistilavuus on pieni (noin 0,2 l/kg).

Biotransformaatio

Dutasteridi

Dutasteridi metaboloituu voimakkaasti *in vivo*. *In vitro* dutasteridi metaboloituu sytokromi P450 -entsyymien, CYP3A4:n ja CYP3A5:n, vaikutuksesta kolmeksi monohydroksyloituneeksi metaboliitiksi ja yhdeksi dihydroksyloituneeksi metaboliitiksi.

Kun dutasteridia annetaan 0,5 mg/vrk suun kautta vakaan tilan saavuttamiseen asti, 1,0–15,4 % (keskiarvo 5,4 %) annoksesta erittyy muuttumattomana dutasteridina ulosteeseen. Loppuosa erittyy ulosteeseen neljänä päämetaboliittina, joiden osuudet lääkeaineperäisestä materiaalista ovat 39 %, 21 %, 7 % ja 7 %, ja kuutena muuna metaboliittina (kaikkien osuus alle 5 %). Vain hyvin pieniä määriä muuttumatonta dutasteridia (alle 0,1 % annoksesta) erittyy ihmisen virtsaan.

Tamsulosiini

Ihmiselimestössä ei tapahdu enantiomeerien biokonversiota tamsulosiinihydrokloridin R(-)-isomeerista S(+)-isomeeriksi. Tamsulosiinihydrokloridi metaboloituu voimakkaasti maksassa sytokromi P450 -entsyymien vaikutuksesta, ja alle 10 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Metaboliittien farmakokineettistä profiilia ei ole kuitenkaan selvitetty ihmisellä. *In vitro* -tulokset osoittavat, että CYP3A4 ja CYP2D6 osallistuvat tamsulosiinin metaboliaan ja vähäisessä määrin myös muut CYP-isoentsyymit. Maksan lääkeaineita metaboloivien entsyymien esto saattaa lisätä tamsulosiinia litystä (ks. kohdat 4.4. ja 4.5). Tamsulosiinihydrokloridin metaboliitit konjugoituvat voimakkaasti glukuronidiksi tai sulfaateiksi ennen erittymistään munuaisiin.

Eliminaatio

Dutasteridi

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

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

Tamsulosiini

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

Kun välittömästi lääkeaineen vapauttavaa lääkeainetta annetaan laskimoon tai suun kautta, tamsulosiinin eliminoitumisen puoliintumisaika plasmassa on 5–7 tuntia. Koska tamsulosiinin imeytymisnopeus on kontrolloitua lääkeainetta säädellysti vapauttavista tamsulosiini depotkapseleista, aterian jälkeen annetun tamsulosiinin laskettu eliminoitumisen puoliintumisaika on noin 10 tuntia ja vakaan tilan aikana se on noin 13 tuntia.

Iäkkäät potilaat

Dutasteridi

Dutasteridin farmakokinetiikkaa tutkittiin 5 mg:n kerta-annoksen jälkeen 36 terveellä 24–87-vuotiaalla miehellä. Iän ei havaittu vaikuttavan merkittävästi dutasteridialtistukseen, mutta puoliintumisaika oli lyhyempi alle 50-vuotiailla miehillä. Kun 50–69-vuotiaiden ikäryhmää verrattiin yli 70-vuotiaiden ikäryhmään, puoliintumisajat eivät poikenneet toisistaan tilastollisesti merkitsevästi.

Tamsulosiini

Tamsulosiinihydrokloridin kokonaisaltistuksen (AUC) ja puoliintumisajan vertailu eri tutkimusten välillä osoitti, että tamsulosiinihydrokloridin jakautuminen ja eliminoituminen voi olla vanhemmilla miehillä jonkin verran hitaampaa kuin nuorilla terveillä miehillä. Puhdistuma ei ole riippuvainen tamsulosiinihydrokloridin sitoutumisesta AAG:hen, mutta se pienenee iän myötä, minkä vuoksi kokonaisaltistus (AUC) on 55–75-vuotiaiden ikäryhmässä 40 % suurempi kuin 20–32-vuotiaiden ikäryhmässä.

Munuaisten vajaatoiminta

Dutasteridi

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Vakaan tilan aikana 0,5 mg:n dutasteridiannoksesta erittyy ihmisen virtsaan kuitenkin vain alle 0,1 %, joten plasman dutasteridipitoisuuksien ei odoteta suurenevan kliinisesti merkittävässä määrin munuaisten vajaatoiminnassa (ks. kohta 4.2).

Tamsulosiini

Tamsulosiinihydrokloridin farmakokinetiikkaa on verrattu 6 tutkittavilla, joilla oli lievä-keskivaikea ($30 \leq CL_{cr} < 70$ ml/min/1,73 m²) tai keskivaikea-vaieka ($10 \leq CL_{cr} < 30$ ml/min/1,73 m²) munuaisten vajaatoiminta, ja 6 tutkittavalla, joilla oli normaali munuaistoiminta ($CL_{cr} > 90$ ml/min/1,73 m²). Vaikka plasman tamsulosiinihydrokloridin kokonaispitoisuuksissa havaittiin muutoksia, jotka johtuivat muuttuneesta sitoutumisesta AAG:hen, sitoutumattoman (aktiivisen) tamsulosiinihydrokloridin pitoisuus ja puhdistuma pysyivät suhteellisen vakaina. Tämän perusteella tamsulosiinihydrokloridikapseleiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Potilaita, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus ($CL_{cr} < 10$ ml/min/1,73 m²) ei kuitenkaan ole tutkittu.

