

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Combodart 0,5 mg/0,4 mg kõvakapslid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kõvakapsel sisaldab 0,5 mg dutasteriidi ja 0,4 mg tamsulosiinvesinikkloriidi (vastab 0,367 mg tamsulosiinile).

INN. *Dutasteridum, tamsulosinum.*

#### Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga kapsel sisaldab letsitiini (mis võib sisaldada sojaõli) ja päikeseloojangukollast (E 110). Iga kapsel sisaldab ≤ 0,1 mg päikeseloojangukollast.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Piklikud kõvakapslid, mille üks pool on pruun ja teine oranž ning millele on musta tindiga trükitud „GS 7CZ“.

Iga kõvakapsel sisaldab tamsulosiinvesinikkloriidi modifitseeritud vabastavaid pelleteid ja ühte dutasteriidi pehmet želatiinkapslit.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Eesnäärme healoomulisest suurenemisest tingitud mõõdukate ja raskete sümptomite ravi.

Ägeda uriinipeetuse ja operatsiooniriski vähendamine eesnäärme healoomulisest suurenemisest tingitud mõõdukate ja raskete sümptomitega patsientidel.

Informatsiooni ravimi efektiivsusest ja kliinilistes uuringutes hinnatud patsiendirühmadest vt lõik 5.1.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

##### *Täiskasvanud (sh eakad)*

Combodart'i soovitatav annus on üks kapsel (0,5 mg/0,4 mg) üks kord ööpäevas.

Combodart'i võib kasutada dutasteriidi ja tamsulosiinvesinikkloriidi eraldi preparaatidena samaaegse kasutamise asemel.

Kliinilise näidustuse korral võib kaaluda üleminekut dutasteriidi või tamsulosiinvesinikkloriidi monoterapialt Combodart'ile.

### *Neerukahjustus*

Neerukahjustuse mõju dutasteriidi-tamsulosiini farmakokineetikale ei ole uuritud. Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

### *Maksakahjustus*

Maksakahjustuse mõju dutasteriidi-tamsulosiini farmakokineetikale ei ole uuritud, mistõttu peab olema ettevaatlik kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide ravimisel (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel on Combodart'i kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

### *Lapsed*

Lastel (vanuses alla 18 aasta) on dutasteriid-tamsulosiin vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

### Manustamisviis

Suukaudne.

Patsiente tuleb juhendada, et nad neelaksid kapslid tervelt, iga päev ligikaudu 30 minutit pärast üht ja sama toidukorda. Kapsleid ei tohi närida ega avada. Kõvakapslis sisalduva dutasteriidi kapsli sisuga kokkupuude võib põhjustada suu ja neelu limaskesta ärritust.

## **4.3 Vastunäidustused**

Combodart on vastunäidustatud:

- naistel ning lastel ja noorukitel (vt lõik 4.6);
- patsientidel, kellel on ülitundlikkus dutasteriidi, teiste 5-alfareduktaasi inhibiitorite, tamsulosiini (k.a tamsulosiinist põhjustatud angioödeem), soja, maapähklite või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- ortostaatilise hüpotensiooniga patsientidel;
- raske maksakahjustusega patsientidel.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Kombineeritud ravi võib määrata pärast hoolikat riski ja kasu suhte hindamist, kuna kõrvalnähtude (sh südamepuudulikkus) risk võib suurened, ning pärast alternatiivsete ravivõimaluste (sh monoterapiad) kaalumist.

### *Eesnäärmevähk ja kõrge astme kasvaja*

4-aastases mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus REDUCE hinnati dutasteriidi 0,5 mg ööpäevas toimet kõrge eesnäärmevähi riskiga patsientidele (sh mehed vanuses 50...75 aastat PSA tasemega 2,5...10 ng/ml ja negatiivse eesnäärmebiopsia leiuga 6 kuud enne uuringuga liitumist) võrreldes platseeboga. Selle uuringu tulemused näitasid Gleasoni skooriga 8...10 eesnäärmevähkide suuremat esinemissagedust dutasteriidiga ravitud meestel (n=29, 0,9%) platseeboga võrreldes (n=19, 0,6%). Dutasteriidi ja Gleasoni skooriga 8...10 eesnäärmevähkide vaheline seos ei ole selge. Seega tuleb Combodart'i kasutada mehi regulaarselt hinnata eesnäärmevähi suhtes (vt lõik 5.1).

### *Prostata-spetsiifiline antigeen (PSA)*

Eesnäärmevähi diagnoosimisel on tähtis osa prostata-spetsiifilise antigeeni (PSA) kontsentratsioonil seerumis. Combodart vähendab PSA keskmist sisaldust seerumis ligikaudu 50% võrra 6 kuu möödudes ravi alustamisest.

Combodart'i saavatel patsientidel tuleb uus PSA algtase määrata 6 kuud pärast ravi alustamist. Sellele järgnevalt on soovitatav PSA taset määrata regulaarsete ajavahemike järel. PSA sisalduse ükskõik milline kinnitatud suurenemine väikseimalt PSA tasemelt Combodart-ravi ajal võib näidata eesnäärmevähi olemasolu või viidata sellele, et patsient ei järgi talle määratud raviskeemi Combodart'iga. Seda tuleb hoolikalt uurida isegi juhul, kui need väärtused jäävad endiselt

5-alfareduktaasi inhibiitorit mitte kasutavate meeste normivahemiku piiridesse (vt lõik 5.1). PSA väärtuse tõlgendamisel dutasteriidi võtvate patsientide puhul tuleb võrdluseks vaadata varem määratud PSA väärtusi.

Ravi Combodart'iga ei mõjuta PSA määramise kasutamist eesnäärmevähi diagnoosimisel juhul, kui uus algtase on kindlaks tehtud.

Seerumi PSA taseme algväärtus taastub 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Vaba ja kogu PSA suhe püsib muutumatuna isegi Combodart'i mõjul. Kui arstid otsustavad kasutada vaba PSA määramist eesnäärmevähi diagnoosimisel Combodart-ravi saavatel meestel, ei ole selle väärtuse korrigeerimine vajalik.

Enne Combodart'iga ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal tuleb patsientidele teha digitaalne rektaalne uuring ning samuti teised eesnäärmevähi või teiste eesnäärme healoomulise suurenemisega samasuguseid sümptomeid põhjustavate haigusseisundite uuringud.

#### *Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed*

Kahes 4-aastasest kliinilises uuringus oli südamepuudulikkuse juhtude esinemissagedus (teatud juhtumite liittermin, peamiselt südamepuudulikkus ja südame paispuudulikkus) marginaalselt suurem nende isikute seas, kes võtsid kombineeritult dutasteriidi ja alfa<sub>1</sub>-adrenoretseptorite antagonistide (peamiselt tamsulosiini), kui nende isikute seas, kes kombinatsiooni ei saanud. Kuid nendes uuringutes oli südamepuudulikkuse esinemissagedus kõikides aktiivse ravi rühmades madalam kui platseeborühmas ning muud dutasteriidi või alfa<sub>1</sub>-adrenoretseptorite antagonistide kohta saadud andmed ei toeta järeldust suurenenud kardiovaskulaarsete riskide kohta (vt lõik 5.1).

#### *Rinnanäärme kasvaja*

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsel perioodil on dutasteriidi kasutataval meestel harva kirjeldatud rinnavähi teket. Kuid epidemioloogilised uuringud ei näidanud meeste rinnavähi riski suurenemist 5-alfareduktaasi inhibiitorite kasutamisel (vt lõik 5.1). Arstid peavad patsiente juhendama, et nad teataksid kohe mis tahes muutustest rinnanäärme koost, nagu tükid või eritus rinnanibust.

#### *Neerukahjustus*

Raske neerukahjustusega patsiente (kreatiniini kliirens alla 10 ml/min) tuleb ravida ettevaatusega, sest neid patsiente ei ole uuritud.

#### *Hüpotensioon*

Ortostaatiline: Sarnaselt teiste alfa<sub>1</sub>-adrenoretseptorite antagonistidega võib tamsulosiinravi ajal tekkida vererõhu langus, mille tagajärjel võib harva tekkida minestus. Combodart-ravi alustavaid patsiente tuleb hoiatada, et nad istuksid või heidaksid pikali ortostaatilise hüpotensiooni (pearinglus, nõrkus) esimeste nähtude tekkimisel ning ei tõuseks püsti enne, kui sümptomid on taandunud.

