

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dutamsin 0,5 mg/0,4 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

INN. *Dutasteridum, tamsulosinum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Kapsel sisaldab letsitiini jääke (võib sisaldada sojaõli).

See ravimpreparaat sisaldab 299,46 mg propüleenglükooli ühes kõvakapslis, mis vastab 4,27 mg/kg.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Dutamsin on piklik kõvakapsel suurusega 0el, millel on pruun kapslikorpus ja beež kapslikaas, musta trükitud kirjaga „C001“.

Üks kõvakapsel sisaldab ühte želatiinist pehmekapslit dutasteriidiga ja tamsulosiini modifitseeritud vabastavaid pelletteid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Eesnäärme healoomulisest suurenemisest tingitud mõõdukate ja raskete sümptomite ravi patsientidel, kelle samaaegne ravi tamsulosiini ja dutasteriidiga on olnud edukas.

Ägeda uriinipeetuse ja kirurgilise ravi vajaduse vähendamine eesnäärme healoomulisest suurenemisest tingitud mõõdukate ja raskete sümptomitega patsientidel.

Teavet ravi efektiivsusest ja patsiendipopulatsioonidest kliinilistes uuringutes vt lõigust 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud (k.a eakad)

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

Dutamsin'i kasutatakse kahe samaaegselt manustatava ravimi (dutasteriid ja tamsulosiinvesinikkloriid) asemel, et lihtsustada raviskeemi.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju dutasteriidi farmakokineetikale ei ole uuritud. Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju dutasteriidi farmakokineetikale ei ole uuritud, mistõttu kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole tamsulosiini annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustusega patsientidele on ravi Dutamsin'iga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Lapsed

Puudub asjakohane näidustus Dutamsin'i kasutamiseks lastel. Dutasteriidi ja tamsulosiini ohutus ning efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud.

Praegu teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1.

Manustamisviis

Suukaudne.

Patsientidele tuleb soovitada võtta kapsleid ligikaudu 30 minutit pärast sama toidukorda iga päev. Kapsel tuleb alla neelata tervelt ja seda ei tohi närida ega avada, sest see häirib tamsulosiini modifitseeritud vabanemist.

Kokkupuude kõvakapslis oleva dutasteriidi pehmekapsli sisuga võib põhjustada suu ja neelu limaskesta ärritust.

4.3 Vastunäidustused

Dutamsin on vastunäidustatud

- naistele ja lastele ning noorukitele (vt lõik 4.6);
- patsientidele, kellel on ülitundlikkus dutasteriidi, teiste 5-alfa-reduktaasi inhibiitorite, tamsulosiini (k.a tamsulosiinist põhjustatud angioödeem), soja, maapähklite või lõigus 6.1 loetletud mis tahes ahiainete suhtes;
- patsientidele, kellel on anamneesis ortostaatiline hüpotensioon;
- raske maksakahjustusega patsientidele.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kombinatsioonravi võib määrata pärast hoolikat riski ja kasu suhte hindamist, sest kõrvalnähtude (sh südamepuudulikkus) risk võib suurened, ning pärast alternatiivsete ravivõimaluste (k.a monoterapiad) kaalumist.

Eesnäärmevähk ja kõrge pahaloomulisuse astmega kasvaja

4-aastases mitmekeskuselises topeltpimemetodil juhuslikustatud, platseebokontrolliga uuringus REDUCE hinnati dutasteriidi 0,5 mg ööpäevas toimet eesnäärmevähi kõrge riskiga patsientidel (k.a mehed vanuses 50...75 aastat PSA tasemega 2,5...10 ng/ml ja kasvajaletu eesnäärmebiopsia 6 kuud enne uuringusse kaasamist) võrreldes platseeboga. Selle uuringu tulemused näitasid Gleasoni skooriga 8...10 eesnäärmevähkide suuremat esinemissagedust dutasteriidiga ravitud meestel (n = 29; 0,9%) võrreldes platseeboga (n = 19; 0,6%). Dutasteriidi ja Gleasoni skooriga 8...10 eesnäärmevähkide vaheline seos ei ole selge. Selle ravimiga ravitavaid mehi peab seetõttu regulaarselt uurima eesnäärmevähi suhtes (vt lõik 5.1).

Prostata-spetsiifiline antigeen (PSA) ja eesnäärmevähi avastamine

Patsienti tuleb enne ravi alustamist Dutamsin'iga uurida, et välistada teised seisundid, mis võivad tekitada eesnäärme healoomulise suurenemisega sarnaseid sümptomeid. Enne ravi alustamist ning hiljem regulaarsete ajavahemike järel tuleb eesnääret palpeerida pärasoole kaudu ja vajadusel määrata PSA sisaldus vereseerumis.

PSA kontsentratsioon seerumis on oluline näitaja eesnäärmevähi avastamisel. Dutamsin vähendab PSA keskmist sisaldust seerumis ligikaudu 50% võrra 6 kuu möödudes ravi alustamisest.

Dutamsin'iga ravitavatel patsientidel tuleb PSA uus algfase määrata 6 kuud pärast ravi alustamist. Seejärel on soovitatav PSA taset regulaarselt jälgida. PSA taseme mis tahes kinnitatud suurenemine väikseimalt PSA tasemelt ravi ajal Dutamsin'iga võib olla märguande eesnäärmevähi (eriti kõrge pahaloomulisusega vähi) olemasolust või viidata puudulikule ravikoostööle Dutamsin'i manustamisel ja seda tuleb hoolikalt hinnata isegi juhul, kui need väärtused on endiselt 5-alfa-reduktaasi inhibiitorit mittekasutavate meeste normivahemiku piirides (vt lõik 5.1). PSA väärtuse tõlgendamisel dutasteriidiga ravitavatel patsientidel peab neid võrdlema PSA varasemate väärtustega.

Ravi Dutamsin'iga ei mõjuta PSA kontsentratsiooni kasutamist eesnäärmevähi diagnoosimist abistava meetodina juhul, kui uus algfase on kindlaks tehtud (vt lõik 5.1).

PSA üldkontsentratsioon seerumis taastub algtasemeni 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Vaba ja üld PSA suhe püsib muutumatuna isegi Dutamsin'i mõjul. Kui arstid otsustavad kasutada vaba PSA määramist eesnäärmevähi diagnoosimisel Dutamsin'iga ravitavatel meestel, ei ole selle väärtuse korrigeerimine vajalik.

Südamepuudulikkus

Kahes 4-aastasest kliinilises uuringus oli südamepuudulikkuse esinemissagedus (teatatud juhtumite liitnäitaja, eelkõige südamepuudulikkus ja südame paispuudulikkus) marginaalselt suurem nendel uuritavatel, kes said kombinatsioonravi dutasteriidi ja alfaadrenoretseptorite antagonistiga (peamiselt tamsulosiini) võrreldes kombinatsioonravi mittesaanud uuritavatega. Nendes uuringutes oli südamepuudulikkuse esinemissagedus kõikides aktiivselt ravitud rühmades siiski madalam kui platseeborühmas ja teised olemasolevad andmed dutasteriidi ning alfaadrenoretseptorite antagonistide kohta ei toeta järeldust kardiovaskulaarse riski suurenemisest (vt lõik 5.1).

Rinnanäärme kasvaja

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on dutasteriidiga ravitavatel meestel harva teatatud rinnavähist. Epidemioloogilised uuringud ei näidanud siiski meeste rinnavähi riski suurenemist seoses 5-alfa-reduktaasi inhibiitorite manustamisega (vt lõik 5.1). Arstid peavad patsiente juhendama, et nad teataksid kohe mis tahes muutustest rinnanäärmekeoes, nt paksendid või eritis rinnanibust.