Maksan vajaatoiminta

Dutasteridi

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta dutasteridin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu (ks. kohta 4.3). Koska dutasteridi eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla, plasman dutasteridipitoisuuden voidaan odottaa suurenevan ja dutasteridin puoliintumisajan pitenevän näillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Tamsulosiini

Tamsulosiinihydrokloridin farmakokinetiikkaa on verrattu 8 tutkittavalla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokat A ja B), ja 8 tutkittavalla, joilla oli normaali maksan toiminta. Vaikka plasman tamsulosiinihydrokloridin kokonaispitoisuuksissa havaittiin muutoksia, jotka johtuivat muuttuneesta sitoutumisesta AAG:hen, sitoutumattoman (aktiivisen) tamsulosiinihydrokloridin pitoisuus ei muutu merkittävästi ja sitoutumattoman tamsulosiinihydrokloridin puhdistuma muuttuu vain vähän (32 %). Tämän perusteella tamsulosiinihydrokloridin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta. Tamsulosiinihydrokloridia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Duodartilla ei ole tehty eläintutkimuksia. Dutasteridia ja tamsulosiinihydrokloridia on tutkittu erikseen laajoissa toksisuustutkimuksissa eläimillä, ja löydökset ovat olleet yhdenmukaiset 5-alfareduktaasin estäjien

ja alfa₁-adrenoreseptoriantagonistien tunnettujen farmakologisten vaikutusten kanssa. Seuraavat tiedot perustuvat erillisistä aineosista saatuihin tietoihin.

Dutasteridi

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

Lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa urosrotilla on todettu eturauhasen ja rakkularauhasen painon laskua, lisäsukupuolirauhasen eritystoiminnan heikkenemistä sekä hedelmällisyysindeksin pienenemistä (johtuu dutasteridin farmakologisesta vaikutuksesta). Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Kuten muitakin 5-alfareduktaasin estäjiä käytettäessä, rotilla ja kaniineilla on todettu koirassikiöiden feminisaatiota, kun dutasteridia on annettu tiineyden aikana. Dutasteridia on todettu naarasrottien veressä sen jälkeen, kun ne ovat paritelleet dutasteridia saaneiden urosten kanssa. Kädellisillä, joille annettiin dutasteridia tiineyden aikana, ei todettu koirassikiöiden feminisaatiota, kun pitoisuus veressä oli selvästi suurempi kuin todennäköinen altistuminen ihmisen siemennesteen kautta. On epätodennäköistä, että siemennesteen mukana kulkeutuva dutasteridi aiheuttaisi poikasikiöön kohdistuvia haitallisia vaikutuksia.

Tamsulosiini

Yleistä toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille tamsulosiinin farmakologisiin ominaisuuksiin liittyviä vaaroja lukuun ottamatta.

Rotilla ja hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa tamsulosiinihydrokloridi lisäsi maitorauhasen proliferatiivisten muutosten esiintymistä naarailta. Näitä muutoksia, jotka välittyvät todennäköisesti hyperprolaktinemiaa kautta ja esiintyivät vain suurilla annoksilla käytettäessä, ei pidetä kliinisesti merkittävinä.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kovan kapselin kuori:

- Hypromelloosi
- Karrageeni (E407)
- Kaliumkloridi
- Titaanidioksidi (E171)
- Punainen rautaoksidi (E172)
- Paraoranssi (E110)
- Karnaubavaha
- Maissitärkkelys

Pehmeän dutasteridikapselin sisältö:

- Kapryyli- ja kapriinihapon mono- ja diglyseridit
- Butyylihydroksitolueeni (E321)

Pehmeän kapselin kuori:
Liivate
Glyseroli
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit
Lesitiini (saattaa sisältää sojaöljyä)

Tamsulosiinipiletit:

Mikrokiteinen selluloosa
Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), 30-prosenttinen dispersio (sisältää myös polysorbaatti 80:aa ja natriumlauryylisulfaattia)
Talkki
Trietyylisitraatti

Mustat painovärit (SW-9010 tai SW-9008):

Shellakka
Propyleeniglykoli
Musta rautaoksidi (E172)
Kaliumhydroksidi (vain mustassa painoväriässä SW-9008)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko

Läpinäkymätön, valkoinen polyeteenipurkki (HDPE), jossa on polypropeenista valmistettu turvakorkki ja polyeteenillä päällystetty, induktiokuumennuksella saumattu foliokansi:

7 kovaa kapselia 40 ml:n purkissa

30 kovaa kapselia 100 ml:n purkissa

90 kovaa kapselia 200 ml:n purkissa

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Dutasteridi imeytyy ihon läpi, joten kosketusta vuotavien kapseleiden kanssa on vältettävä. Jos iho on joutunut kosketuksiin vuotavan kapselin kanssa, kosketusalue on pestävä heti vedellä ja saippualla (ks. kohta 4.4).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Oy
PL 24
02231 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27116

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.4.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.10.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.10.2021

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla www.fimea.fi kotisivuilta

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Duodart 0,5 mg/0,4 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 0,5 mg dutasterid och 0,4 mg tamsulosinhydroklorid (motsvarande 0,367 mg tamsulosin).

Hjälpämnen med känd effekt

Kapslarna innehåller lecitin (kan innehålla sojaolja) och paraorange (E110). Varje kapsel innehåller $\leq 0,1$ mg paraorange.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Långsmala hårda kapslar med brun kropp och orange lock med märkningen GS 7CZ i svart.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna (inklusive äldre)

Den rekommenderade dosen av Duodart är en kapsel (0,5 mg/0,4 mg) en gång per dag.