Et viia miinimumini posturaalse hüpotensiooni tekkimise võimalus, peab patsient enne PDE5 inhibiitorite kasutamise alustamist olema alfa<sub>1</sub>-adrenoretseptorite antagonistiga hemodünaamiliselt stabiilne.

Sümptomaatiline: Ettevaatlik peab olema alfa-adrenoblokaatorite (sh tamsulosiin) manustamisel koos PDE5 inhibiitoritega (nt sildenafil, tadalafil, vardenafil). Alfa<sub>1</sub>-adrenoretseptorite antagonistid ja PDE5 inhibiitorid on mõlemad vasodilataatorid, mis võivad langetada vererõhku. Nimetatud kahe ravimrühma samaaegne kasutamine võib põhjustada sümptomaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.5).

#### *Operatsiooniaegne lõdva iirise sündroom*

Mõnedel tamsulosiini kasutataval või eelnevalt saanud patsientidel on katarakti operatsiooni ajal täheldatud operatsiooniaegset lõdva iirise sündroomi (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome [IFIS]*, kitsa pupilli sündroomi variant). See võib suurendada silmakomplikatsioonide tekkeriski operatsiooni ajal ja pärast seda. Seetõttu ei soovitata Combodart-ravi alustada patsientidel, kellele on plaanis teha katarakti operatsioon.

Operatsioonieelse hindamise käigus peavad silmakirurgid ja nende meeskonnad arvestama sellega, kui katarakti operatsiooni vajavaid patsiente ravitakse või on ravitud Combodart'iga, et tagada vajalike abinõude rakendamine selle sündroomi ohjamiseks operatsiooni ajal.

Tamsulosiinravi lõpetamine 1...2 nädalat enne katarakti operatsiooni on soovitatav, kuid saadav kasu ja ravi katkestamise kestus ei ole veel kindlaks tehtud.

#### *Leke kapslitest*

Dutasteriid imendub läbi naha, seetõttu peavad naised, lapsed ja noorukid vältima kokkupuudet lekkivate kapslitega (vt lõik 4.6). Kokkupuute korral peab vastavat piirkonda koheselt pesema vee ja seebiga.

#### *CYP3A4 ja CYP2D6 inhibiitorid*

Tamsulosiinvesinikkloriidi koosmanustamine tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt ketokonasool) või vähemal määral tugevate CYP2D6 inhibiitoritega (nt paroksetiin) võib suurendada tamsulosiini ekspositsiooni (vt lõik 4.5). Seega ei soovitata tamsulosiinvesinikkloriidi patsientidele, kes kasutavad tugevat CYP3A4 inhibiitorit. Mõõdukat CYP3A4 inhibiitorit, tugevat või mõõdukat CYP2D6 inhibiitorit või nii CYP3A4 kui CYP2D6 inhibiitorite kombinatsiooni kasutavad patsiendid või patsiendid, kes on teadaolevalt CYP2D6 aeglased metaboliseerijad, peaksid tamsulosiinvesinikkloriidi kasutama ettevaatusega.

#### *Maksakahjustus*

Combodart'i kasutamist ei ole uuritud maksahaigusega patsientidel. Ettevaatlik peab olema Combodart'i manustamisel kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

#### *Abiained*

Ravim sisaldab värvainet päikeseloojangukollast (E110), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Combodart'iga ei ole koostoimeuuringuid läbi viidud. Järgnevad andmed on saadud mõlema toimeaine eraldi kasutamisel.

#### ***Dutasteriid***

Informatsiooni saamiseks PSA sisalduse vähenemise kohta seerumis ravi ajal dutasteriidiga ja juhised seoses eesnäärmevähi diagnoosimisega, vt lõik 4.4.

#### *Teiste ravimite toime dutasteriidi farmakokineetikale*

Dutasteriid elimineerub peamiselt metabolismi teel. *In vitro* uuringud näitavad, et seda metabolismi katalüüsivad CYP3A4 ja CYP3A5. Tugevate CYP3A4 inhibiitoritega ei ole koostoimeuuringuid läbi viidud. Kuid populatsiooni farmakokineetilises uuringus oli dutasteriidi kontsentratsioon seerumis keskmiselt 1,6...1,8 korda suurem väikesel arvul patsientidel, kes said samaaegset ravi verapamiili või diltiaseemiga (mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid ja P-glükoproteiini inhibiitorid), kui teistel patsientidel.

Dutasteriidi pikaajaline kooskasutamine ravimitega, mis on tugevad ensüümi CYP3A4 inhibiitorid (nt ritonaviiir, indinaviir, nefasodoon, itrakonasool, suukaudne ketokonasool), võib viia dutasteriidi kontsentratsiooni suurenemiseni seerumis. 5-alfareduktaasi täiendav inhibeerimine dutasteriidi kõrgemate kontsentratsioonide puhul ei ole tõenäoline. Kuid kõrvaltoimete ilmnemisel võib kaaluda dutasteriidi manustamisintervalli pikendamist. Tuleb märkida, et ensüümide inhibeerimise korral võib pikk poolväärtusaeg veelgi pikeneda ning enne uue püsikontsentratsiooni saavutamist võib kuluda üle 6 kuu samaaegset ravi.

12 g kolestüramiini manustamine üks tund pärast dutasteriidi ühekordse 5 mg annuse manustamist ei mõjutanud viimase farmakokineetikat.

### Dutasteriidi toime teiste ravimite farmakokineetikale

Väikeses 2-nädalase kestusega uuringus (n=24) tervete meestega ei mõjutanud dutasteriid (0,5 mg ööpäevas) tamsulosiini või terasosiini farmakokineetikat. Selles uuringus ei ilmnunud ka farmakodünaamilisi koostoimeid.

Dutasteriid ei mõjuta varfariini ega digoksiini farmakokineetikat. See näitab, et dutasteriid ei inhibeeri/indutseeri CYP2C9 või transport-P-glükoproteiini. *In vitro* koostoimeuuringud näitavad, et dutasteriid ei inhibeeri ensüüme CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 või CYP3A4.

### **Tamsulosiin**

Esineb hüpotensiivse toime suurenemise risk juhul, kui tamsulosiinvesinikkloriidi manustatakse koos ravimitega, mis võivad langetada vererõhku, sh anesteetikumid, PDE5 inhibiitorid ja teised alfa<sub>1</sub>-adrenoretseptorite antagonistid. Dutasteriidi-tamsulosiini ei tohi kasutada kombinatsioonis teiste alfa<sub>1</sub>-adrenoretseptorite antagonistidega.

Tamsulosiinvesinikkloriidi ja ketokonasooli (tugev CYP3A4 inhibiitor) koosmanustamisel tõusis tamsulosiinvesinikkloriidi C<sub>max</sub> 2,2 ja AUC 2,8 korda. Tamsulosiinvesinikkloriidi ja paroksetiini (tugev CYP2D6 inhibiitor) koosmanustamisel tõusis tamsulosiinvesinikkloriidi C<sub>max</sub> 1,3 ja AUC 1,6 korda. Koosmanustamisel tugeva CYP3A4 inhibiitoriga on oodata nõrga CYP2D6 metabolismiga patsientidel sarnast ekspositsiooni tõusu, võrreldes tugeva CYP2D6 metabolismiga patsientidega. CYP3A4 ja CYP2D6 inhibiitorite samaaegset koosmanustamist tamsulosiinvesinikkloriidiga ei ole kliiniliselt hinnatud, kuid see võib põhjustada tamsulosiini ekspositsiooni olulise tõusu (vt lõik 4.4).

Tamsulosiinvesinikkloriidi (0,4 mg) ja tsimetidiini (400 mg iga kuue tunni järel 6 päeva vältel) samaaegne manustamine viis tamsulosiinvesinikkloriidi kliirensi aeglustumise (26%) ja AUC suurenemiseni (44%). Dutasteriidi-tamsulosiini kasutamisel koos tsimetidiiniga peab olema ettevaatlik.

Tamsulosiinvesinikkloriidi ja varfariiniga ei ole lõplikku koostoimeuuringut läbi viidud. Piiratud *in vitro* ja *in vivo* uuringute tulemused ei ole lõplikud. Diklofenak ja varfariin võivad siiski suurendada tamsulosiini eliminatsioonikiirust. Varfariini ja tamsulosiinvesinikkloriidi samaaegsel manustamisel peab olema ettevaatlik.