Leke kapslitest

Dutasteriid imendub läbi naha, seetõttu peavad naised, lapsed ja noorukid vältima kokkupuudet lekkivate kapslitega (vt lõik 4.6). Kokkupuute korral tuleb kontaktpinda pesta kohe vee ja seebiga.

Maksakahjustus

Dutamsin'i ei ole uuritud maksahaigusega patsientidel. Dutamsin'i manustamisel kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidele peab olema ettevaatlik (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 10 ml/min) patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik, sest selliste patsientidega ei ole uuringuid tehtud.

Hüpotensioon

Nagu ka teiste alfa₁-adrenoretseptori antagonistidega, võib ravi ajal tamsulosiiniga üksikjuhtudel vererõhk langeda, mistõttu võib harva tekkida minestus. Ortostaatilise hüpotensiooni esimeste nähtude (pööratustunne, nõrkus) tekkimisel peab patsient istuma või heitma pikali kuni sümptomite taandumiseni.

Operatsiooniaegne lõdva iirise sündroom

Mõnel patsiendil, kes saab või on saanud ravi tamsulosiiniga, on täheldatud „operatsiooniaegset lõdva iirise sündroomi” (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS; kitsa pupilli sündroomi variant)

katarakti ja glaukoomi kirurgilise protseduuri ajal. Operatsiooniaegne lõdva iirise sündroom võib suurendada silmatüvisüste tekkeriski kirurgilise protseduuri ajal ja selle järgselt.

Patsientidele, kellele on planeeritud katarakti kirurgiline ravi, ei ole ravi alustamine tamsulosiiniga soovitatav. Operatsioonieelsel hindamisel peavad katarakti opereerivad kirurgid ja oftalmoloogiline meeskond arvestama, kas opereeritav patsient saab või on saanud ravi tamsulosiiniga, et tagada asjakohaste meetmete rakendamine operatsiooniaegse lõdva iirise sündroomi ohjamiseks kirurgilise protseduuri ajal.

Ravi katkestamine tamsulosiinvesinikkloriidiga 1...2 nädalat enne katarakti kirurgilist ravi on kinnitamata juhtudel mõjunud soodsalt, kuid ravi katkestamise kasulikkus ei ole veel tõendatud. Operatsiooniaegset lõdva iirise sündroomi on täheldatud ka patsientidel, kes katkestasid ravi tamsulosiiniga enne kirurgilist protseduuri pikemaks ajavahemikuks.

CYP3A4 ja CYP2D6 inhibiitorid

Tamsulosiini ei tohi manustada koos CYP3A4 tugevate inhibiitoritega CYP2D6 aeglase biotransformatsiooni fenotüübiga patsientidele. Tamsulosiinvesinikkloriidi tuleb ettevaatusega manustada koos CYP3A4 tugevate ja mõõdukate inhibiitoritega (vt lõik 4.5).

Propüleenglükool

See ravimpreparaat sisaldab 299,46 mg propüleenglükooli ühes kõvakapslis, mis vastab 4,27 mg/kg.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Järgnevad andmed on saadud mõlema toimeaine eraldi kasutamisel.

Dutasteriid

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

Teiste ravimite toime dutasteriidi farmakokineetikale

Kasutamine koos CYP3A4 ja/või P-glükoproteiini inhibiitoritega.

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

Dutasteriidi pikaajaline kooskasutamine ravimitega, mis on ensüümi CYP3A4 tugevad inhibiitorid (nt ritonaviir, indinaviir, nefasodoon, itrakonasool, suukaudne ketokonasool), võib suurendada dutasteriidi kontsentratsiooni seerumis. 5-alfa-reduktaasi täiendav inhibeerimine dutasteriidi suuremate kontsentratsioonide puhul ei ole tõenäoline. Kõrvaltoimete ilmnemisel võib siiski kaaluda dutasteriidi annustamissageduse vähendamist.

Tuleb märkida, et ensüümide inhibeerimise korral võib pikk poolväärtusaeg veelgi pikeneda ning uue püsikontsentratsiooni saavutamine samaaegse ravi korral võib kesta kauem kui 6 kuud.

12 g kolestüramiini manustamine üks tund pärast 5 mg dutasteriidi ühekordset manustamist ei mõjutanud dutasteriidi farmakokineetikat.

Dutasteriidi toime teiste ravimite farmakokineetikale

Väikses 2-nädalases uuringus (n = 24) tervete meestega ei mõjutanud dutasteriid (0,5 mg ööpäevas) tamsulosiini või terasosiini farmakokineetikat. Selles uuringus ei ilmnenu 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

Teiste alfa₁-adrenoretseptori antagonistide kaasuv manustamine võib põhjustada hüpotensiivset toimet.

Tamsulosiinvesinikkloriidi koosmanustamine CYP3A4 tugevate inhibiitoritega võib suurendada tamsulosiinvesinikkloriidi süsteemset saadavust. Ketokonasooliga (teadaolevalt CYP3A4 tugev inhibiitor) koosmanustamisel suurenesid tamsulosiinvesinikkloriidi AUC ja C_{max} vastavalt 2,8 ja 2,2 korda.

Tamsulosiinvesinikkloriidi ei tohi manustada kombinatsioonis CYP3A4 tugevate inhibiitoritega CYP2D6 vähese aktiivsuse fenotüübiga patsientidele.

Tamsulosiinvesinikkloriidi tuleb ettevaatusega manustada kombinatsioonis CYP3A4 tugevate ja mõõdukate inhibiitoritega. Tamsulosiinvesinikkloriidi ja paroksetiini, mis on CYP2D6 tugev inhibiitor, koosmanustamine põhjustas tamsulosiini C_{max} ja AUC suurenemise vastavalt 1,3 ja 1,6 korda, kuid need tõusud ei ole kliiniliselt olulised.

Tamsulosiinvesinikkloriidi koosmanustamisel atenolooli, enalapriili või teofülliniga koostoimeid ei täheldatud. Tsimetidiini samaaegne manustamine suurendab tamsulosiini kontsentratsiooni vereplasmas ja furosemiidi samaaegne manustamine langetab kontsentratsiooni, kuid sisaldused vereplasmas jäävad normi piiridesse ja annust ei ole vaja muuta.

In vitro ei muutu tamsulosiini vaba fraktsiooni sisaldus inimese vereplasmas diasepaami, propanolooli, trikloormetiasiidi, kloormadinooni, amitriptüliini, diklofenaki, glibenklamiidi, simvastatiini ja varfariini toimet. Samuti ei mõjuta tamsulosiin diasepaami, propanolooli, trikloormetiasiidi ja kloormadinooni vaba fraktsiooni sisaldust.

Diklofenak ja varfariin võivad suurendada tamsulosiini eliminatsiooni kiirust.

Väikses 2 nädalases uuringus (n = 24) tervete meessoost hiinlastega ei mõjutanud tamsulosiin (0,2 mg ööpäevas) dutasteriidi farmakokineetikat. Tamsulosiini olemasolul või puudumisel ei ilmnunud dutasteriidi AUC ja C_{max} muutusi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

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

Rasedus

Sarnaselt teiste 5-alfa-reduktaasi inhibiitoritega pärsib dutasteriid testosterooni muutumist dihidrotestosterooniks ning selle manustamine meessoost lootega rasedale võib pärssida loote välissuguelundite arengut (vt lõik 4.4). Dutasteriidi on väikestes kogustes leitud ravitud patsientide spermast. Ei ole teada, kas meessoost lootele mõjub ebasoodsalt ema kokkupuude dutasteriidiga ravitava patsiendi spermaga (selle risk on suurim esimese 16 rasedusnädala jooksul).

Sarnaselt kõigi 5-alfa-reduktaasi inhibiitoritega soovitatakse patsiendil kasutada seksuaalvahekorras raseda või võimaliku rasedusega partneriga kondoomi, et vältida tema kokkupuudet spermaga. Prekliinilist teavet vt lõik 5.3.