I lämpliga fall kan Duodart ordinerats för en enklare behandling i stället för en pågående kombinationsbehandling där dutasterid och tamsulosinhydroklorid ges samtidigt.

I kliniskt relevanta fall kan en direkt övergång från monoterapi med dutasterid eller tamsulosinhydroklorid till Duodart övervägas.

Nedsatt njurfunktion

Effekten av nedsatt njurfunktion på dutasterid-tamsulosins farmakokinetik har inte studerats. Dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion förväntas inte vara nödvändig (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på dutasterid-tamsulosins farmakokinetik har inte studerats och därför ska försiktighet iaktas hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion är användning av Duodart kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Kombinationen av dutasterid och tamsulosin är kontraindicerad hos barn (under 18 år) (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

Oral användning.

Patienterna ska rådas att svälja kapslarna hela, cirka 30 minuter efter samma måltid varje dag. Kapslarna får inte tuggas eller öppnas. Innehållet i dutasteridkapseln som finns inne i den hårda kapseln kan orsaka slemhinneirritation i munhåla och svalg.

4.3 Kontraindikationer

Duodart är kontraindicerat för

- kvinnor, barn och ungdomar (se avsnitt 4.6).
- patienter med överkänslighet mot dutasterid, andra 5-alfa-reduktashämmare, tamsulosin (inklusive angioödem orsakat av tamsulosin), soja, jordnötter eller mot något annat hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- patienter med ortostatisk hypotension.
- 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.

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). 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 Duodart 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. Duodart minskar det genomsnittliga PSA-värdet i serum med cirka 50 % efter 6 månaders behandling.

Patienter som får Duodart ska få ett nytt utgångsvärde för PSA fastställt efter 6 månaders behandling med Duodart. Därefter rekommenderas regelbunden kontroll av PSA-värdena. Varje bekräftad ökning från lägsta PSA-värde medan patienten står på Duodart kan signalera förekomsten av prostatacancer eller att patienten inte följer ordinationen med Duodart. Ökningen ska noggrant utvärderas även om dessa värden fortfarande är inom det normala intervallet för män som inte tar en 5-alfareduktashämmare (se avsnitt 5.1). Vid tolkningen av ett PSA-värde för en patient som tar Duodart ska det tidigare PSA-värdet uppsökas för jämförelse.

Behandlingen med Duodart påverkar inte användningen av PSA som ett verktyg för att underlätta diagnos av prostatacancer efter att ett nytt utgångsvärde för PSA har fastställts.

Serumnivåerna av totalt PSA återgår till utgångsvärdena inom 6 månader efter avbruten behandling. Förhållandet mellan fritt och totalt PSA förblir konstant även under påverkan av Duodart. Om man väljer att använda den procentuella andelen av fritt PSA som en hjälp för att upptäcka prostatacancer hos män som genomgår Duodart-behandling, tycks inte någon justering av värdet vara nödvändig.

Rektalpalpation liksom andra undersökningar för att utesluta prostatacancer och andra tillstånd som kan orsaka likadana symtom som BPH måste utföras på patienter innan behandling med Duodart påbörjas och regelbundet därefter.

Kardiovaskulära biverkningar

I två kliniska studier som pågick under 4 år var incidensen av hjärtsvikt (kombinerad term för rapporterade fall som huvudsakligen omfattar hjärtsvikt och kongestiv hjärtsvikt) marginellt högre hos personer som tog en kombination av dutasterid och en alfa₁-adrenoreceptorantagonist, främst tamsulosin, än hos dem som inte tog kombinationen. Incidensen av hjärtsvikt i dessa studier var dock lägre i alla aktiva behandlingsgrupper jämfört med placebo-gruppen, och annan data tillgänglig för dutasterid eller alfa₁-adrenoreceptorantagonist stöder inte en slutsats om ökade kardiovaskulära risker (se avsnitt 5.1).

Bröstneoplasi

Bröstcancer har rapporterats i sällsynta fall 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.

Nedsatt njurfunktion

Behandling av patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 10 ml/min) ska ske med försiktighet eftersom denna patientgrupp inte har studerats.

Hypotoni

Ortostatisk: Liksom vid användning av andra alfa₁-adrenoreceptorantagonister kan blodtrycksfall förekomma under behandling med tamsulosin och som ett resultat av detta i sällsynta fall även svimning. Patienter som påbörjar behandling med Duodart ska uppmanas att sätta eller lägga sig ner vid första tecken på ortostatisk hypotoni (yrsel, svaghet) tills symtomen har försvunnit.

För att minimera risken för postural hypotoni ska patienten först vara hemodynamiskt stabil på en alfa₁-adrenoreceptorantagonist innan behandling med PDE5-hämmare sätts in.

Symptomatisk: Försiktighet rekommenderas när alfa-blockerare, bland annat tamsulosin, administreras samtidigt med PDE5-hämmare (t.ex. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Alfa₁-adrenoreceptorantagonister och PDE5-hämmare är båda vasodilatatorer som kan sänka blodtrycket. Samtidig användning av dessa två läkemedelsklasser kan potentiellt ge symptomatisk hypotoni (se avsnitt 4.5).

Intraoperative Floppy Iris Syndrome

IFIS (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, en variant av liten pupill-syndromet) har observerats under kataraktoperation hos några patienter som behandlas eller har behandlats med tamsulosin. IFIS kan medföra en högre risk för ögonkomplikationer under och efter operationen. Insättning av behandling med Duodart rekommenderas därför inte till patienter med planerad kataraktoperation.