Koostoimeid ei ole täheldatud tamsulosiinvesinikkloriidi manustamisel koos atenolooli, enalapriili, nifedipiini või teofülliiniga. Furosemiidi samaaegsel manustamisel väheneb tamsulosiini plasmakontsentratsioon, kuid et see jääb normivahemiku piiridesse, ei ole annustamist vaja muuta.

*In vitro* ei muutnud diasepaam ega propranolool, trikloormetiasiid, kloormadinoon, amitriptüliin, diklofenak, glibenklamiid ega simvastatiin tamsulosiini vaba fraktsiooni inimese plasmas. Samuti ei muuda tamsulosiin diasepaami, propranolooli, trikloormetiasiidi ja kloormadinooni vaba fraktsiooni sisaldust.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Combodart on naistele vastunäidustatud. Puuduvad uuringud Combodart'i toime kohta rasedusele, imetamisele ja fertiilsusele. Järgnevad andmed on saadud mõlema toimeaine eraldi kasutamisel (vt lõik 5.3).

### Rasedus

Nagu ka teised 5-alfareduktaasi inhibiitorid, pärsib dutasteriid testosterooni muutumist dihidrotestosterooniks ning selle manustamine meessoost loodet kandvale naisele võib pärssida loote välissuguelundite arengut (vt lõik 4.4). Dutasteriidi on väikestes kogustes leitud ravimit saanud patsientide spermast. Ei ole teada, kas meessoost lootele mõjuks kahjulikult ema kokkupuude dutasteriidi kasutava patsiendi spermaga (selle risk on suurim esimese 16 rasedusnädala jooksul).

Nagu kõigi 5-alfareduktaasi inhibiitorite puhul, soovitatakse patsiendi rasedal või võimaliku rasedusega partneril hoiduda kokkupuutest spermaga, kasutades kondoomi.

Tamsulosiinvesinikkloriidi manustamisel tiinetele rottidele ja küülikutele ei ilmnenud lootekahjustuse tunnuseid.

Prekliinilisi andmeid vt lõik 5.3.

#### Imetamine

Ei ole teada, kas dutasteriid või tamsulosiin eritub inimese rinnapiima.

#### Fertiilsus

Tervetel meestel avaldab dutasteriid toimet spermale (vähendab seemnerakkude arvu, seemnevedeliku kogust ja seemnerakkude liikuvust) (vt lõik 5.1). Ei saa välistada, et ravimi kasutamisel võib meestel esineda viljakuse langust.

Tamsulosiinvesinikkloriidi toimet seemnerakkude arvule või funktsioonile ei ole uuritud.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Combodart'i toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kuid patsiente tuleb informeerida sellest, et Combodart'i võtmise ajal võivad tekkida ortostaatilise hüpotensiooniga seotud sümptomid, nagu pearinglus.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Siin esitatud andmed on seotud dutasteriidi ja tamsulosiini koosmanustamisega uuringu CombAT (*Combination of Avodart and Tamsulosin*) nelja aasta analüüsi põhjal. Selles uuringus võrreldakse 0,5 mg dutasteriidi ja 0,4 mg tamsulosiini manustamist üks kord ööpäevas nelja aasta jooksul kombineeritult või monoteeraapiana. Demonstreeritud on Combodart'i bioekvivalentsust samaaegselt manustatud dutasteriidi ja tamsulosiiniga (vt lõik 5.2). Esitatud on ka andmed mõlema toimeaine (dutasteriid ja tamsulosiin) kõrvaltoimete kohta. Märkus: kõiki üksikkomponentide puhul kirjeldatud kõrvaltoimeid ei ole täheldatud Combodart'i puhul ning need on lisatud arstidele teadmiseks. Andmed 4-aastasest uuringust CombAT on näidanud, et uurija hinnangul ravimiga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus oli esimesel, teisel, kolmandal ja neljandal raviaastal vastavalt 22%, 6%, 4% ja 2% dutasteriidi + tamsulosiini kombinatsioonravi, 15%, 6%, 3% ja 2% dutasteriidi monoteeraapia ning 13%, 5%, 2% ja 2% tamsulosiini monoteeraapia puhul. Kõrvaltoimete suurem esinemissagedus kombinatsioonravi rühmas esimesel raviaastal oli tingitud selles rühmas täheldatud reproduktiivse süsteemi häirete, eriti ejakulatsioonihäirete suuremast esinemissagedusest.

Järgnevas tabelis on toodud uurija hinnangul ravimiga seotud kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud esinemissagedusega  $\geq 1\%$  esimese raviaasta jooksul CombAT uuringus, eesnäärme healoomulise suurenemise (BPH) monoteeraapia kliinilistes uuringutes ja REDUCE uuringus. Lisaks põhinevad tamsulosiini alltoodud kõrvaltoimed üldkasutataval teabel. Kombinatsioonravi kasutamisel võib kõrvaltoimete esinemissagedus suurened.

Kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimete esinemissagedus:

Sage;  $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ , aeg-ajalt;  $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ , harv;  $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ , väga harv;  $< 1/10\ 000$ . Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>	<b>Dutasteriid+ tamsulosiin<sup>a</sup></b>	<b>Dutasteriid</b>	<b>Tamsulosiin<sup>c</sup></b>
Närvisüsteemi häired	Minestus	-	-	Harv
	Pearinglus	Sage	-	Sage
	Peavalu	-	-	Aeg-ajalt

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Dutasteriid+tamsulosiin <sup>a</sup>	Dutasteriid	Tamsulosiin <sup>c</sup>
Südame häired	Südamepuudulikkus (liittermin <sup>1</sup> )	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt <sup>d</sup>	-
	Südamepekslemine	-	-	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Ortostaatiline hüpotensioon	-	-	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Nohu	-	-	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Kõhukinnisus	-	-	Aeg-ajalt
	Kõhulahtisus	-	-	Aeg-ajalt
	Iiveldus	-	-	Aeg-ajalt
	Oksendamine	-	-	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Angioödeem	-	-	Harv
	Stevensi-Johnsoni sündroom	-	-	Väga harv
	Urtikaaria	-	-	Aeg-ajalt
	Nahalööve	-	-	Aeg-ajalt
	Sügelus	-	-	Aeg-ajalt
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Priapism	-	-	Väga harv
	Impotentsus <sup>3</sup>	Sage	Sage <sup>b</sup>	-
	Libiido muutused (langus) <sup>3</sup>	Sage	Sage <sup>b</sup>	-
	Ejakulatsioonihäired <sup>3 ^</sup>	Sage	Sage <sup>b</sup>	Sage
	Rinnanäärme häired <sup>2</sup>	Sage	Sage <sup>b</sup>	-
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia	-	-	Aeg-ajalt

<sup>a</sup> Dutasteriid + tamsulosiin: CombAT uuringust – nende kõrvaltoimete esinemissagedus väheneb ravi kestel 1. kuni 4. aastani.

<sup>b</sup> Dutasteriid: BPH monoterapia kliinilistest uuringutest.

<sup>c</sup> Tamsulosiin: tamsulosiini ELi ohutusandmete kokkuvõttest.

<sup>d</sup> REDUCE uuring (vt lõik 5.1).

<sup>1</sup> Südamepuudulikkuse liittermin sisaldab südame paispuudulikkust, südamepuudulikkust, vasaku vatsakese puudulikkust, ägedat südamepuudulikkust, kardiogeenset šokki, ägedat vasaku vatsakese puudulikkust, parema vatsakese puudulikkust, ägedat parema vatsakese puudulikkust, vatsakeste puudulikkust, kardiopulmonaalset puudulikkust, kongestiivset kardiomiopaatiat.

<sup>2</sup> Sisaldab rindade tundlikkust ja rindade suurenemist.

<sup>3</sup> Neid seksuaalsusega seotud kõrvaltoimeid seostatakse dutasteriidi raviga (nii monoterapia kui kombinatsioon tamsulosiiniga). Need kõrvaltoimed võivad püsida pärast ravi lõpetamist. Dutasteriidi roll nende säilimises ei ole teada.

<sup>^</sup> Hõlmab sperma hulga vähenemist.

## MUUD ANDMED

REDUCE uuringus ilmnis Gleasoni skooriga 8...10 eesnäärmevähi suurem esinemissagedus dutasteriidiga ravitud meestel võrreldes platseebot saanutega (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Samas ei ole selge, kas selle uuringu tulemusi mõjutasid dutasteriidi prostata mahtu vähendav toime või uuringuga seotud teised faktorid.