Imetamine

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

Fertiilsus

Tervetel meestel on teatatud dutasteriidi toimest spermale (vähendab spermatooside arvu ja liikuvust ning sperma hulka; vt lõik 5.1). Ei saa välistada viljakuse vähenemist meestel.

Tamsulosiinvesinikkloriidi toimet spermatooside arvule või sperma funktsioonile ei ole uuritud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravi dutasteriidiga ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Patsiendid peaksid siiski teadma, et tamsulosiin võib põhjustada pööratustunnet.

4.8 Kõrvaltoimed

Dutasteriid kombinatsioonis alfaadrenoretseptorite antagonistiga tamsulosiiniga

Andmed 4-aastasest uuringust CombAT, mis võrdles dutasteriidi 0,5 mg (n = 1623) ja tamsulosiini 0,4 mg (n = 1611) manustatuna üks kord ööpäevas monoravimina ja kombinatsioonravina (n = 1610), on näidanud, et ravimiga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus oli uurija hinnangul dutasteriidi ja tamsulosiini kombinatsioonravi esimesel, teisel, kolmandal ja neljandal ravialast vastavalt 22%, 6%, 4% ja 2%, dutasteriidi monoravi korral vastavalt 15%, 6%, 3% ja 2% ning tamsulosiini monoravikorral vastavalt 13%, 5%, 2% ja 2%. Kõrvaltoimete suurem esinemissagedus kombinatsioonravi rühmas esimesel ravialast oli tingitud selles rühmas täheldatud reproduktiivse süsteemi häirete, eriti ejakulatsioonihäirete suuremast esinemissagedusest.

Järgnevas tabelis on uurija hinnangul ravimiga seotud kõrvaltoimed, millest on teatatud esinemissagedusega $\geq 1\%$ esimese ravialasta jooksul CombAT uuringus ja nende juhtude esinemissagedus nelja ravialasta jooksul.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus raviperioodil			
		1. aasta (n = 1610)	2. aasta (n = 1428)	3. aasta (n = 1283)	4. aasta (n = 1200)
Närvisüsteemi häired	Kombinatsioon ^a (n)				
	Dutasteriid	(n = 1623)	(n = 1464)	(n = 1325)	(n = 1200)
	Tamsulosiin	(n = 1611)	(n = 1468)	(n = 1281)	(n = 1112)
Peapööritus	Kombinatsioon ^a	1,4%	0,1%	< 0,1%	0,2%
	Dutasteriid	0,7%	0,1%	< 0,1%	< 0,1%
	Tamsulosiin	1,3%	0,4%	< 0,1%	0%
Südame häired	Südamepuudulikkus (liitnäitaja ^b)				
	Kombinatsioon ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Dutasteriid	< 0,1%	0,1%	< 0,1%	0%
Tamsulosiin	0,1%	< 0,1%	0,4%	0,2%	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Impotentsus ^c				
	Kombinatsioon ^a	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Dutasteriid	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Tamsulosiin	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	Libiido muutused (vähenemine) ^c				
	Kombinatsioon ^a	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Dutasteriid	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Tamsulosiin	2,5%	0,7%	0,2%	< 0,1%
	Ejakulatsioonihäired ^c				
	Kombinatsioon ^a	9,0%	1,0%	0,5%	< 0,1%
	Dutasteriid	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Tamsulosiin	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
Rinnanäärme häired ^d					
Kombinatsioon ^a	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%	
Dutasteriid	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%	
Tamsulosiin	0,8%	0,4%	0,2%	0%	

^a Kombinatsioonravi: dutasteriid 0,5 mg üks kord ööpäevas ja tamsulosiin 0,4 mg üks kord ööpäevas.

^b Südamepuudulikkuse liitnäitaja koosneb südame paispuudulikkusest, südamepuudulikkusest, vasaku vatsakese puudulikkusest, ägedast südamepuudulikkusest, kardiogeensest šokist, vasaku vatsakese ägedast puudulikkusest, parema vatsakese puudulikkusest, parema vatsakese ägedast puudulikkusest, vatsakeste puudulikkusest, kardiopulmonaalsest puudulikkusest, kongestiivsest kardiomiopatiast.

^c Neid seksuaalse funktsiooni kõrvaltoimeid seostatakse dutasteriidiga (k.a monoterapia ja kombinatsioon tamsulosiiniga). Need kõrvaltoimed võivad püsida pärast ravi lõpetamist. Dutasteriidi seos kõrvaltoimete püsimisega ei ole teada.

^d Sisaldab rinnanäärmete tundlikkust ja suurenemist. Lisaks põhinevad üksiku toimeaine soovimatud mõjud üldkasutataval tabelil. Kõrvaltoimete sagedus võib kombinatsioonravi kasutamisel suurenda.

Kliinilistes uuringutes tuvastatud 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.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Dutasteriid ^a	Tamsulosiin ^b
Närvisüsteemi häired	Minestus		Harv
	Peapööritus		Sage
	Peavalu		Aeg-ajalt
Südame häired	Südamepuudulikkus (liitnäitaja ¹)	Aeg-ajalt ^c	
	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	Angioödem		Harv
	Stevensi-Johnsoni sündroom		Väga harv
	Urtikaaria		Aeg-ajalt
	Nahalööve		Aeg-ajalt
	Sügelus		Aeg-ajalt
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Priapism		Väga harv
	Impotentsus ³	Sage	
	Libiido muutused (langus) ³	Sage	
	Ejakulatsioonihäired ³	Sage	Sage
	Rinnanäärme häired ²	Sage	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia		Aeg-ajalt

^a Dutasteriid: eesnäärme healoomulise suurenemise sümptomite monoravi kliinilistest uuringutest.

^b Tamsulosiin: Euroopa Liidu tamsulosiini ohutusandmete kokkuvõttest.

^c REDUCE uuring (vt lõik 5.1).

¹ Südamepuudulikkuse liitnäitaja koosneb südame paispuudulikkusest, südamepuudulikkusest, vasaku vatsakese puudulikkusest, ägedast südamepuudulikkusest, kardiogeensest šokist, vasaku vatsakese ägedast puudulikkusest, parema vatsakese puudulikkusest, parema vatsakese ägedast puudulikkusest, vatsakeste puudulikkusest, kardiopulmonaalsest puudulikkusest, kongestiivsest kardiomiopatiast.

² Sisaldab rinnanäärmete tundlikkust ja suurenemist.

³ Neid seksuaalse funktsiooni kõrvaltoimeid seostatakse dutasteriidiga (k.a monoterapia ja kombinatsioon tamsulosiiniga). Need kõrvaltoimed võivad püsida pärast ravi lõpetamist. Dutasteriidi seos kõrvaltoimete püsimisega ei ole teada.

Teised andmed

REDUCE uuringus ilmnis Gleasoni skooriga 8...10 eesnäärmevähi suurem esinemissagedus meestel, keda raviti dutasteriidiga võrreldes platseebot manustanutega (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Dutasteriidi eesnäärmevahtu vähendava toime või uuringuga seotud tegurite mõju uuringu tulemustele ei ole teada.

Järgnevast kõrvaltoimest on teatatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt: meeste rinnanäärmevähk (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgsed andmed

Kõrvaltoimed ülemaailmsest turuletulekujärgsest kogemusest on tuvastatud spontaansete turuletulekujärgsete teadete põhjal, seetõttu on nende tõeline esinemissagedus teadmata.

Dutasteriid

Immuunsüsteemi häired

Teadmata: allergilised reaktsioonid, k.a nahalööve, sügelus, urtikaaria, piirdunud turse ja angioödeem.

Psühhiaatrilised häired

Teadmata: depressioon.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Teadmata: testiste valulikkus ja turse.