Vid den preoperativa bedömningen ska ögonkirurgen och dennes team kontrollera om patienter med planerad kataraktoperation behandlas eller har behandlats med Duodart, för att säkerställa att lämpliga åtgärder har vidtagits i händelse av IFIS under operationen.

Utsättning av tamsulosin 1–2 veckor före kataraktoperation anses allmänt vara en bra åtgärd men nyttan med och varaktigheten för behandlingsuppehållet före kataraktoperationen har ännu inte fastställts.

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.

Hämmare av CYP3A4 och CYP2D6

Samtidig administrering av tamsulosinhydroklorid och starka CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol) eller, i mindre utsträckning, starka CYP2D6-hämmare (t.ex. paroxetin), kan öka exponeringen för tamsulosin (se avsnitt 4.5). Tamsulosinhydroklorid rekommenderas därför inte till patienter som tar en stark CYP3A4-hämmare och ska användas med försiktighet till patienter som tar en måttlig CYP3A4-hämmare, en stark eller måttlig CYP2D6-hämmare, en kombination av både CYP3A4- och CYP2D6-hämmare, eller till patienter som är långsamma metaboliserare av CYP2D6.

Nedsatt leverfunktion

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller paraorange (E110), ett färgämne som kan ge allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga studier av läkemedelsinteraktioner har utförts med Duodart. Nedan återges den information som finns tillgänglig om de enskilda komponenterna.

Dutasterid

För information om minskningen av PSAs serumnivåer under behandling med dutasterid och vägledning angående detektion av prostatacancer, se avsnitt 4.4.

Effekter av andra läkemedel på dutasterids farmakokinetik

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 populationsfarmakokinetisk 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 av 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.

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

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.

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.

Tamsulosin

Samtidig administrering av tamsulosinhydroklorid med läkemedel som sänker blodtrycket, inklusive anestetika, PDE5-hämmare och andra alfa₁-adrenoreceptorantagonister, kan öka de hypotensiva effekterna. Dutasterid/tamsulosin ska inte användas i kombination med andra alfa₁-adrenoreceptorantagonister.

Samtidig administrering av tamsulosinhydroklorid och ketokonazol (en stark CYP3A4-hämmare) resulterade i en ökning av C_{max} och AUC för tamsulosinhydroklorid med en faktor på 2,2 respektive 2,8. Samtidig administrering av tamsulosinhydroklorid med paroxetin (en stark CYP2D6-hämmare) resulterade i en ökning av C_{max} och AUC för tamsulosinhydroklorid med en faktor på 1,3 respektive 1,6. En liknande ökning av exponeringen förväntas hos långsamma metaboliserare jämfört med snabba metaboliserare av CYP2D6 vid samtidig administrering av en stark CYP3A4-hämmare. Effekterna av samtidig administrering av både CYP3A4- och CYP2D6-hämmare tillsammans med tamsulosinhydroklorid har inte utvärderats kliniskt, men det finns potential för en signifikant ökning av tamsulosinexponeringen (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av tamsulosinhydroklorid (0,4 mg) och cimetidin (400 mg, administrerat var sjätte timme i sex dagar) resulterade i en sänkning av clearance (26 %) och en ökning av AUC (44 %) för tamsulosinhydroklorid. Försiktighet bör iaktas när dutasterid/tamsulosin används i kombination med cimetidin.

Ingen definitiv studie av läkemedelsinteraktionen mellan tamsulosinhydroklorid och warfarin har genomförts. Resultat från begränsade *in vitro*- och *in vivo*-studier är inte entydiga. Diklofenak och warfarin kan däremot öka elimineringshastigheten av tamsulosin. Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av warfarin och tamsulosinhydroklorid.

Inga interaktioner har setts när tamsulosinhydroklorid gavs tillsammans med atenolol, enalapril, nifedipin eller teofyllin. Samtidig behandling med furosemid ger en sänkning av plasmanivåerna av tamsulosin men eftersom nivåerna håller sig inom normala värden behöver dosen inte justeras.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Duodart är kontraindicerat för användning av kvinnor. Det har inte utförts några studier för att undersöka effekten av Duodart på graviditet, amning och fertilitet. Följande effekter visar på den information som finns tillgänglig från studier med de enskilda komponenterna (se avsnitt 5.3).

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. 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.

Vid administrering av tamsulosinhydroklorid till dräktiga råttor och kaniner sågs inga tecken på fosterskador.

För information om prekliniska data, se avsnitt 5.3.

Amning

Det är okänt om dutasterid eller tamsulosin passerar över i modersmjölken.

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.

Tamsulosinhydroklorids effekter på spermieantal och -funktion har inte utvärderats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på Duodarts inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna ska dock informeras om att symtom som ortostatisk hypotoni och yrsel kan förekomma under behandlingen med Duodart.

4.8 Biverkningar

Den data som redovisas här avser samtidig administrering av dutasterid och tamsulosin och har hämtats från den 4-åriga analysen av CombAT-studien (Combination of Avodart and Tamsulosin), där man jämförde 0,5 mg dutasterid och 0,4 mg tamsulosin en gång dagligen i 4 år som kombinationsbehandling och som monoterapi. Bioekvivalens mellan Duodart och samtidigt administrerat dutasterid och tamsulosin har påvisats (se avsnitt 5.2). Information om biverkningsprofilen för de enskilda komponenterna (dutasterid och

tamsulosin) ges också. Observera att inte alla biverkningar som rapporterats för de enskilda komponenterna anges för Duodart utan dessa inkluderas som information till förskrivaren.