Nendest kõrvaltoimetest on teatatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsel kasutamisel: meeste rinnanäärmevähk (vt lõik 4.4).

### Turuletulekujärgsed andmed

Turuletulekujärgsel perioodil ülemaailmselt täheldatud kõrvaltoimed on saadud turuletulekujärgsete teadete põhjal; seetõttu on nende tõeline esinemissagedus teadmata.

### *Dutasteriid*

Immuunsüsteemi häired

Teadmata: allergilised reaktsioonid, sh nahalööve, sügelus, urtikaaria, piirdunud turse ja angioödem.

Psühhiaatrilised häired

Teadmata: depressioon.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Teadmata: alopeetsia (eeskätt karvkatte kadumine kehalt), hüpertrihhoos.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Teadmata: testiste valulikkus ja turse.

### ***Tamsulosiin***

Turuletulekujärgsel perioodil katarakti operatsiooni ajal tekkinud operatsiooniaegse lõdva iirise sündroomi (IFIS, kitsa pupilli sündroomi variant) juhtusid on seostatud alfa<sub>1</sub>-adrenoretseptorite antagonistide, sh tamsulosiiniga (vt lõik 4.4).

Lisaks on tamsulosiini kasutamisega seoses kirjeldatud kodade virvendust, arütmiaid, tahhükardiat, hingeldust, ninaverejooksu, ähmast nägemist, nägemislangust, multiformset erüteemi, eksfoliativset dermatiiti, ejakulatsioonihäireid, retrograadset ejakulatsiooni, ejakulatsiooni puudumist ja suukuivust. Nende kõrvaltoimete esinemissagedust ja põhjuslikku seost tamsulosiiniga ei saa usaldusväärselt kindlaks määrata.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Puuduvad andmed Combodart'i üleannustamise kohta. Järgnevalt on toodud mõlema toimeaine puhul saadud andmed.

### *Dutasteriid*

Vabatahtlikega läbiviidud uuringutes on dutasteriidi kuni 40 mg ühekordseid ööpäevaseid annuseid (80 korda suuremad terapeutilisest annusest) manustatud 7 päeva jooksul ilma oluliste ohutusprobleemide tekketa. Kliinilistes uuringutes on patsientidele manustatud 5 mg ööpäevaseid annuseid 6 kuu jooksul ilma täiendavate kõrvaltoimete tekketa lisaks nendele, mida on täheldatud 0,5 mg terapeutilise annuse puhul. Spetsiifiline antidoot puudub, mistõttu tuleb üleannustamise kahtluse korral vastavalt vajadusele rakendada sümptomaatilist toetavat ravi.

### *Tamsulosiin*

Teatatud on ägedast üleannustamisest 5 mg tamsulosiinvesinikkloriidiga. Täheldati ägedat hüpotensiooni (süstoolne vererõhk 70 mmHg), oksendamist ja kõhulahtisust, mille puhul kasutati vedelikravi ja patsient kirjutati haiglast välja samal päeval. Üleannustamisele järgneva ägeda hüpotensiooni korral tuleb toetada südame-veresoonkonna talitlust. Vererõhk võib taastuda ja südame löögisagedus normaliseeruda, kui patsient panna lamavasse asendisse. Kui see ei aita, võib kasutada plasmaasendajaid ja vajadusel vasopressoreid. Jälgida tuleb neerufunktsiooni ja rakendada üldtoetavaid abinõusid. Kuna tamsulosiin on ulatuslikult seondunud plasmavalkudega, ei ole dialüüs tõenäoliselt efektiivne.

Võib kasutada meetmeid ravimi imendumise takistamiseks, nt kutsuda esile oksendamine. Kui ravimit on manustatud suurtes kogustes, võib teha maoloputuse ning manustada aktiivsütt ja osmootset lahtistit, nt naatriumsulfaati.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**



## 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: alfaadrenoretseptorite antagonistid, ATC-kood: G04CA52

Combodart on kahe ravimi – 5-alfareduktaasi inhibiitori (5 ARI) dutasteriidi ning alfa<sub>1a</sub>- ja alfa<sub>1d</sub>-adrenoretseptorite antagonisti tamsulosiinvesinikkloriidi – kombinatsioon. Nendel ravimitel on teineteist täiendav toimemehhanism, mille tulemusena paranevad kiiresti sümptomid ja uriinivool ning väheneb ägeda uriinipeetuse risk ja eesnäärme healoomulise suurenemisega seotud operatsiooni vajadus.

Dutasteriid inhibeerib nii 1. tüüpi kui 2. tüüpi 5-alfareduktaasi isoensüüme, mis vastutavad testosterooni konversiooni eest dihidrotestosterooniks (DHT). DHT on androgeen, mis on peamiselt vastutav eesnäärme kasvu ja healoomulise suurenemise tekke eest. Tamsulosiin inhibeerib alfa<sub>1a</sub>- ja alfa<sub>1d</sub>-adrenoretseptoreid eesnäärme silelihases ja põiekaelas. Ligikaudu 75% eesnäärmes leiduvatest alfa<sub>1</sub>-adrenoretseptoritest on alfa<sub>1a</sub> alatüübi retseptorid.

### *Dutasteriidi ja tamsulosiini koosmanustamine*

Järgmised andmed on saadud dutasteriidi ja tamsulosiini koosmanustamisel.

4-aastase mitmekesuselise, rahvusvahelise, randomiseeritud topeltpimedaga paralleelsete rühmadega uuringu käigus hinnati dutasteriidi annuses 0,5 mg ööpäevas (n = 1623), tamsulosiini annuses 0,4 mg ööpäevas (n = 1611) või 0,5 mg dutasteriidi pluss 0,4 mg tamsulosiini (n = 1610) manustatuna meessoost patsientidele, kellel esinesid mõõdukad kuni rasked eesnäärme healoomulise suurenemise sümptomid ning kelle eesnäärme suurus oli  $\geq 30$  ml ja PSA väärtus vahemikus 1,5...10 ng/ml. Ligikaudu 53% uuritavatest olid varem kasutanud 5-alfa-reduktaasi inhibiitorit või alfa<sub>1</sub>-adrenoretseptorite antagonistit. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja kahe esimese raviaasta jooksul oli muutus rahvusvahelisel prostata sümptomite skaalal (*International Prostate Symptom Score*, IPSS), mis on AUA-SI-1 põhinev 8-punkti skaala koos täiendava elukvaliteedi küsimusega. Efektiivsuse teisesed tulemusnäitajad 2. aastal olid maksimaalne uriinivool (Qmax) ja eesnäärme maht. Kombinatsiooniga saavutati oluline erinevus IPSS-i osas alates 3. kuust võrreldes dutasteriidiga ja alates 9. kuust võrreldes tamsulosiiniga. Qmax osas saavutati kombinatsiooniga oluline erinevus alates 6. kuust võrreldes nii dutasteriidi kui tamsulosiiniga.

Dutasteriidi ja tamsulosiini kombinatsioon viib sümptomite parema paranemiseni kui kumbki komponent eraldi. Pärast kahte raviaastat esines koosmanustamise puhul sümptomite skoori statistiliselt oluline kohandatud keskmine paranemine algväärtusest (-6,2 ühikut).

Uriinivoolu kiiruse kohandatud keskmine paranemine võrreldes ravieelsega oli 2,4 ml/s koosmanustamise, 1,9 ml/s dutasteriidi ja 0,9 ml/s tamsulosiini puhul. BPH mõju indeksi (BII) kohandatud keskmine paranemine võrreldes ravieelsega oli -2,1 ühikut koosmanustamise, -1,7 ühikut dutasteriidi ja -1,5 ühikut tamsulosiini puhul. Uriinivoolu kiiruse ja BII paranemine oli koosmanustamise puhul statistiliselt oluline võrreldes mõlema monoterapiaga.

Eesnäärme kogumahu ja üleminekutsooni mahu vähenemine oli pärast kahte raviaastat koosmanustamise puhul statistiliselt oluline võrreldes ainult tamsulosiini monoterapiaga.