Tamsulosiin

Tamsulosiini kasutamisega seoses on teatatud kodade virvendusarütmiaast, tahhükardiast ja düspnoest. Nende kõrvaltoimete esinemissagedust ja põhjuslikku seost tamsulosiiniga ei saa usaldusväärselt kindlaks määrata.

Katarakti kirurgilise ravi ajal tekkinud kitsa pupilli sündroomi, mis on tuntud kui operatsiooniaegne lõdva iirise sündroom, on turuletulekujärgselt seostatatud tamsulosiiniga (vt ka lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Järgnevad seisukohad kajastavad teavet mõlema toimeaine kohta eraldi.

Dutasteriid

Uuringutes vabatahtlikega on dutasteriidi ühekordses annuses kuni 40 mg ööpäevas (80 korda suurem terapeutilisest annusest) manustatud 7 päeva jooksul ilma oluliste ohutusprobleemideta. Kliinilistes uuringutes on patsientidele manustatud annuseid 5 mg ööpäevas 6 kuu jooksul ilma täiendavate kõrvaltoimete tekketa lisaks nendele, mida on täheldatud terapeutilise annuse 0,5 mg puhul. Spetsiifiline antidoot dutasteriidile puudub, seetõttu tuleb üleannustamise kahtluse korral rakendada asjakohast sümptomaatilist ja toetavat ravi.

Tamsulosiin

Süptomid

Tamsulosiinvesinikkloriidi üleannustamine võib tugevalt langetada vererõhku. Üleannustamise erinevate raskusastmete korral on täheldatud raskeid hüpotensiivseid toimeid.

Ravi

Üleannustamise järgselt tekkiva ägeda hüpotensiooni korral tuleb toetada kardiovaskulaarsüsteemi. Vererõhu ja normaalse südamerütmi taastamiseks peab patsient pikali heitma. Kui sellest ei ole abi, tuleb taastada vedelikumaht ja vajadusel manustada vasopressoreid. Tuleb jälgida neerutalitlust ja rakendada üldisi toetavaid meetmeid. Dialüüsist ei ole tõenäoliselt abi, sest tamsulosiin on väga tugevalt seotud vereplasmavalkudega.

Imendumise vähendamiseks võib esile kutsuda oksendamist. Kui tegemist on suurte ravimikogustega, võib teha maoloputuse ning manustada aktiivsütt ja osmootset kõhulahtistit, nt naatriumsulfaati.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: alfaadrenoretseptorite antagonistid, ATC-kood: G04CA52

Dutamsin on kahe ravimi – 5-alfa-reduktaasi inhibiitori (5 ARI) dutasteriidi ning alfa_{1A}- ja alfa_{1D}-adrenoretseptorite antagonisti tamsulosiinvesinikkloriidi – kombinatsioon. Nende toimemehhanismid täiendavad teineteist, mille tulemusena paranevad sümptomid ja uriinivool ning väheneb ägeda uriinipeetuse risk ja eesnäärme healoomulise suurenemisega seotud kirurgilise protseduuri vajadus.

Dutasteriid inhibeerib nii 1. tüüpi kui 2. tüüpi 5-alfa-reduktaasi isoensüüme, mis vastutavad testosterooni muutumise eest dihidrotestosterooniks (DHT). DHT on androgeen, mis on peamiselt vastutav eesnäärme kasvu ja healoomulise suurenemise tekke eest. Tamsulosiin pärsib alfa_{1A}- ja alfa_{1D}-adrenoretseptoreid eesnäärme silelihases ja põiekaelas. Ligikaudu 75% eesnäärmes leiduvatest alfa₁-adrenoretseptoritest on alfa_{1A} alatüübi retseptorid. Tamsulosiin seondub selektiivselt ja konkureerivalt postsünaptiliste alfa₁-adrenoretseptoritega, eriti alfa_{1A} ja alfa_{1D} alatüüpidega. See toob kaasa eesnäärme ja kusiti silelihaste lõõgastumise.

Dutasteriidi ja tamsulosiini koosmanustamine

Kliinilised uuringud, milles hinnati 5-alfa-reduktaasi inhibiitori dutasteriidi koosmanustamist alfa₁-adrenoretseptorite antagonisti tamsulosiiniga, näitasid lähteväärtuste olulist paranemist võrreldes kummagi ravimiga eraldi.

4-aastases mitmekeskuselises, rahvusvahelises, juhuslikustatud, topeltpimemeetodil paralleelsete rühmadega uuringus hinnati dutasteriidi annuses 0,5 mg ööpäevas (n = 1623), tamsulosiini annuses 0,4 mg ööpäevas (n = 1611) või dutasteriidi 0,5 mg koos tamsulosiiniga 0,4 mg (n = 1610) toimet meessoost patsientidel, kellel olid eesnäärme healoomulise suurenemise mõõdukad kuni rasked sümptomid ning kelle eesnäärme suurus oli ≥ 30 ml ja PSA väärtus vahemikus 1,5...10 ng/ml. Ligikaudu 53% uuritavatest olid varem saanud ravi 5-alfa-reduktaasi inhibiitori või alfa₁-adrenoretseptorite antagonistiga. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja kahe esimese raviaasta jooksul oli muutus rahvusvahelisel eesnäärme sümptomite skaalal (*International Prostate Symptom Score*; IPSS), mis on Ameerika Uroloogide Assotsiatsiooni sümptomite loendil (*American Urology Association Symptom Index*; AUA-SI) põhinev 8-punktiline skaala koos täiendava elukvaliteedi küsimusega.

Efektiivsuse teised tulemusnäitajad 2 aasta vältel olid maksimaalne uriinivool (Q_{max}) ja eesnäärme suurus (ruumala). Kombinatsioonraviga saavutati oluline erinevus IPSS'i osas alates 3. kuust võrreldes dutasteriidiga, ja alates 9. kuust võrreldes tamsulosiiniga. Q_{max} osas saavutati kombinatsioonraviga oluline erinevus alates 6. kuust võrreldes nii dutasteriidi kui tamsulosiiniga.

Dutasteriidi ja tamsulosiini kombinatsioonraviga paranevad sümptomid rohkem kui kummagi ravimiga eraldi. Pärast kahte raviaastat paranes kombineeritud ravi puhul sümptomite skaala kohandatud keskmine algtasemega võrreldes statistiliselt olulisel määral (-6,2 ühikut).

Uriinivoolu kiiruse kohandatud keskmine paranemine võrreldes algtasemega oli 2,4 ml/s kombinatsioonravi korral, 1,9 ml/s dutasteriidi ja 0,9 ml/s tamsulosiini puhul. Eesnäärme healoomulise suurenemise mõju indeksi (*BPH Impact Index*; BII) kohandatud keskmine paranemine võrreldes algtasemega oli -2,1 ühikut kombinatsioonravi korral, -1,7 ühikut dutasteriidi ja -1,5 ühikut tamsulosiini manustamisel.

Uriinivoolu kiiruse ja BII paranemised olid kombinatsioonravi puhul statistiliselt olulised võrreldes mõlema monoterapiaga.

Eesnäärme koguruumala ja üleminekutsooni ruumala vähenesid kaheaastase kombinatsioonraviga statistiliselt olulisel määral võrreldes tamsulosiini monoraviga.

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja 4-aastase ravi korral oli aeg esimese ägeda uriinipeetuse (*acute urine retention*; AUR) või eesnäärme healoomulise suurenemisega (BPH) seotud kirurgilise protseduurini. Pärast nelja raviaastat vähendas kombinatsioonravi statistiliselt oluliselt ägeda uriinipeetuse või eesnäärme healoomulise suurenemisega seotud kirurgiliste protseduuride riski (riski vähenemine 65,8%; $p < 0,001$; 95% CI 54,7; 74,1%) võrreldes tamsulosiini monoraviga. Ägeda uriinipeetuse või eesnäärme healoomulise suurenemisega seotud kirurgiliste protseduuride esinemissagedus 4. aastaks oli kombinatsioonravi korral 4,2% ja tamsulosiini monoraviga 11,9% ($p < 0,001$). Võrreldes dutasteriidi monoterapiaga vähendas kombinatsioonravi ägeda uriinipeetuse või eesnäärme healoomulise suurenemisega seotud kirurgiliste protseduuride riski 19,6% ($p = 0,18$; 95% CI 10,9; 41,7%). Ägeda uriinipeetuse või eesnäärme healoomulise suurenemisega seotud kirurgiliste protseduuride esinemissagedus 4. aastaks oli dutasteriidi kasutamisel 5,2%.