Data från 4 år av CombAT studien 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 större än eller lika med 1 % under första behandlingsåret i CombAT-studien, i kliniska studier avseende BPH-monoterapi och i REDUCE-studien, visas i följande tabell.

De biverkningar som gäller tamsulosin baserar sig dessutom på allmän information som finns att tillgå. Biverkningsfrekvensen kan öka i samband med kombinationsbehandling.

Frekvensen av biverkningar som identifierats från kliniska prövningar:

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Biverkningarna presenteras enligt fallande allvarlighetsgrad inom varje organsystem.

Organsystem	Biverkning	dutasterid+tamsulosin ^a	dutasterid	tamsulosin ^c
Centrala och perifera nervsystemet	svimning	-	-	sällsynt
	yrsel	vanlig	-	vanlig
	huvudvärk	-	-	mindre vanlig
Hjärtat	hjärtsvikt (sammansatt term ¹)	mindre vanlig	mindre vanlig ^d	-
	hjärtklappningar	-	-	mindre vanlig
Blodkärl	ortostatisk hypotension	-	-	mindre vanlig
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	rinit	-	-	mindre vanlig
Magtarmkanalen	förstoppning	-	-	mindre vanlig
	diarré	-	-	mindre vanlig
	illamående	-	-	mindre vanlig
	kräkningar	-	-	mindre vanlig
	angioödem	-	-	sällsynt
Hud och subkutan vävnad	Stevens-Johnsons syndrom	-	-	mycket sällsynt
	urtikaria	-	-	mindre vanlig
	utslag	-	-	mindre vanlig
	klåda	-	-	mindre vanlig

Reproduktionsorgan och bröstkörtel	priapism	-	-	mycket sällsynt
	impotens ³	vanlig	vanlig ^b	-
	förändrad (minskad) libido ³	vanlig	vanlig ^b	-
	ejakulationsstörningar ^{3^}	vanlig	vanlig ^b	vanlig
	bröstkörtelbesvär ²	vanlig	vanlig ^b	-
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	svaghet	-	-	mindre vanlig

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

^b dutasterid: från kliniska BPH-monoterapistudier

^c tamsulosin: från tamsulosin EU Core Safety Profile-dokument.

^d REDUCE-studie (se avsnitt 5.1).

¹ Hjärtsvikt, sammansatt term som omfattar kongestiv hjärtsvikt, hjärtsvikt, vänsterkammarsvikt, akut hjärtsvikt, kardiogen chock, akut vänsterkammarsvikt, högerkammarsvikt, akut högerkammarsvikt, ventrikulärsvikt, kardiopulmonalsvikt, kongestiv kardiomyopati.

² Omfattar ömma bröst och bröstförstoring.

³ 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 volym av sädesvätska.

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).

Erfarenheter efter marknadsintroduktion

Följande biverkningar härstammar från världsomspännande spontanrapportering efter marknadsintroduktion och den verkliga frekvensen är därför ökad.

Dutasterid

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Allergiska reaktioner inkluderande hudutslag, pruritus, urtikaria, lokalt ödem och angioödem.

Psykiska störningar

Ingen känd frekvens: Depression

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Alopeci (främst håravfall från kroppen), hypertrikos.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Ingen känd frekvens: Testikelsmärtta och svullnad.

Tamsulosin

Under säkerhetsövervakningen efter godkännandet har rapporter om ”Intraoperative Floppy Iris Syndrome” (IFIS), en variant av litet pupillsyndrom, under kataraktkirurgi associerats med alfa₁-adrenoreceptorantagonister, inklusive tamsulosin (se avsnitt 4.4).

Utöver de biverkningar som listas ovan har förmaksflimmer, arytmier, takykardi, dyspné, epistaxis, dimsyn, synnedsättning, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, ejakulationsbesvär, retrograd ejakulation, utebliven ejakulation och muntorrhet rapporterats i samband med tamsulosinbehandling. Frekvensen av händelserna och vilken roll tamsulosin spelat för orsakssambandet kan inte fastställas på ett tillförlitligt sätt.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Ingen information finns tillgänglig gällande överdos av Duodart. Följande effekter visar på informationen som finns tillgänglig för de enskilda komponenterna.

Dutasterid

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.

Tamsulosin

Ett fall av akut överdosering med 5 mg tamsulosinhydroklorid har rapporterats. Akut hypotoni (systoliskt blodtryck 70 mmHg), kräkningar och diarré konstaterades, och dessa behandlades med vätskeersättning. Patienten kunde åka hem samma dag. Vid fall av akut hypotoni efter överdosering, ska patienten ges kardiovaskulär stödbehandling. Blodtryck och hjärtrytm kan återställas genom att patienten ligger ned. Om detta inte räcker till, kan plasmavolymökande och vid behov vasopressiva medel administreras. Njurfunktionen ska följas upp och allmänna understödjande åtgärder vidtas. Dialys är antagligen inte till hjälp då tamsulosins proteinbindningsgrad är mycket hög.

Åtgärder såsom att framkalla kräkning kan vidtas för att minska absorptionen. Om stora mängder intagits, kan ventrikelsköljning och aktivt kol samt något osmotiskt laxermedel (t.ex. natriumsulfat) användas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Alfa-adrenoreceptorantagonister, ATC-kod: G04CA52

Dutasterid-tamsulosin är en kombination av två läkemedel: dutasterid, en dubbel 5α -reduktashämmare (5ARI) och tamsulosinhydroklorid, en α_{1a} - och α_{1d} -adrenoreceptorantagonist. Dessa läkemedel har kompletterande verkningsmekanismer vilka snabbt förbättrar symtom, urinflöde och minskar risken för akut urinretention (AUR) samt behovet av BPH-relaterad kirurgi.