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja 4-aastase ravi korral oli aeg esimese ägeda uriinipeetuse (AUR) või eesnäärme healoomulise suurenemisega (BPH) seotud kirurgilise protseduurini. Pärast nelja raviaastat vähendas kombinatsioonravi statistiliselt oluliselt AUR-i või BPH-ga seotud kirurgiliste protseduuride riski (riski vähenemine 65,8% p<0,001 [95% CI 54,7...74,1%]) võrreldes tamsulosiini monoterapiaga. AUR-i või BPH-ga seotud kirurgiliste protseduuride esinemissagedus 4. aastaks oli 4,2% kombinatsioonravi kasutamisel ja 11,9% tamsulosiini kasutamisel (p<0,001). Võrreldes dutasteriidi monoterapiaga vähendas kombinatsioonravi AUR-i või BPH-ga seotud kirurgiliste

protseduuride riski 19,6% (p=0,18 [95% CI - 10,9...41,7%]). AUR-i või BPH-ga seotud kirurgiliste protseduuride esinemissagedus 4. aastaks oli dutasteriidi kasutamisel 5,2%.

Efektiivsuse teised tulemusnäitajad pärast neli aastat kestnud ravi olid aeg kliinilise progresseerumiseni (defineeritud järgmiste näitajate koosinemisena: IPSS-i halvenemine  $\geq 4$  punkti võrra, BPH-ga seotud ägeda uriinipeetuse juhud, uriinipidamatus, kuseteede infektsioon (UTI) ja neerupuudulikkus), muutus rahvusvahelisel prostata sümptomite skaalal (IPSS), maksimaalne uriinivool (Qmax) ja eesnäärme maht. IPSS on AUA-SI-l põhinev 8-punkti skaala koos täiendava elukvaliteedi küsimusega. Neli aastat kestnud ravi tulemused on toodud allpool:

Näitaja	Aeg	Kombinatsioon	Dutasteriid	Tamsulosii n
AUR-i või BPH-ga seotud kirurgiline protseduur (%)	Esinemissagedus 48. kuul	4,2	5,2	11,9a
Kliiniline progresseerumine* (%)	48. kuu	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (ühikud)	[Algväärtus] 48. kuu (muutus algväärtusest)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Qmax (ml/sek)	[Algväärtus] 48. kuu (muutus algväärtusest)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Eesnäärme maht (ml)	[Algväärtus] 48. kuu (% muutus algväärtusest)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Eesnäärme üleminekutsooni maht (ml)#	[Algväärtus] 48. kuu (% muutus algväärtusest)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
BPH mõju indeks (BII) (ühikud)	[Algväärtus] 48. kuu (muutus algväärtusest)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
IPSS küsimus 8 (BPH-ga seotud tervislik seisund) (ühikud)	[Algväärtus] 48. kuu (muutus algväärtusest)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Algväärtused on keskmised väärtused ning muutused algväärtustest on kohandatud keskmised muutused.

\* Kliiniline progresseerumine defineeriti järgmiste näitajate koosinemisena: IPSS-i halvenemine  $\geq 4$  punkti võrra, BPH-ga seotud ägeda uriinipeetuse juhud, kusepidamatus, kuseteede infektsioon ja neerupuudulikkus.

# Mõõdetud valitud keskustes (13% randomiseeritud patsientidest)

a. Kombinatsiooniga saavutatud olulisus (p<0,001) vs. tamsulosiin 48. kuul

b. Kombinatsiooniga saavutatud olulisus (p<0,001) vs dutasteriid 48. kuul

### Dutasteriid

Kolmes esmase efektiivsuse 2-aastases mitmekeskeselises rahvusvahelises platseebokontrolliga topelpimeuuringus hinnati dutasteriidi 0,5 mg ööpäevas või platseebo toimet eesnäärme healoomulise suurenemise mõõdukate kuni raskete sümptomitega 4325 meespatsiendil, kelle eesnäärme suurus oli  $\geq 30$  ml ja PSA väärtus vahemikus 1,5...10 ng/ml. Uuringutele järgnesid avatud jätku-uuringud kuni 4 aasta möödumiseni, kus kõik uuringus jätkanud patsiendid said dutasteriidi samas 0,5 mg annuses. 4 aasta vältel osales uuringus 37% esialgu platseebot saanud ja 40% dutasteriidi saanud patsientidest. Enamus (71%) 2340-st avatud jätku-uuringutes osalenud patsiendist sai ravi kahe lisaaasta jooksul.

Kõige tähtsamad kliinilise efektiivsuse näitajad olid Ameerika Uroloogide Assotsiatsiooni sümptomite indeks (AUA-SI), maksimaalne uriinivool (Qmax) ning ägeda uriinipeetuse ja eesnäärme healoomulise suurenemisega seotud operatsiooni esinemissagedus.

AUA-SI on seitsmest punktist koosnev küsimustik eesnäärme healoomulise suurenemise sümptomite kohta, kus maksimaalne skoor on 35. Enne ravi alustamist oli keskmine skoor ligikaudu 17. Pärast kuus kuud, üks ja kaks aastat kestnud ravi oli platseeborühmas keskmine paranemine vastavalt 2,5, 2,5 ja 2,3 punkti, samal ajal kui Avodart'i rühmas olid vastavad väärtused 3,2, 3,8 ja 4,5 punkti. Rühmadevaheline erinevus oli statistiliselt oluline. Esimese kahe topeltpimeravi aasta jooksul täheldatud AUA-SI paranemine püsis kahe lisaaasta jooksul avatud jätku-uuringutes.

#### *Qmax (maksimaalne uriinivool)*

Uuringute keskmine Qmax algväärtus oli ligikaudu 10 ml/sek (normväärtus  $\geq 15$  ml/sek). Pärast üks ja kaks aastat kestnud ravi oli uriinivool platseeborühmas paranenud vastavalt 0,8 ja 0,9 ml/sek ning Avodart'i rühmas vastavalt 1,7 ja 2,0 ml/sek. Rühmadevaheline erinevus oli statistiliselt oluline 1.-24. kuuni. Esimese kahe topeltpimeravi aasta jooksul täheldatud maksimaalse uriinivoolu paranemine püsis kahe lisaaasta jooksul avatud jätku-uuringutes.

#### *Äge uriinipeetus ja kirurgiline sekkumine*

Pärast kaks aastat kestnud ravi oli ägeda uriinipeetuse esinemissagedus platseeborühmas 4,2% ja Avodart'i rühmas 1,8% (57% riski vähenemine). See erinevus on statistiliselt oluline ja tähendab, et ägeda uriinipeetuse ühe juhu ärahoidmiseks peab 42 patsienti (95% CI 30...73) ravima kaks aastat.

Eesnäärme healoomulise suurenemisega seotud operatsioonide sagedus oli kahe aasta möödudes 4,1% platseeborühmas ja 2,2% Avodart'i rühmas (48% riski vähenemine). See erinevus on statistiliselt oluline ja tähendab, et ühe kirurgilise sekkumise ärahoidmiseks peab 51 patsienti (95% CI 33...109) ravima kaks aastat.

#### *Juuksekasv*

Dutasteriidi toimet juuksekasvule ei ole III faasi uuringutes nõuetekohaselt uuritud, kuid 5-alfa-reduktaasi inhibiitorid võivad vähendada juuste väljalangemist ja soodustada juuksekasvu meestüüpi juuste väljalangemisega isikutel (meeste androgeenne alopeetsia).

#### *Kilpnäärmefunktsioon*

Kilpnäärmefunktsiooni hinnati üheaastases uuringus tervetel meestel. Vaba türoksiini tase püsis dutasteriidravi ajal stabiilne, kuid aasta kestnud ravi lõpuks oli TSH tase platseeboga võrreldes vähesel määral suurenenud (0,4 MCIU/ml võrra). Kuigi TSH tase oli varieeruv, jäid keskmised TSH väärtused (1,4...1,9 MCIU/ml) normivahemiku piiridesse (0,5...5/6 MCIU/ml), vaba türoksiini tase oli stabiilne normivahemiku piirides ning sarnane nii platseebo kui dutasteriidravi puhul, siis ei loetud TSH muutusi kliiniliselt olulisteks. Üheski kliinilises uuringus ei saadud tõendeid dutasteriidi ebasoodsa toime kohta kilpnäärmefunktsioonile.

#### *Rinnanäärmekasvajad*

2-aastase kestusega kliinilistes uuringutes, mille käigus kasutati dutasteriidi 3374 patsiendiaasta vältel, ning ravimi registreerimise hetkel 2-aastases avatud jätku-uuringus teatati kahest meeste rinnavähi juhust dutasteriidravi saanud patsientidel ja ühest juhust platseebot saanud patsiendil. 4-aastases CombAT ja REDUCE kliinilises uuringus, mis annab meile dutasteriidi 17489 patsiendiaasta ekspositsiooni ja dutasteriidi ning tamsulosiini kombinatsiooni 5027 patsiendiaasta ekspositsiooni andmed, ei täheldatud ühtegi rinnanäärmevähi juhtu üheski ravigrupis.