Efektiivsuse teised tulemusnäitajad pärast neli aastat kestnud ravi olid aeg kliinilise progresseerumiseni (mis koosnes järgmistest osadest: IPSS'i halvenemine ≥ 4 punkti võrra, eesnäärme healoomulise suurenemisega seotud ägeda uriinipeetuse juhud, kusepidamatus, kuseteede infektsioon (*urinary tract infection*; UTI) ja neerupuudulikkus), muutus rahvusvahelisel eesnäärme sümptomite skaalal (IPSS), maksimaalne uriinivool (Q_{max}) ja eesnäärme maht. IPSS on Ameerika Uroloogide Assotsiatsiooni sümptomite loendil (AUA-SI) põhinev 8-punktiline skaala koos täiendava elukvaliteedi küsimusega. 4 aastat kestnud ravi tulemused on toodud allpool:

Näitaja	Aeg	Kombinatsioon	Dutasteriid	Tamsulosiin
Ägeda uriinipeetuse või eesnäärme healoomulise suurenemisega (BPH) seotud kirurgiline protseduur (%)	Esinemissagedus 48. kuul	4,2	5,2	11,9 ^a
Kliiniline progresseerumine* (%)	48. kuu	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a
IPSS (ühikud)	Algtase	16,6	16,4	16,4
	48. kuu (muutus algtasemelt)	-6,3	-5,3 ^b	-3,8 ^a
Q_{max} (ml/sek)	Algtase	10,9	10,6	10,7
	48. kuu (muutus algtasemelt)	2,4	2,0	0,7 ^a
Eesnäärme maht (ml)	Algtase	54,7	54,6	55,8
	48. kuu (% muutus algtasemelt)	-27,3	-28,0	+4,6 ^a
Eesnäärme üleminekutsooni maht (ml) [#]	Algtase	27,7	30,3	30,5
	48. kuu (% muutus algtasemelt)	-17,9	-26,5	18,2 ^a

BPH mõju indeks (BII; ühikud)	Algtase	5,3	5,3	5,3
	48. kuu (muutus algtasemelt)	-2,2	-1,8 ^b	-1,2 ^a
IPSS küsimus 8 (BPH'ga seotud tervislik seisund; ühikud)	Algtase	3,6	3,6	3,6
	48. kuu (muutus algtasemelt)	-1,5	-1,3 ^b	-1,1 ^a

Algtasemed on keskmised väärtused ning muutused algtasemest on kohandatud keskmised muutused.

* Kliiniline progresseerumine defineeriti järgmiste näitajate koosinemisena: IPSS'i halvenemine ≥ 4 punkti võrra, eesnäärme healoomulise suurenemisega seotud ägeda uriinipeetuse juhud, uriinipidamatus, kuseteede infektsioon ja neerupuudulikkus.

Mõõdetud valitud uuringukeskustes (13% juhuslikustatud patsientidest).

^a Kombinatsioonraviga saavutatud olulisus ($p < 0,001$) vs. tamsulosiin 48. kuul.

^b Kombinatsioonraviga saavutatud olulisus ($p < 0,001$) vs. dutasteriid 48. kuul.

Toime seksuaalfunktsioonile

Dutasteriidi ja tamsulosiini fikseeritud annusega kombinatsiooni toimet seksuaalfunktsioonile hinnati topeltpimemetodil platseebokontrolliga uuringus eesnäärme healoomulise suurenemisega seksuaalselt aktiivsetel meestel ($n = 243$ dutasteriidi ja tamsulosiini kombinatsioon, $n = 246$ platseebo).

Kombinatsioonravi rühmas täheldati 12. kuul meeste seksuaalrõõsu küsimustiku (*Men's Sexual Health Questionnaire*; MSHQ) punktisumma statistiliselt oluliselt ($p < 0,001$) suuremat vähenemist (halvenemist). See oli enamjaolt seotud pigem ejakulatsiooni ja üldise rahulolu valdkonna kui erektsiooni valdkonna halvenemisega. Need toimed ei mõjutanud uuringus osalejate suhtumist kombinatsioonravisse, 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 lahenesid ravijärgse 6 kuu jooksul.

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

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

Dutasteriid

Toime dihidrotestosteroonile/testosteroonile

Dutasteriidi ööpäevaste annuste mõju dihidrotestosteroonile (DHT) vähenemisele on annusest sõltuv ja täheldatav 1...2 nädalaga (vähenemine vastavalt 85% ja 90%).

Eesnäärme healoomulise suurenemisega patsientidel, keda raviti dutasteriidiga 0,5 mg/ööpäev, oli 1. aastal mediaanne seerumi DHT vähenemine 94% ja 2. aastal 93% ning mediaanne testosterooni suurenemine seerumis 19% mõlemal aastal.

Toime eesnäärme mahule

Eesnäärme mahu oluline ($p < 0,001$) vähenemine on tuvastatud varakult, üks kuu pärast ravi alustamisest, ning vähenemine jätkus 24 kuu jooksul. Dutasteriid põhjustas eesnäärme mahu keskmise vähenemise 23,6% (algtasemelt 54,9 ml tasemele 42,1 ml) 12. kuul võrreldes keskmise vähenemisega 0,5% platseeborühmas (algtasemelt 54,0 ml tasemele 53,7 ml). Oluline ($p < 0,001$) vähenemine ilmnis varakult, üks kuu pärast ravi alustamist, ka eesnäärme üleminekutsooni mahus ja see jätkus 24 kuu jooksul. Üleminekutsooni mahu keskmine vähenemine oli 12. kuul dutasteriidi rühmas 17,8% (algtasemelt 26,8 ml tasemele 21,4 ml) võrreldes mahu keskmise suurenemisega 7,9% (algtasemelt 26,8 ml tasemele 27,5 ml) platseeborühmas. Eesnäärme mahu vähenemine, mida täheldati topeltpimemetodil ravi esimese 2 aasta jooksul, püsis avatud jätku-uuringus veel 2 aastat. Eesnäärme suuruse vähenemine viib sümptomite paranemisele ning vähendab ägeda uriinipeetuse ja eesnäärme healoomulise suurenemisega seotud kirurgilise protseduuri riski.

Dutasteriidi kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kolmes esmase efektiivsuse 2-aastases mitmekeskuselises rahvusvahelises topeltpimemeetodil platseebokontrolliga uuringus hinnati dutasteriidi 0,5 mg ööpäevas või platseebo toimet eesnäärme healoomulise suurenemise mõõdukate kuni raskete sümptomitega 4325 meespatsiendil, kelle eesnäärme suurus oli ≥ 30 ml ja PSA väärtus vahemikus 1,5...10 ng/ml. Uuringutele järgnesid avatud jätku-uuringud kuni 4 aastat, kus kõik uuringus jätkanud patsiendid jätkasid ravi dutasteriidiga samas annuses, 0,5 mg ööpäevas. 4 aasta vältel osales uuringus 37% esialgselt platseebot manustama juhuslikustatud ja 40% dutasteriidi manustama juhuslikustatud patsientidest. Enamik (71%) avatud jätku-uuringutes osalenud 2340 patsiendist sai ravi kahe lisa-aasta jooksul.