Dutasterid hämmar både typ 1 och typ 2, 5α -reduktasisoenzym, vilka svarar för omvandlingen av testosteron till dihydrotestosteron (DHT). DHT är det androgen vilket främst är ansvarigt för prostatatillväxt och BPH-utveckling. Tamsulosin hämmar α_{1a} och α_{1d} -adrenerga receptorer i stromal glatt muskulatur i prostatan och blåshalsen. Cirka 75 % av α_1 -receptorerna i prostatan är av α_{1a} -subtypen.

Dutasterid i kombination med tamsulosin

Följande sammanställning visar en översikt av den information som finns tillgänglig för dutasterid och tamsulosin som kombinationsbehandling.

Behandling med dutasterid 0,5 mg/dag (n = 1623), tamsulosin 0,4 mg/dag (n = 1611) eller kombinationen av dutasterid 0,5 mg plus tamsulosin 0,4 mg (n = 1610) utvärderades hos manliga patienter med måttliga till svåra symtom av BPH som hade prostatavolym ≥ 30 ml och ett PSA-värde inom intervallet 1,5–10 ng/ml i en multicenter, multinationell, randomiserad, dubbelblind, parallellgruppstudie. Ungefär 53 % av patienterna hade tidigare genomgått behandling med 5-alfareduktashämmare eller α_1 -adrenoreceptorantagonist. 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 (American Urological Association-Symptom Index) med ytterligare en fråga om livskvalitet. Sekundära effektmått vid 2 år inkluderade maximal urinflöde 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.

Kombinationen av dutasterid och tamsulosin ger en överlägsen förbättring av symtomen än endera komponenten ensam. Efter 2 års behandling uppvisade kombinationsbehandlingen en statistiskt signifikant justerad medelvärdesförbättring i symtomvärden från baslinjen med -6,2 enheter.

Den justerade förbättringen i medelvärde av flöde hastigheten från baslinjen var 2,4 ml/s för kombinationsbehandling, 1,9 ml/s för dutasterid och 0,9 ml/s för tamsulosin. Den justerade genomsnittliga förbättringen av BPH Impact Index (BII) från baslinjen var -2,1 enheter för kombinationsbehandling, -1,7 för dutasterid och -1,5 för tamsulosin. Dessa förbättringar i flöde hastighet och BII var statistiskt signifikanta för kombinationsbehandling jämfört med båda monoterapierna.

Minskningen av den totala prostata- och övergångszonvolymen efter 2 års behandling var statistiskt signifikant för kombinationsbehandlingen jämfört med tamsulosin i monoterapi.

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 statistiskt signifikant riskreduktion av AUR eller BPH-relaterad kirurgi (65,8 % riskreduktion $p < 0,001$ [95 % CI 54,7 %-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 %-41,7 %]). Incidensen av AUR eller BPH-relaterad kirurgi vid år 4 var 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 prostatavolym. IPSS är ett frågeformulär med 8 frågor baserat på AUA-SI med ytterligare en fråga om livskvalitet. 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
Prostatavolym (ml)	[Baslinjen] Månad 48 (% ändring från baslinjen)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
Prostata övergångszon-volym (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] -1,45	[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

Dutasterid

Dutasterid 0,5 mg/dag har utvärderats mot placebo i tre primära effektstudier. Dessa multinationella studier har varit dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier och har pågått under 2 år och omfattat 4 325 män med måttliga till svåra symtom av BPH vilka hade prostatavolym ≥ 30 ml och ett PSA-värde inom intervallet 1,5–10 ng/ml. 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 2,5, 2,5 respektive 2,3 poäng medan dutasteridgruppen förbättrats 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 baslinjen var i genomsnitt ca 10 ml/s (normalt Q_{max} ≥ 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 år 2. 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 % CI 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 % CI 33–109) måste behandlas under två år för att undvika ett kirurgiskt ingrepp.

Hårfördelning

Effekten av dutasterid på hårfördelning 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 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. Även om TSH-nivåerna varierade, bibehölls median TSH intervallet (1,4–1,9 MCIU/ml) inom normala gränser (0,5–5,6 MCIU/ml) och fria tyroxinnivåer var stabila inom det normala intervallet för både placebo- och dutasteridgrupperna. Därför betraktades ändringarna i TSH inte som kliniskt signifikanta. Inte i någon av de kliniska studierna har det funnits bevis på att dutasterid har negativ effekt på sköldkörtelfunktionen.

Bröstneoplas

I de kliniska prövningar som pågick under 2 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 manlig bröstcancer bland dutasteridbehandlade patienter och ett fall hos en patient som fick placebo. I de kliniska prövningarna, CombAT och REDUCE, som pågick i 4 år och som gav 17 489 patientår av exponering för dutasterid och 5027 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 vårddatabas (n = 398 bröstcancerfall och n = 3 930 kontroller), visade ingen ökad risk för utveckling av manlig bröstcancer vid användning av 5-alfareduktashämmare (se avsnitt 4.4). Resultaten från den första studien visade inte något positivt samband för manlig bröstcancer (relativ risk under \geq 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 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 dutasterid-gruppen när justering gjorts för ändringar i placebogruppen över samma tidsperiod. Spermiekoncentrationen och spermimorfologin var opåverkad. I dutasterid-gruppen 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 dutasterid-gruppen minskningar i spermieantal större än 90 % vid 52 veckor jämfört med vid behandlingens start, med partiellt återhämtande vid 24-veckors uppföljningen. En möjlig reduktion av manlig fertilitet kan inte uteslutas.