Kaks epidemioloogilist juht-kontrolluuringut, millest üks viidi läbi USA (n=339 rinnavähi juhtu ja n=6780 kontrolljuhtu) ja teine Ühendkuningriigi (n=398 rinnavähi juhtu ja n=3930 kontrolljuhtu) tervishoiuandmebaasi põhjal, ei näidanud meeste rinnavähi tekkeriski suurenemist 5-ARI-de kasutamisel (vt lõik 4.4). Esimesest uuringust saadud tulemused ei tuvastanud positiivset seost meeste rinnavähiga (suhteline risk  $\geq 1$  kasutusaasta puhul enne rinnavähi diagnoosi võrreldes  $< 1$  kasutusaastaga: 0,70; 95% CI 0,34; 1,45). Teises uuringus oli rinnavähi ja 5-ARI-de kasutamise vahelise seose hinnanguline šansisuhe võrreldes mittekasutamisega 1,08; 95% CI 0,62; 1,87).

Meeste rinnanäärmevähi esinemise ja dutasteriidi pikaajalise kasutamise vaheline põhjuslik seos ei ole kindlaks tehtud.

### *Toime meeste fertiilsusele*

Dutasteriidi 0,5 mg ööpäevase annuse toimet seemnevedeliku omadustele hinnati 52 ravinädala jooksul tervetel vabatahtlikel vanuses 18...52 aastat (n=27 dutasteriid, n=23 platseebo). Jälgimisperiood kestis 24 nädalat pärast ravikuuri lõppemist. Dutasteriidi rühmas oli 52. nädalal seemnerakkude koguarv, seemnevedeliku kogus ja seemnerakkude liikuvus vähenenud keskmiselt 23%, 26% ja 18% võrreldes algväärtustega, kohandatuna platseeborühmas esinenud muutuste järgi. Ravim ei avaldanud mõju seemnerakkude kontsentratsioonile ja morfoloogiale. Jälgimisperioodi 24 nädala möödumisel püsis dutasteriidi rühmas seemnerakkude koguarv keskmiselt 23% madalam algväärtusest. Kuigi kõigi näitajate keskmised väärtused püsisid kogu uuringu jooksul normi piirides ega vastanud kliiniliselt olulise muutuse eelnevalt kindlaksmääratud kriteeriumidele (30%), esines kahel dutasteriidi rühma patsiendil seemnerakkude arvu vähenemine 52 nädala jooksul rohkem kui 90% algväärtusest, mis osaliselt taastus jälgimisperioodi 24. nädalaks. Ei saa välistada, et ravimi kasutamisel võib meestel esineda viljakuse langust.

### *Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed*

Dutasteriidi ja tamsulosiini kombinatsiooni 4-aastases BPH uuringus (CombAT uuring), kuhu oli kaasatud 4844 meest, oli südamepuudulikkuse liittermini esinemissagedus kombineeritud ravigrupis (14/1610, 0,9%) kõrgem kui kummaski monoterapia grupis: dutasteriid (4/1623, 0,2%) ja tamsulosiin (10/1611, 0,6%).

Teises 4-aastases uuringus (REDUCE uuring), kuhu oli kaasatud 8231 meest vanuses 50 kuni 75 aastat, kellel eelnev biopsia eesnäärmevähile oli negatiivne ja algtaseme PSA oli 2,5 ng/ml kuni 10,0 ng/ml (50...60-aastastel meestel) või 3 ng/ml...10 ng/ml (üle 60-aastastel meestel), oli südamepuudulikkuse liittermini esinemissagedus suurem isikutel, kes võtsid dutasteriidi 0,5 mg üks kord ööpäevas (30/4105, 0,7%) võrreldes isikutega, kes võtsid platseebot (16/4126, 0,4%). Uuringu *post-hoc* analüüs näitas südamepuudulikkuse liittermini suuremat esinemissagedust isikutel, kes võtsid samaaegselt dutasteriidi ja alfa<sub>1</sub>-adrenoretseptorite antagonistit (12/1152, 1,0%) võrreldes isikutega, kes võtsid dutasteriidi ilma alfa<sub>1</sub>-adrenoretseptorite antagonistita (18/2953, 0,6%), platseebot ja alfa<sub>1</sub>-adrenoretseptorite antagonistit (1/1399, <0,1%) või platseebot ilma alfa<sub>1</sub>-adrenoretseptorite antagonistita (15/2727, 0,6%).

12 randomiseeritud, platseebo või võrdlusravimiga kontrollitud kliinilise uuringu metaanalüüsi põhjal (n=18 802), mis hindas dutasteriidi kasutamisest tingitud kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tekkeriski (võrdluse teel kontrollrühmadega), ei leitud südamepuudulikkuse (RR 1,05; 95% CI 0,71; 1,57), ägeda müokardiinfarkti (RR 1,00; 95% CI 0,77; 1,30) ega insuldi (RR 1,20; 95% CI 0,88; 1,64) riski järjekindlat statistiliselt olulist suurenemist.

### *Eesnäärmevähk ja kõrgema astme tuumorid*

4-aastases platseebo ja dutasteriidi võrdlevas uuringus (REDUCE uuring), kuhu oli kaasatud 8231 meest vanuses 50 kuni 75 aastat, kellel eelnev biopsia eesnäärmevähile oli negatiivne ja algtaseme PSA oli 2,5 ng/ml kuni 10,0 ng/ml (50...60-aastastel meestel) või 3 ng/ml...10 ng/ml (üle 60-aastastel meestel), olid 6706 isikul võimalik prostata nõelbiopsia (esmaselt kohustuslik protokoll kohaselt) andmeid analüüsida, et määrata Gleasoni skoori. Uuringus diagnoositi eesnäärmevähk 1517 isikul. Enamus biopsiaga kindlaks tehtud eesnäärmevähi juhtudest mõlemas ravirühmas olid diagnoosilt madala astme vähid (Gleasoni skoor 5...6, 70%).

Eesnäärmevähi Gleasoni skooriga 8...10 esines suurema esinemissagedusega dutasteriidi grupis (n=29, 0,9%) võrreldes platseebogrupiga (n=19, 0,6%) (p=0,15). Uuringu 1. ja 2. aastal oli Gleasoni skooriga 8...10 vähkide arv sarnane dutasteriidi grupis (n=17, 0,5%) ja platseebogrupis (n=18, 0,5%). 3. ja 4. aastal diagnoositi enam Gleasoni skooriga 8...10 vähke dutasteriidi grupis (n=12, 0,5%) võrreldes platseebogrupiga (n=1, <0,1%) (p=0,0035). Puuduvad andmed dutasteriidi toime kohta eesnäärmevähi riskiga meestel pikema kui 4-aastase ravi korral. Dutasteriidi grupis oli Gleasoni skooriga 8...10 vähi diagnoosiga isikute protsent uuringu ajaperioodidel sarnane (aastad 1...2 ja aastad 3...4) (0,5% igal ajaperioodil), kuid platseebogrupis oli Gleasoni skooriga 8...10 vähi diagnoosiga isikute protsent aastatel 3...4 madalam kui aastatel 1...2 (vastavalt <0,1% versus 0,5%) (vt lõik 4.4). Gleasoni skooriga 7...10 vähkide esinemissageduse osas erinevusi grupiti ei esinenud (p=0,81).

Uuringu REDUCE täiendavas 2-aastases jätku-uuringus ei tuvastatud ühtegi uut Gleasoni skooriga 8...10 eesnäärmevähi juhtu.

4-aastases BPH uuringus (CombAT), kus protokoll ei kohustanud biopsia tegemist ning kõik eesnäärmevähi diagnoosid põhinesid põhjusega tehtud biopsial, olid Gleasoni skooriga 8...10 vähi määr dutasteriidi kasutamisel (n=8, 0,5%), tamsulosiini kasutamisel (n=11, 0,7%) ja kombineeritud ravi korral (n=5, 0,3%).

Neli erinevat epidemioloogilist populatsioonipõhist uuringut (millest kahe kogupopulatsioon oli 174 895, ühe populatsioon 13 892 ja ühe populatsioon 38 058) näitasid, et 5-alfareduktaasi inhibiitorite kasutamine ei ole seotud kõrge astme eesnäärmevähi esinemise, eesnäärmevähi või üldise suremusega.