Kõige tähtsamad kliinilise efektiivsuse näitajad olid Ameerika Uroloogide Assotsiatsiooni sümptomite loend (AUA-SI), maksimaalne uriinivool (Q_{max}) ning ägeda uriinipeetuse ja eesnäärme healoomulise suurenemisega seotud kirurgilise protseduuri esinemissagedus.

AUA-SI on seitsmest punktist koosnev küsimustik eesnäärme healoomulise suurenemise sümptomite kohta, kus maksimaalne punktisumma on 35. Enne ravi alustamist oli algtaase keskmine punktisumma 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 dutasteriidi rühmas olid näitajad vastavalt 3,2; 3,8 ja 4,5 punkti. Rühmadevaheline erinevus oli statistiliselt oluline. Esimese kahe aasta topeltpimemeetodil ravi jooksul täheldatud AUA-SI paranemine püsis kahe lisa-aasta jooksul avatud jätku-uuringutes.

Q_{max} (maksimaalne uriinivool)

Uuringute keskmine Q_{max} algtaase oli ligikaudu 10 ml/sek (Q_{max} normväärtus on 15 ml/sek). Pärast üks ja kaks aastat kestnud ravi oli uriinivool platseeborühmas paranenud vastavalt 0,8 ml/sek ja 0,9 ml/sek ning dutasteriidi rühmas vastavalt 1,7 ml/sek ja 2,0 ml/sek. Rühmadevaheline erinevus oli statistiliselt oluline 1. kuust kuni 24. ravikuuni. Esimese kahe aasta topeltpimemeetodil ravi jooksul täheldatud maksimaalse uriinivoolu paranemine püsis kahe lisa-aasta jooksul avatud jätku-uuringutes.

Äge uriinipeetus ja kirurgiline sekkumine

Pärast kaks aastat kestnud ravi oli ägeda uriinipeetuse esinemissagedus platseeborühmas 4,2% versus dutasteriidi rühmas 1,8% (riski vähenemine 57%). See erinevus on statistiliselt oluline ja tähendab, et ägeda uriinipeetuse ühe juhu ärahoidmiseks peab ravima 42 patsienti (95% CI 30; 73) kaks aastat. Eesnäärme healoomulise suurenemisega seotud kirurgiliste sekkumiste sagedus oli kahe aasta möödudes 4,1% platseeborühmas ja 2,2% dutasteriidi rühmas (riski vähenemine 48%). See erinevus on statistiliselt oluline ja tähendab, et ühe kirurgilise sekkumise ärahoidmiseks peab ravima 51 patsienti (95% CI 33; 109) 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 juuksekaoga isikutel (meeste androgeenne alopeetsia).

Kilpnäärme talitus

Kilpnäärme talitlust hinnati üheaastases uuringus tervetel meestel. Vaba türoksiini tase püsis ravi ajal dutasteriidiga stabiilne, kuid aasta kestnud ravi lõpuks oli türeotropiini (TSH) tase platseeboga võrreldes vähesel määral suurenenud (0,4 μ RÜ/ml võrra). Ehkki TSH tase oli varieeruv, jäid keskmised TSH väärtused (1,4...1,9 μ RÜ/ml) normivahemiku piiridesse (0,5...5/6 μ RÜ/ml), vaba türoksiini tase oli stabiilne normivahemiku piirides ning sarnane nii platseebo kasutamisel kui dutasteriidiga ravi puhul, seega ei loetud TSH muutusi kliiniliselt olulisteks. Üheski kliinilises uuringus ei saadud tõendeid dutasteriidi ebasoodsa toime kohta kilpnäärme talitlusele.

Rinnanäärme kasvaja

2 aastat kestnud kliinilistes uuringutes, mille käigus kasutati dutasteriidi 3374 patsiendiaasta vältel, ning ravimi registreerimise ajal 2 aastases avatud jätku-uuringus teatati kahest meeste rinnavähi juhust dutasteriidiga ravitud patsientidel ja ühest juhust platseebot kasutanud patsiendil. 4 aastat kestnud CombAT ja REDUCE kliinilistes uuringutes, mis tagab dutasteriidi 17 489 patsiendiaasta süsteemse

saadavuse ja dutasteriidi ning tamsulosiini kombinatsiooni 5027 patsiendiaasta süsteemse saadavuse andmed, ei täheldatud ühtegi rinnanäärmevähi juhtu üheski ravirühmas.

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-alfa-reduktaasi inhibiitorite kasutamisel (vt lõik 4.4). Esimesest uuringust saadud tulemused ei tuvastanud positiivset seost meeste rinnavähiga (suhteline risk ≥ 1 kasutusaasta puhul enne rinnavähi diagnoosi võrreldes < 1 kasutusaastaga: 0,70; 95% CI 0,34; 1,45). Teises uuringus oli rinnavähi ja 5-alfa-reduktaasi inhibiitorite kasutamise vahelise seose hinnanguline šansisuhe võrreldes mittekasutamisega 1,08; 95% CI 0,62; 1,87.

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

Toime meeste fertiilsusele

Dutasteriidi 0,5 mg ööpäevase annuse toimet seemnevedeliku omadustele hinnati tervetel vabatahtlikel vanuses 18...52 aastat (n = 27 dutasteriid, n = 23 platseebo) 52 ravinädala jooksul ning 24-nädalasel ravijärgsel jälgimisperioodil. Dutasteriidi rühmas oli 52. nädalal sperma hulk, seemnevedeliku kogus ja sperma liikuvus vähenenud keskmiselt 23%, 26% ja 18% algtasemega võrreldes, kohandatuna platseeborühma algtaseme muutuste suhtes. Ravim ei avaldanud mõju sperma kontsentratsioonile ja morfoloogiale. Pärast 24-nädalast jälgimisperioodi püsis dutasteriidi rühmas sperma hulk keskmiselt 23% madalam algtasemest. Kuigi kõigi näitajate keskmised väärtused püsisid kogu uuringu jooksul normi piirides ega vastanud kliiniliselt olulise muutuse eelnevalt kindlaksmääratud kriteeriumidele (30%), vähenes kahel isikul dutasteriidi rühmas sperma hulk 52 nädalaga rohkem kui 90%, võrreldes algtasemega, mis osaliselt taastus jälgimisperioodi 24. nädalaks. Meeste viljakuse vähenemise võimalust ei saa välistada.

Südamepuudulikkus

4-aastases eesnäärme healoomulise suurenemise dutasteriidi ja tamsulosiini kombinatsioonravi uuringus (CombAT), kuhu oli kaasatud 4844 meest, oli südamepuudulikkuse liitnäitaja esinemissagedus kombinatsioonravi rühmas kõrgem (14/1610; 0,9%) 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...75 aastat, kellel eelnev biopsia eesnäärmevähile oli negatiivne ja algtaseme PSA oli 50...60-aastastel meestel vahemikus 2,5...10,0 ng/ml või üle 60-aastastel meestel 3 ng/ml...10 ng/ml, oli südamepuudulikkuse liitnäitaja esinemissagedus suurem uuritavatel, keda raviti dutasteriidiga 0,5 mg üks kord ööpäevas (30/4105; 0,7%) võrreldes uuritavatega, kellele manustati platseebot (16/4126; 0,4%). Uuringu tagasivaatav analüüs näitas südamepuudulikkuse liitnäitaja suuremat esinemissagedust uuritavatel, kes said samaaegset ravi dutasteriidi ja alfaadrenoretseptorite antagonistiga (12/1152; 1,0%), võrreldes uuritavatega, kellele manustati dutasteriidi ilma alfaadrenoretseptorite antagonistita (18/2953; 0,6%), platseebot ja alfaadrenoretseptorite antagonistiga (1/1399; $< 0,1\%$) või platseebot ilma alfaadrenoretseptorite antagonistita (15/2727; 0,6%).