Kardiovaskulära biverkningar

I en studie som pågick under 4 år på BPH, där 4844 män fick dutasterid i kombination med tamsulosin (CombAT-studien), var incidensen av den sammansatta termen hjärtsvikt i kombinationsgruppen (14/1610; 0,9 %) högre än i vardera monoterapigruppen: dutasterid (4/1623; 0,2 %) och tamsulosin (10/1611; 0,6 %) (se avsnitt 4.4).

I en annan studie som pågick under 4 år där 8231 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 (30/4105, 0,7 %) jämfört med patienter som tog placebo (16/4126, 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 alfa₁-adrenoreceptorantagonist samtidigt (12/1152, 1,0 %), jämfört med patienter som endast tog dutasterid och ingen alfa₁-adrenoreceptorantagonist (18/2953, 0,6 %), placebo och en alfa₁-adrenoreceptorantagonist (1/1399, <0,1 %) eller placebo och ingen alfa₁-adrenoreceptorantagonist (15/2727, 0,6 %).

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 8231 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 6706 personers prostatabiopsi (primärt förbestämt i studieprotokollet) tillgängliga för analys för att bestämma Gleason score. I studien diagnostiserades 1517 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 med 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 4 års behandling. Den procentuella andelen patienter som diagnostiserades med cancer med 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 med 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 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) 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 Duodart på sexuell funktion bedömdes i en dubbelblind, placebokontrollerad studie på sexuellt aktiva män med BPH (n = 243 Duodart, n = 246 placebo). En statistiskt signifikant (p < 0,001) större minskning (försämring) av poängen för 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 Duodart, 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.

Tamsulosin

Tamsulosin ökar den maximala urinflödes hastigheten. Det minskar obstruktion genom relaxering av den glatta muskulaturen i prostata och urinröret och förbättrar därmed tömningssymtom. Tamsulosin förbättrar även lagringssymtom där blåsinstabilitet spelar en viktig roll. Effekterna på lagrings- och tömningssymtom bibehålls under långtidsbehandling. Behovet av kirurgi och kateterisering kan skjutas upp avsevärt.

Alfa₁-blockerare kan reducera blodtrycket genom att minska perifer resistens. Ingen kliniskt relevant reduktion av blodtrycket sågs vid kliniska studier med tamsulosin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bioekvivalens har visats för kombinationsbehandling med dutasterid/tamsulosin och samtidig dosering med separata dutasterid- och tamsulosinkapslar.

Studie av bioekvivalens vid singeldos har utförts vid både fastande tillstånd och i samband med föda. En 30 % reduktion av C_{max} observerades för tamsulosinkomponenten av dutasterid/tamsulosin i samband med föda jämfört med fastande. Föda hade ingen effekt på AUC för tamsulosin.

Absorption

Dutasterid

Efter peroralt intag av singeldos 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.

Tamsulosin

Tamsulosin absorberas från tarmen och dess biotillgänglighet är nästan fullständig. Både hastigheten och omfattningen av absorptionen av tamsulosin reduceras när den tas inom 30 minuter efter en måltid. En jämn absorption kan främjas genom att patienten alltid tar Duodart efter samma måltid.

Tamsulosinkoncentrationen i plasma är dosproportionell.

Efter en enkeldos tamsulosin efter måltid, uppnås maximal plasmanivå efter ca 6 timmar. Vid steady state som uppnås dag 5 vid upprepad dosering är C_{max} hos patienter omkring två tredjedelar högre än vad som nås efter en enkeldos. Även om detta sågs hos äldre patienter, förväntas samma mönster hos yngre.

Distribution

Dutasterid

Dutasterid har en stor distributionsvolym (300 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 (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 %.

Tamsulosin

Ca 99 % av tamsulosin är bundet till plasmaproteiner. Distributionsvolymen för tamsulosin är liten (ca 0,2 l/kg).

Metabolism

Dutasterid

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.

Tamsulosin

Det finns ingen biokonversion av enantiomer från tamsulosinhydroklorid R(-) isomer till S(+) isomer hos människa. Tamsulosinhydroklorid metaboliseras i stor utsträckning av cytokrom P450 enzymer i levern och mindre än 10 % av dosen utsöndras oförändrad via urin. Den farmakokinetiska profilen för metaboliterna hos människa har inte fastställts. *In vitro*-resultat indikerar att CYP3A4 och CYP2D6 är involverade i metabolism av tamsulosin samt ett litet antal andra CYP-isoenzymer. Hämmning av leverenzymer involverade i metabolism av läkemedel kan leda till ökad exponering för tamsulosin (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Metaboliterna av tamsulosinhydroklorid genomgår omfattande konjugation med glukuronider eller sulfat före utsöndring via njurarna.

Eliminering

Dutasterid

Dutasterids elimination är dosberoende och processen förefaller kunna beskrivas av två parallella eliminationsvägar; en som mäts vid kliniskt relevanta koncentrationer och en som inte mäts. Vid låga serumkoncentrationer (mindre än 3 ng/ml) elimineras dutasterid snabbt via både den koncentrationsberoende

och den koncentrationsoberoende elimineringsvägen. Engångsdoser på 5 mg eller mindre visade tecken på snabb clearance och en kort halveringstid på 3 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.