Dutasteriidi ja kõrge astme eesnäärmevähi vaheline seos ei ole selge.

#### *Toime seksuaalfunktsioonile*

Combodart'i toimet seksuaalfunktsioonile hinnati topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus eesnäärme healoomulise suurenemisega seksuaalselt aktiivsetel meestel (n=243 Combodart, n=246 platseebo). Kombinatsioonravi rühmas täheldati 12. kuul MSHQ (*Men's Sexual Health Questionnaire*, meeste seksuaaltervise küsimustiku) skoori statistiliselt oluliselt ( $p<0,001$ ) suuremat vähenemist (halvenemist). See oli enamjaolt seotud pigem ejakulatsiooni ja üldise rahulolu domeenide kui erektsiooni domeenide halvenemisega. Need toimed ei mõjutanud uuringus osalejate suhtumist Combodart-ravisse, mida hinnati statistiliselt oluliselt suurema rahuloluga 12 kuu jooksul võrreldes platseeboga ( $p<0,05$ ). Selles uuringus tekkisid seksuaalfunktsiooniga seotud kõrvaltoimed 12 ravikuu jooksul ja ligikaudu pooled neist taandusid 6 kuu jooksul pärast ravi.

Dutasteriidi-tamsulosiini kombinatsioonravi ja dutasteriidi monoterapia põhjustavad teadaolevalt seksuaalfunktsiooniga seotud kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8).

Nagu on täheldatud teistes kliinilistes uuringutes (sh CombAT ja REDUCE), väheneb ravi jätkumisel seksuaalfunktsiooniga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus aja jooksul.

#### *Tamsulosiin*

Tamsulosiin suurendab maksimaalset uriinivoolu kiirust. Ta leevendab obstruktsiooni eesnäärme ja ureetra silelihaste lõõgastamise teel, parandades sellega urineerimisega seotud sümptomeid. Ta parandab ka uriini kogumisfaasiga seotud sümptomeid, mille tekkimisel mängib olulist osa põie ebastabiilsus. Need toimed uriini kogumisfaasi ja urineerimisega seotud sümptomitele püsivad pikaajalise ravi käigus. Vajadus operatsiooni või kateteriseerimise järele lükkub oluliselt edasi.

Alfa-1-adrenoretseptorite antagonistid võivad langetada vererõhku, vähendades perifeerset vastupanu. Tamsulosiini uuringutes ei täheldatud kliiniliselt olulist vererõhu langust.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Bioekvivalentsust on demonstreeritud Combodart'i ning samaaegselt manustatud eraldi dutasteriidi ja tamsulosiini kapslite vahel.

Ühekordsete annuste bioekvivalentsuse uuring viidi läbi nii täis kui tühja kõhuga. Täis kõhuga täheldati Combodart'is sisalduva tamsulosiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni ( $C_{max}$ ) 30% vähenemist võrreldes tühja kõhuga. Toidul puudus mõju tamsulosiini AUC-le.

### Imendumine

Dutasteriid

Pärast dutasteriidi ühekordse 0,5 mg annuse suukaudset manustamist on ravimi maksimaalse kontsentratsiooni saavutamise aeg seerumis 1...3 tundi. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 60%. Toit ei mõjuta dutasteriidi biosaadavust.

#### Tamsulosiin

Tamsulosiin imendub soolest ja on peaaegu täielikult biosaadav. Kui tamsulosiini manustatakse 30 minuti jooksul pärast sööki, väheneb ravimi imendumise kiirus ja ulatus. Imendumise ühtlustamiseks peab patsient Combodart'i võtma alati pärast kindlat toidukorda. Tamsulosiini ekspositsioon plasmas on proportsionaalne annusega.

Pärast tamsulosiini ühekordse annuse võtmist täis kõhuga saabub ravimi maksimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 6 tunni möödudes ning püsikontsentratsiooni faasis, mis saavutatakse korduva manustamise viiendaks päevaks, on keskmine püsiseisundi  $C_{max}$  ligikaudu kahe kolmandiku võrra kõrgem kui pärast ühekordse annuse manustamist. Kuigi seda täheldati eakatel patsientidel, on sama leidu oodata ka noorematel patsientidel.

#### Jaotumine

##### Dutasteriid

Dutasteriidil on suur jaotusruumala (300...500 l) ja suur seonduvus plasmavalkudega (>99,5%). Igapäevasel manustamisel saavutab dutasteriidi kontsentratsioon seerumis 65% püsikontsentratsioonist 1 kuu möödudes ja ligikaudu 90% 3 kuu möödudes.

Püsikontsentratsioon seerumis ( $C_{ss}$ ) on ligikaudu 40 ng/ml, mis saavutatakse pärast 0,5 mg manustamist üks kord ööpäevas 6 kuu jooksul. Seerumist spermasse jaotub keskmiselt 11,5% dutasteriidist.

##### Tamsulosiin

Inimesel on tamsulosiini seonduvus plasmavalkudega ligikaudu 99%. Jaotusruumala on väike (ligikaudu 0,2 l/kg).

#### Biotransformatsioon

##### Dutasteriid

*In vivo* metaboliseerub dutasteriid ulatuslikult. *In vitro* metaboliseerub dutasteriid tsütokroom P450 3A4 ja 3A5 vahendusel kolmeks monohüdroksüülmetaboliidiks ja üheks dihüdroksüülmetaboliidiks.

Dutasteriidi annuse 0,5 mg ööpäevas suukaudse manustamise järgselt kuni püsikontsentratsiooni saavutamiseni eritub 1,0...15,4% (keskmiselt 5,4%) manustatud annusest muutumatul kujul roojaga. Ülejäänud eritub roojaga 4 põhimetaboliidina, mille osakaal on 39%, 21%, 7% ja 7%, ning 6 vähemtähtsa metaboliidina (mis kõik moodustavad alla 5%). Inimese uriinis leidub vaid jääke dutasteriidist muutumatul kujul (alla 0,1% annusest).

##### Tamsulosiin

Inimesel ei toimu enantiomeerset biokonversiooni tamsulosiinvesinikkloriidist [R(-) isomeer] S(+) isomeeriks. Tamsulosiinvesinikkloriid metaboliseerub ulatuslikult tsütokroom P450 ensüümide vahendusel maksas ja alla 10% annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Samas ei ole inimestel metaboliitide farmakokineetilist profiili kindlaks tehtud. *In vitro* tulemused näitavad, et tamsulosiini metabolismis osalevad CYP3A4 ja CYP2D6 ning vähemal määral ka mõned teised CYP isoensüümid. Ravimite metabolismis osalevate ensüümide inhibeerimine maksas võib viia tamsulosiini ekspositsiooni suurenemiseni (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Enne neerude kaudu eritumist konjugeeruvad tamsulosiinvesinikkloriidi metaboliidid ulatuslikult glükuroniidi või sulfaadiga.

#### Eritumine

##### Dutasteriid

Dutasteriidi eliminatsioon on annusest sõltuv ja toimub paralleelselt kahe eliminatsioonitee kaudu, millest üks on küllastuv kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ja teine mitte küllastuv. Madalate kontsentratsioonide puhul seerumis (alla 3 ng/ml) eritub dutasteriid kiiresti nii kontsentratsioonist sõltuva kui kontsentratsioonist sõltumatu eliminatsioonitee kaudu. Ühekordsete 5 mg või väiksemate annuste puhul täheldati kiiret kliirensit ja lühikest poolväärtusaega vahemikus 3...9 päeva.

Terapeutiliste kontsentratsioonide puhul annuse 0,5 mg ööpäevas korduva manustamise järgselt on domineeriv aeglasem lineaarne eliminatsioonitee ning poolväärtusaeg on ligikaudu 3...5 nädalat.

#### Tamsulosiin

Tamsulosiin ja tema metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga, ligikaudu 9% annusest eritub muutumatul kujul.

Pärast toimeainet kiiresti vabastava ravimvormi veenisest või suukaudset manustamist jääb tamsulosiini eliminatsiooni poolväärtusaeg vahemikku 5...7 tundi. Aeglasema imendumise tõttu tamsulosiini toimeainet modifitseeritult vabastavate kapslite kasutamisel on tamsulosiini eliminatsiooni poolväärtusaeg täis kõhuga ligikaudu 10 tundi ja püsikontsentratsiooni faasis ligikaudu 13 tundi.