Metaanalüüsi põhjal, mis hõlmas 12 juhuslikustatud, platseebo või võrdlusravimiga kontrollitud kliinilist uuringut (n = 18802) ja hindas dutasteriidiga seotud südame-veresoonkonna kõrvaltoimete tekkeriski (võrreldes kontrollrühmadega), ei leitud südamepuudulikkuse (suhteline risk e RR 1,05; 95% CI 0,71; 1,57), ägeda müokardiinfarkti (RR 1,00; 95% CI 0,77; 1,30) või insuldi (RR 1,20; 95% CI 0,88; 1,64) riski järjekindlat statistiliselt olulist suurenemist.

Eesnäärmevähk ja kõrge pahaloomulisuse astmega kasvajakad

4-aastases platseebokontrolliga dutasteriidi uuringus (REDUCE uuring), kuhu oli kaasatud 8231 meest vanuses 50...75 aastat, kellel eelnev biopsia eesnäärmevähile oli negatiivne ja algtaseme PSA oli 50...60-aastastel meestel vahemikus 2,5...10,0 ng/ml või üle 60-aastastel meestel 3 ng/ml...10 ng/ml, oli võimalik analüüsida 6706 isiku eesnäärme nõelbiopsia (esmaselt kohustuslik protokoll kohaselt) andmeid, et määrata Gleasoni skoori. Uuringus diagnoositi eesnäärmevähk 1517 isikul. Enamik

biopsiaga kindlaks tehtud eesnäärmevähi juhtudest mõlemas ravirühmas diagnoositi kui madala pahaloolumisuse astme vähid (Gleasoni skoor 5...6; 70%).

Gleasoni skooriga 8...10 eesnäärmevähi esinemissagedus oli dutasteriidi rühmas suurem ($n = 29$; 0,9%) kui platseeborühmas ($n = 19$; 0,6%; $p = 0,15$). Uuringu 1. ja 2. aastal oli Gleasoni skooriga 8...10 vähkide arv dutasteriidi rühmas ($n = 17$; 0,5%) ja platseeborühmas ($n = 18$; 0,5%) sarnane. 3. ja 4. aastal diagnoositi Gleasoni skooriga 8...10 vähke dutasteriidi rühmas rohkem ($n = 12$; 0,5%) kui platseeborühmas ($n = 1$; < 0,1%; $p = 0,0035$). Puuduvad andmed dutasteriidi toime kohta eesnäärmevähi riskiga meestel enam kui 4-aastase ravi korral. Dutasteriidi rühmas oli Gleasoni skooriga 8...10 vähi diagnoosiga isikute protsent uuringu ajaperioodidel sarnane (1... 2. aasta ja 3...4. aasta; 0,5% igal ajaperioodil), sellal kui platseeborühmas oli Gleasoni skooriga 8...10 vähi diagnoosiga isikute protsent 3...4. aastal madalam kui 1...2. aastal (vastavalt < 0,1% versus 0,5%; vt lõik 4.4). Gleasoni skooriga 7...10 vähkide esinemissageduse osas grupiti erinevusi ei olnud ($p = 0,81$).

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

4-aastases eesnäärme healoomulise suurenemise uuringus (CombAT), kus protokoll ei kohustanud biopsiat tegema ning kõik eesnäärmevähi diagnoosid tuginesid põhjusega tehtud biopsiale, oli Gleasoni skooriga 8...10 vähi määr dutasteriidiga 0,5% ($n = 8$), tamsulosiiniga 0,7% ($n = 11$) ja kombinatsioonravi korral 0,3% ($n = 5$). Neli erinevat epidemioloogilist populatsioonipõhist uuringut (millest kahe kogupopulatsioon oli 17 4895, ühe populatsioon 13 892 ja ühe populatsioon 38 058) näitasid, et 5-alfa-reduktaasi inhibiitorite kasutamine ei ole seotud kõrge pahaloolumisuse astmega eesnäärmevähi tekke ega ka eesnäärmevähiga või üldise suremusega.

Dutasteriidi ja kõrge pahaloolumisuse astmega eesnäärmevähi vaheline seos ei ole selge.

Tamsulosiin

Tamsulosiini kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tamsulosiin suurendab uriinivoolu maksimaalset kiirust, leevendab obstruktsiooni, lõõgastades eesnäärme ja kusiti silelihaseid, ja parandab sellega urineerimisega seotud sümptomeid. See parandab ka uriini kogumisega seotud sümptomeid, mille tekkimisel on oluline roll põie ebastabiilsusel. Need toimed uriini kogumise ja urineerimisega seotud sümptomitele püsivad pikaajalise ravi käigus. Vajadus kirurgilise ravi või kateteriseerimise järele lükkub oluliselt edasi.

Alfa₁-adrenoretseptorite antagonistid võivad langetada vererõhku, vähendades perifeerset vastupanu. Tamsulosiini uuringutes ei täheldatud kliiniliselt olulist vererõhu langust.

Lapsed

Neuropaatilise kusepõiega lastel viidi läbi topeltpimemetodil juhuslikustatud, platseebokontrolliga uuring erinevate annustega. Kokku juhuslikustati 161 last (vanuses 2...16 aastat), keda raviti ühega tamsulosiini kolmest annusest (väike: 0,001...0,002 mg/kg; keskmine: 0,002...0,004 mg/kg; suur: 0,004...0,008 mg/kg) või platseeboga. Esmaseks tulemusnäitajaks oli patsientide arv, kelle detruusorlihase lekkerõhk (*leak point pressure*, LPP) vähenes kuni < 40 cm H₂O samal päeval tehtud kahe hindamise põhjal. Teised tulemusnäitajad olid: detruusorlihase lekkerõhu tegelik ja protsentuaalne vähenemine võrreldes algtasemega, hüdronefroosi ja hüdroureeteri paranemine või stabiliseerumine ning kateteriseerimisel saadud uriinimahtude muutus ning kateteriseerimisaegsete urineerimiskordade arv vastavalt kateteriseerimispäevikusse märgitule. Platseeborühma ja tamsulosiini kolme annuserühma vahel ei leitud statistiliselt olulisi erinevusi esmase ega teiseste tulemusnäitajate osas. Ühegi annusega ei täheldatud ravivastuse sõltuvust annusest.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Dutamsin'i ning dutasteriidi ja tamsulosiini kapslite samaaegse eraldi manustamise bioekvivalentsust on tõendatud kolmes eraldiseisvas uuringus tervete vabatahtlikega.

Ühekordsete annuste bioekvivalentsuse võrdlev uuring teostati nii tühja kui täis kõhuga. Täis kõhuga täheldati Dutamsin[®]is sisalduva tamsulosiini maksimaalse kontsentratsiooni vereplasmas (C_{max}) < 50% vähenemist võrreldes tühja kõhuga. Toidul oli vähene (< 10%) mõju tamsulosiini biosaadavusele (AUC).

Korduvannuste bioekvivalentsuse võrdlev uuring näitas, et Dutamsin imendub püsitasakaalu tingimustes täis kõhuga tervetel isikutel referentsravimitega võrdsel määral ja ulatuses.

Imendumine

Dutasteriid

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

Tamsulosiin

Tamsulosiin imendub soolestikust ja selle biosaadavus on peaaegu täielik. Äsjane toidukord vähendab tamsulosiini imendumist. Imendumise ühtlustamiseks peab patsient Dutamsin[®]i manustama alati pärast sama toidukorda. Tamsulosiini süsteemne saadavus plasmas on vastavuses annusega. Maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saabub ligikaudu 6 tundi pärast tamsulosiini ühekordse annuse manustamist toidukorra järel ning püsikontsentratsiooni faasis, mis saavutatakse korduva manustamise viiendaks päevaks, on püsiseisundi keskmine C_{max} ligikaudu kahe kolmandiku võrra kõrgem kui pärast ühekordse annuse manustamist. Ehkki seda täheldati eakatel, on sama leitud oodata ka noorematel patsientidel.