Tamsulosin

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

Efter intravenös eller oral administrering av en formulering med omedelbar frisättning, varierar halveringstiden för eliminering av tamsulosin i plasma från 5 till 7 timmar. På grund av tamsulosins absorptionshastighetsstyrda farmakokinetik med tamsulosin kapslar med modifierad frisättning är halveringstiden för eliminering av tamsulosin i enkeldos efter måltid ca 10 timmar och vid steady state ca 13 timmar.

Äldre patienter

Dutasterid

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.

Tamsulosin

En korsstudie som jämförde tamsulosinhydroklorids totala exponering (AUC) och halveringstid indikerade att den farmakokinetiska dispositionen av tamsulosinhydroklorid kan vara något förlängd hos äldre män jämfört med hos unga friska manliga frivilliga. Tamsulosinhydroklorids clearance är inte beroende av dess bindning till orosomukoid (surt alfa-1-glykoprotein), men clearance minskar med ålder, vilket resulterar i en 40 % högre exponering (AUC) hos individer i åldern 55 till 75 år jämfört med individer i åldern 20 till 32 år.

Nedsatt njurfunktion

Dutasterid

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).

Tamsulosin

Farmakokinetiken hos tamsulosinhydroklorid har jämförts mellan 6 personer med lätt till måttlig (kreatininclearance: 30–70 ml/min/1,73 m²) eller måttlig till svår (kreatininclearance: 10–30 ml/min/1,73 m²) njurinsufficiens och 6 personer med normal njurfunktion (kreatininclearance: > 90 ml/min/1,73 m²). Trots att en förändring i total plasmakoncentration av tamsulosinhydroklorid konstaterades till följd av förändrad bindning till orosomukoid (surt alfa-1-glykoprotein), förblev koncentrationen av obundet (aktivt) tamsulosinhydroklorid och clearance relativt konstanta. Dosen av tamsulosinhydrokloridkapslar behöver följaktligen inte justeras till patienter med njurinsufficiens. Patienter med njursjukdom i slutskedet har dock inte undersökts (kreatininclearance < 10 ml/min/1,73 m²).

Nedsatt leverfunktion

Dutasterid

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).

Tamsulosin

Farmakokinetiken för tamsulosinhydroklorid har jämförts hos 8 individer med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pughs klassificering: grad A och B) och 8 friska individer. En förändring av den totala plasmakoncentrationen av tamsulosinhydroklorid observerades som ett resultat av förändrad bindning till orosomukoid (surt alfa-1-glykoprotein), samtidigt förändrades inte den obundna (aktiva) koncentrationen av tamsulosinhydroklorid signifikant. Endast en måttlig (32 %) förändring av clearance av obundet tamsulosinhydroklorid observerades. Dosen av tamsulosinhydroklorid behöver därför inte justeras hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Tamsulosinhydroklorid har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier har inte utförts med Duodart. Dutasterid och tamsulosinhydroklorid har individuellt utvärderats i omfattande djurtoxicitetstest och resultaten överensstämde med de kända farmakologiska verkningsmekanismerna av 5-alfa-reduktashämmare och alfa₁-adrenoreceptorantagonister. Följande sammanställning visar på informationen som finns tillgänglig för de enskilda komponenterna.

Dutasterid

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

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

Tamsulosin

Studier gällande allmäntoxicitet och genotoxicitet har inte visat någon särskild risk för människa utöver dem som är förknippade med de farmakologiska egenskaperna hos tamsulosin.

I karcinogenicitetsstudier på rättor och möss har tamsulosinhydroklorid lett till en ökad incidens av proliferativa förändringar i mjölkkörtlarna hos hondjur. Dessa fynd, som antagligen medieras via hyperprolaktinemi och endast förekommit vid höga dosnivåer, anses inte vara kliniskt relevanta.

Höga tamsulosinhydrokloriddoser har resulterat i en reversibel nedgång i fertiliteten hos hanrättor som antagits möjligen bero på förändringar i sädesvätskans sammansättning eller på en försämrad ejakulationsförmåga. Tamsulosins möjliga effekter på spermieantal eller -funktion har inte utvärderats.

Då tamsulosinhydroklorid administrerats i doser som överskridit de terapeutiska doserna till dräktiga rättor och kaniner, har inga bevis på fosterskadande effekter konstaterats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hårda kapselns skal:

Hypromellos
Karragenan (E407)
Kaliumklorid
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Paraorange (E110)
Karnaubavax
Majsstärkelse

Mjuka dutasteridkapselns innehåll:

Kapryl- och kaprinsyra mono- och diglycerider
Butylhydroxitoluen (E321)

Mjuka kapselns skal:

Gelatin
Glycerol
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Medellångkedjiga mättade triglycerider
Lecitin (kan innehålla sojaolja)

Tamsulosinpellets:

Mikrokristallin cellulosa
Metakrylsyra-etylakrylatkopolymer (1:1), 30-procentig dispersion (innehåller även polysorbat 80 och natriumlaurylsulfat)
Talk
Trietylcitrat

Svarta trycksvärter (SW-9010 eller SW-9008):

Shellack
Propylenglykol
Svart järnoxid (E172)
Kaliumhydroxid (endast i den svarta trycksvärten SW-9008)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinlig, vit burk av polyeten (HDPE) med ett säkerhetslock av polypropen och ett induktionsvärmeförseglat folielock belagt med polyeten:

7 hårda kapslar i en 40 ml burk

30 hårda kapslar i en 100 ml burk

90 hårda kapslar i en 200 ml burk

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

GlaxoSmithKline Oy
PB 24
02231 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27116

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28.4.2010

Datum för den senaste förnyelsen: 28.10.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.10.2021

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Fimeas webbplats www.fimea.fi