#### Eakad

##### Dutasteriid

Dutasteriidi farmakokineetikat uuriti 36 tervel meessoost katseisikul vanuses 24...87 aastat dutasteriidi ühekordse 5 mg annuse manustamise järgselt. Ei leitud vanuse olulist mõju dutasteriidi ekspositsioonile, kuid ravimi poolväärtusaeg oli lühem alla 50-aastastel meestel. Poolväärtusaeg ei olnud statistiliselt erinev, kui võrreldi 50...69-aastaste rühma üle 70-aastaste rühmaga.

##### Tamsulosiin

Tamsulosiinvesinikkloriidi üldise ekspositsiooni (AUC) ja poolväärtusaja uuringuandmete ristuv võrdlus näitab, et tamsulosiinvesinikkloriidi farmakokineetiline dispositsioon võib vähesel määral pikeneda eakatel meestel noorte tervete meessoost vabatahtlikega võrreldes. Sisemine kliirens ei sõltu tamsulosiinvesinikkloriidi seondumisest AAG-ga, kuid väheneb vanuse kasvades, mille tulemusena on üldine ekspositsioon (AUC) 40% kõrgem 55...75-aastastel 20...32-aastastega võrreldes.

#### Neerukahjustus

##### Dutasteriid

Neerukahjustuse mõju dutasteriidi farmakokineetikale ei ole uuritud. Inimese uriinis leidub alla 0,1% dutasteriidi 0,5 mg annusest püsikontsentratsiooni faasis, seega ei ole neerukahjustusega patsientidel oodata dutasteriidi plasmakontsentratsiooni kliiniliselt olulist suurenemist (vt lõik 4.2).

##### Tamsulosiin

Tamsulosiinvesinikkloriidi farmakokineetikat on võrreldud kuuel kerge kuni mõõduka ( $30 \leq \text{kreatiniini kliirens} < 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) või mõõduka kuni raske ( $10 \leq \text{kreatiniini kliirens} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) neerukahjustusega uuritava ja kuuel tervel isikul (kreatiniini kliirens  $> 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Kui muutunud AAG-ga seondumise tõttu täheldati tamsulosiinvesinikkloriidi üldise plasmakontsentratsiooni muutust, püüdis seondumata (aktiivse) tamsulosiinvesinikkloriidi kontsentratsioon ning ka sisemine kliirens võrdlemisi muutumatuna. Seetõttu ei ole neerukahjustusega patsientidel vaja korrigeerida tamsulosiinvesinikkloriidi kapslite annust. Kuid lõpp-stadiumis neeruhaigusega (kreatiniini kliirens  $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) patsientidel ei ole ravimi kasutamist uuritud.

#### Maksakahjustus

##### Dutasteriid

Maksakahjustuse mõju dutasteriidi farmakokineetikale ei ole uuritud (vt lõik 4.3). Kuna dutasteriid elimineerub peamiselt metabolismi teel, on nendel patsientidel oodata dutasteriidi plasmakontsentratsiooni suurenemist ja poolväärtusaja pikenemist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

#### Tamsulosiin

Tamsulosiinvesinikkloriidi farmakokineetikat on võrreldud kaheksal mõõduka maksafunktsiooni häirega (Child-Pugh klassifikatsiooni järgi klassid A ja B) ja kaheksal tervel isikul. Kui muutunud AAG-ga seondumise tõttu täheldati tamsulosiinvesinikkloriidi üldise plasmakontsentratsiooni muutust, ei muutu oluliselt seondumata (aktiivse) tamsulosiinvesinikkloriidi kontsentratsioon ning seondumata tamsulosiinvesinikkloriidi sisemine kliirens muutub ainult mõõdukalt (32%). Seetõttu ei ole mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientidel vaja tamsulosiinvesinikkloriidi annust korrigeerida. Raske maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole tamsulosiinvesinikkloriidi kasutamist uuritud.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Combodart'iga ei ole mittekliinilisi uuringuid läbi viidud. Dutasteriidi ja tamsulosiinvesinikkloriidi on eraldi laialdaselt uuritud toksilisuse uuringutes loomadel, kus saadud leiud ühtisid 5-alfareduktaasi inhibiitorite ja alfa<sub>1</sub>-adrenoretseptorite antagonistide teadaolevate farmakoloogiliste toimetega. Järgnevad andmed on saadud kummagi toimeaine kohta.

#### *Dutasteriid*

Üldise toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Isaste rottidega teostatud reproduktsioonitoksilisuse uuringud on näidanud eesnäärme ja seemnepõiekestes kaalu vähenemist, vähenenud sekretsiooni lisasugunäärmetest ja viljakusnäitajate vähenemist (põhjuseks dutasteriidi farmakoloogiline toime). Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada.

Nagu ka teiste 5-alfareduktaasi inhibiitorite puhul, on dutasteriidi gestatsiooni ajal manustamise järgselt täheldatud meessoost loodete feminisatsiooni rottidel ja küülikutel. Dutasteriidi on leitud emaste rottide verest pärast paaritumist dutasteriidravi saanud isasloomadega. Kui dutasteriidi manustati gestatsiooni ajal primaatidele, ei täheldatud meessoost loodete feminisatsiooni kontsentratsioonide puhul veres, mis on tunduvalt suuremad inimese spermas tõenäoliselt esinevatest. Ei ole tõenäoline, et dutasteriidi ülekandel spermaga oleks kahjulik mõju meessoost lootele.

#### *Tamsulosiin*

Üldise toksilisuse ja genotoksilisuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele, täheldatud on tamsulosiini farmakoloogiliste omadustega seotud toimeid.

Kartsinogeensuse uuringutes rottide ja hiirtega suurenes tamsulosiinvesinikkloriidi toimel emastel loomadel piimanäärmete proliferatiivsete muutuste esinemissagedus. Neid leide, mida tõenäoliselt vahendab hüperprolaktineemia ja mis ilmnesid ainult suurte annuste puhul, ei peeta kliiniliselt olulisteks.

Tamsulosiinvesinikkloriidi suured annused põhjustasid isastel rottidel viljakuse pöörduvat langust, mis võib olla seotud seemnevedeliku koostise muutuste või ejakulatsioonihäiretega. Tamsulosiini toimet seemnerakkude arvule või funktsioonile ei ole uuritud.

Tamsulosiinvesinikkloriidi terapeutilisest annusest suuremate annuste manustamisel tiinetele emastele rottidele ja küülikutele ei ilmnenud lootekahjustuse tunnuseid.



## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Kõvakapsli kest:

Hüpromelloos  
Karrageen (E407)  
Kaaliiumkloriid  
Titaandioksiid (E171)  
Punane raudoksiid (E172)  
Päikeseloojangukollane (E110)  
Karnaubavaha  
Maisitärklis

Dutasteriidi pehmekapsli sisu:

Kaprüül-/kapriinhappe mono- ja diglütseriidid  
Butüülhüdroksütolueen (E321)

Pehmekapsli kest:

Želatiin  
Glütserool  
Titaandioksiid (E171)  
Kollane raudoksiid (E172)  
Keskmise ahelaga triglütseriidid  
Letsitiin (võib sisaldada sojaõli)

Tamsulosiini pelletid:

Mikrokristalliline tselluloos  
Metakrüülhappe – etüülakrülaadi kopolümeeri 1:1 dispersioon 30% (sisaldab ka polüsorbaat 80 ja naatriumlaurüülsulfaati)  
Talk  
Trietüültsitraat

Must trükitint (SW-9010 või SW-9008):

Šellak  
Propüleenglükool  
Must raudoksiid (E172)  
Kaaliiumhüdroksiid (ainult mustas trükitindis SW-9008)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Läbipaistmatud valged kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudelid, millel on polüpropüleenist lastekindel kork ja esmakordsel avamisel eemaldatav polüetüleenkihiga kaetud hermeetiline fooliumkate:

7 kapslit 40 ml pudelis

30 kapslit 100 ml pudelis  
90 kapslit 200 ml pudelis  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Dutasteriid imendub läbi naha, mistõttu tuleb vältida kokkupuudet lekkivate kapslitega. Kokkupuute korral peab vastavat piirkonda otsekohe pesema vee ja seebiga (vt lõik 4.4).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

#### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Iirimaa

#### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

682110

#### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21.04.2010  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17.09.2015

#### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Märts 2021