Kontsentratsioon vereplasmas varieerub patsienditi suures ulatuses nii ühekordse kui korduva manustamise järgselt.

Jaotumine

Dutasteriid

Dutasteriidil on suur jaotusruumala (300...500 l) ja suur seonduvus vereplasma valkudega (>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

Inimestel seondub tamsulosiin enam kui 99% ulatuses vereplasma valkudega. 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 suukaudsel manustamisel 0,5 mg ööpäevas 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 (igaüks alla 5%). Inimese uriinis leidub dutasteriidist muutumatul kujul vaid jääke (vähem kui 0,1% annusest).

Tamsulosiin

Tamsulosiin metaboliseerub esmasel maksapassaažil vähesel määral ja aeglaselt. Suurem osa tamsulosiinist on vereplasmas muutumatul kujul toimeainena. Ravim metaboliseeritakse maksas. Uuringutes rottidega leiti, et tamsulosiin tekitab ainult vähesel määral maksa mikrosomaalsete

ensüümide induktsiooni. *In vitro* tulemused näitavad, et tamsulosiini metabolismis osalevad CYP3A4 ja CYP2D6 ning vähemal määral ka mõned teised CYP isoensüümid. Ravimit metaboliseerivate ensüümide CYP3A4 ja CYP2D6 pärssimine võib suurendada tamsulosiinvesinikkloriidi süsteemset saadavust (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Ükski metaboliit ei ole toimeainest aktiivsem.

Eritumine

Dutasteriid

Dutasteriidi suukaudsel manustamisel 0,5 mg ööpäevas kuni püsikontsentratsiooni saavutamiseni eritub 1,0%...15,4% (keskmiselt 5,4%) manustatud annusest muutumatu kujul roojaga. Ülejäänud eritub roojaga 4 põhimetaboliidina, mille osakaal on 39%, 21%, 7% ja 7%, ning 6 vähemtähtsa metaboliidina (igaüks alla 5%). Inimese uriinis leidub dutasteriidist muutumatu kujul vaid jääke (alla 0,1% annusest).

Dutasteriidi eritumine 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 (< 3 ng/ml) eritub dutasteriid kiiresti nii kontsentratsioonist sõltuva kui kontsentratsioonist sõltumatu eliminatsioonitee kaudu. 5 mg või väiksemate ühekordsete annuste puhul täheldati kiiret kliirensit ja lühikest poolväärtusaega vahemikus 3...9 päeva.

Terapeutiliste kontsentratsioonide puhul pärast korduvat manustamist 0,5 mg/ööpäev on domineeriv aeglasem lineaarne eliminatsioonitee ning poolväärtusaeg on ligikaudu 3...5 nädalat.

Tamsulosiin

Tamsulosiin ja selle metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga, ligikaudu 9% manustatud annusest eritub muutumatu toimeainena.

0,4 mg tamsulosiini ühekordsel manustamisel on eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast toidukorda ja püsikontsentratsiooni korral vastavalt ligikaudu 10 tundi ja 13 tundi.

Eakad

Dutasteriid

Dutasteriidi farmakokineetikat hinnati 36 tervel meessoost isikul vanusevahemikus 24...87 aastat pärast 5 mg dutasteriidi ühekordset manustamist. Vanuse olulist mõju dutasteriidi süsteemsele saadavusele ei leitud, kuid meestel vanuses kuni 50 aastat ravimi oli poolväärtusaeg lühem. Poolväärtusaeg ei olnud statistiliselt erinev, kui võrreldi 50...69-aastaste rühma üle 70-aastaste rühmaga.

Neerukahjustus

Dutasteriid

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

Maksakahjustus

Dutasteriid

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Järgnev teave on saadud mõlema toimeaine kohta eraldi.

Dutasteriid

Üldise toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud mingit riski inimesele.

Reproduktsoonitoksilisuse katsed isaste rottidega on näidanud eesnäärme ja seemnepõiekeste kaalu vähenemist, vähenenud sekretsiooni lisasugunäärmetest ja viljakusnäitajate vähenemist (tingituna dutasteriidi farmakoloogilisest toimest). Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada.

Nagu ka teiste 5-alfa-reduktaasi inhibiitorite puhul, on pärast dutasteriidi manustamist gestatsiooni ajal täheldatud isasloodete feminisatsiooni rottidel ja küülikutel. Dutasteriidi on leitud emaste rottide verest pärast paaritumist dutasteriidiga ravitud isastega. Kui dutasteriidi manustati gestatsiooni ajal primaatidele, ei täheldatud meessoost loodete feminisatsiooni kontsentratsioonide korral veres, mis tunduvalt ületasid tõenäolist kontsentratsiooni inimese spermas. Ei ole tõenäoline, et dutasteriidi ülekandumisel spermaga oleks kahjulik mõju meessoost lootele.

Kirjanduses on teatatud Leydigi rakkude adenoomide sagenemisest rottidel, kellele manustati dutasteriidi.

Tamsulosiin

Toksilisust nii ühekordse kui ka korduvate annuste manustamise korral on uuritud hiirtel, rottidel ja koertel. Lisaks on uuritud rottidel reproduktiivsusega seotud toksilisust, hiirtel ja rottidel kartsinogeensust ning *in vivo* ja *in vitro* genotoksilisust.

Tamsulosiini suurte annuste üldine toksilisuse profiil vastab alfa₁-adrenoretseptorite antagonistide teadaolevatele farmakoloogilistele toimetele.

Koortel sedastati väga suurte annuste manustamisel muutusi elektrokardiogrammis. Seda ravivastust ei hinnatud kliiniliselt oluliseks. Tamsulosiin ei ole näidanud olulisi genotoksilisi omadusi.

Emastel hiirtel ja rottidel on täheldatud tamsulosiini kasutamisel rinnanäärmete proliferatiivsete muutuste sagenemisest. Neid muutusi, mida vahendab tõenäoliselt hüperprolaktineemia ja ilmnevad ainult suurte annuste korral, peetakse ebaolulisteks.

Keskkonnariski hindamine

Toimeaine dutasteriid on ohtlik veekeskkonnale, eriti kaladele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kõvakapsli kest:

must raudoksiid (E172),
punane raudoksiid (E172),
titaandioksiid (E171),
kollane raudoksiid (E172),
želatiin.

Dutasteriidi pehmekapsel:

Kapsli sisu:

glütseroolmonokaprülaad,
butüülhüdrosütolueen (E321).

Kapsli kest:

želatiin,
glütserool,
titaandioksiid (E171).

Tamsulosiini pelletid:

metakrüülhappe etiülakrülaatkopolümeer 1:1 dispersioon 30% (sisaldab naatriumlaurüülsulfaati, polüsorbaat 80),
mikrokristalliline tselluloos,
dibutüülsebakaat,
polüsorbaat 80,
veevaba kolloidne räni,
kaltsiumstearaat.

Must tint:

šellak,
must raudoksiid (E172),
propüleenglükool,
kontsentreeritud ammoniaagilahus,
kaaliumhüdrosiid.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

24 kuud.

Ravim tuleb ära kasutada 90 päeva jooksul pärast vahetu pakendi esmast avamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

HDPE-pudel polüpropüleenist korgiga, sisaldab ränigeeli niiskuse sidumiseks.

35 ml pudel 7 kõvakapsliga.
100 ml pudel 30 kõvakapsliga.
250 ml pudel 90 kõvakapsliga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Dutasteriid imendub läbi naha, seetõttu tuleb vältida kontakti lekkivate kapslitega. Lekkivate kapslitega kokkupuutele tuleb kontaktpind kohe pesta seebi ja veega (vt lõik 4.4).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. See ravim võib põhjustada ohtu veekeskkonnale (vt lõik 5.3).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
A-8502 Lannach
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBER

972418

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02.10.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2020