

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dutasteride/Tamsulosin Sandoz 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 omav(ad) abiaine(d):

Iga kõvakapsel sisaldab letsitiini jääke (võib sisaldada sojaõli).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Piklikud kõvad želatiinkapslid (nr 0) mõõtmetega ligikaudu 21,4 x 7,4 mm, kapslikeha on pruun ja kapslikaas oranž, millel on musta värvi märgistus „C001“.

Iga kõvakapsel sisaldab ühte dutasteriidi piklikku pehmet želatiinkapslit (ligikaudu 16,5 x 6,5 mm), mis on helekollast värvi, täidetud läbipaistva vedeliku ja valgete või valkjate toimeainet modifitseeritult vabastavate tamsulosiini pelletitega.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

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

Teavet ravimi efektiivsuse ja kliinilistes uuringutes hinnatud patsiendirühmade kohta vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine täiskasvanutele (sh eakad)

Dutasteride/Tamsulosin Sandoz'e soovitatav annus on üks kapsel (0,5 mg/0,4 mg) üks kord ööpäevas. Dutasteride/Tamsulosin Sandoz't võib kasutada dutasteriidi ja tamsulosiinvesinikkloriidi samaaegse ravi asendamiseks, et ravi lihtsustada.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju dutasteriidi farmakokineetikale ei ole uuritud. Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja Dutasteride/Tamsulosin Sandoz'e ega monoterapiate annust korrigeerida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju dutasteriidi farmakokineetikale ei ole uuritud, mistõttu peab olema ettevaatlik kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide ravimisel (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel ei ole tamsulosiini monoterapia korral annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustusega patsientidel on Dutasteride/Tamsulosin Sandoz'e või vastavate monoterapiate kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Lapsed

Puuduvad asjakohased andmed dutasteriidi ja tamsulosiini kasutamise kohta lastel.

Alla 18-aastastel lastel ei ole dutasteriidi ja tamsulosiini ohutuse ning toime kohta piisavalt andmeid. Hetkel teadaolevad andmed vt lõik 5.1.

Manustamisviis

Suukaudne.

Patsientidele tuleb soovitada võtta kapslid suukaudselt iga päev ligikaudu 30 minutit pärast üht ja sama toidukorda. Kapslid tuleb neelata tervelt ning neid ei tohi närida ega avada, kuna see mõjutab tamsulosiini modifitseeritud vabanemist. Kõvakapslis sisalduva dutasteriidi pehmekapsli sisuga kokkupuude võib põhjustada suu ja neelu limaskesta ärritust.

4.3 Vastunäidustused

Dutasteride/Tamsulosin Sandoz on vastunäidustatud järgmistel juhtudel:

- naistel, lastel ja noorukitel (vt lõik 4.6);
- patsientidel, kellel on ülitundlikkus dutasteriidi, teiste 5-alfa-reduktaasi inhibiitorite, tamsulosiini (k.a tamsulosiini põhjustatud angioödeem), soja, maapähklite või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- patsiendid, kellel on esinenud ortostaatilist hüpotensiooni;
- raske maksakahjustusega patsiendid.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kombineeritud ravi võib määrata pärast hoolikat riski ja kasu suhte hindamist, kuna kõrvaltoimete (sh südamepuudulikkus) risk võib suureneva, 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 dutasteriidi/tamsulosiini kasutavaid mehi regulaarselt hinnata eesnäärmevähi suhtes (vt lõik 5.1).

Prostata-spetsiifiline antigeen (PSA)

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

Sarnaselt soovitustega dutasteriidi monoteeraapia puhul, tuleb dutasteriidi/tamsulosiini saavatel patsientidel uus PSA algtase määrata 6 kuud pärast ravi alustamist. Sellele järgnevalt on soovitatav regulaarsete ajavahemike järel määrata PSA taset. Sarnaselt dutasteriidi monoteeraapiaga võib PSA sisalduse ükskõik milline kinnitatud suurenemine väikseimalt PSA tasemelt dutasteriidi/tamsulosiini ravi ajal näidata eesnäärmevähi (eriti kõrgema astme vähi) olemasolu või viidata sellele, et patsient ei järgi talle määratud dutasteriidi/tamsulosiini raviskeemi. Seda tuleb hoolikalt uurida isegi juhul, kui need näitajad püsivad vahemikes, mida peetakse normaalseks meeste puhul, kes ei võta 5-alfa-reduktaasi inhibiitoreid (vt lõik 5.1). PSA väärtuse tõlgendamisel dutasteriidi/tamsulosiini võtvate patsientide puhul tuleb võrdluseks vaadata varem määratud PSA väärtusi.

Ravi dutasteriidi/tamsulosiiniga ei mõjuta PSA määramise kasutamist eesnäärmevähi diagnoosimisel juhul, kui uus algtase on kindlaks tehtud.

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

Nagu on soovitatav dutasteriidi ja tamsulosiini monoteeraapiate korral, tuleb enne dutasteriid/tamsulosiin-ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal teha patsientidele digitaalne rektaalne uuring ning samuti teised eesnäärmevähi uuringud.

Südamepuudulikkus

Kahes 4-aastasest kliinilises uuringus oli südamepuudulikkuse juhtude esinemissagedus (teatatud juhtumite liittermin, peamiselt südamepuudulikkus ja südame paispuudulikkus) suurem nende isikute seas, kes võtsid kombineeritud dutasteriidi ja alfablokaatorit (peamiselt tamsulosiini), kui nende isikute seas, kes kombinatsioonravi ei saanud. Kuid nendes uuringutes oli südamepuudulikkuse esinemissagedus kõikides aktiivse ravi rühmades madalam kui platseeborühmas ning teised dutasteriidi või alfablokaatorite kohta saadud andmed ei toeta järeldust suurenenud kardiovaskulaarse riski kohta (vt lõik 5.1).

Hüpotensioon

Sarnaselt teiste alfablokaatoritega võib tamsulosiinravi ajal tekkida vererõhu langus, mille tagajärjel võib harva tekkida minestus. Dutasteriid/tamsulosiin-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.

Operatsiooniaegne lõdva iirise sündroom

Mõnedel tamsulosiini kasutavatel 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 operatsiooniaegseid ja –järgseid riske.

Tamsulosiinravi lõpetamine 1...2 nädalat enne katarakti operatsiooni on soovitatav, kuid saadav kasu ja ravi katkestamise kestus ei ole veel kindlaks tehtud. IFIS on tekkinud ka patsientidel, kes katkestasid ravi tamsulosiiniga pikemaks ajaks enne operatsiooni.

Seetõttu ei soovitata tamsulosiinravi alustada patsientidel, kellele on plaanis teha katarakti operatsioon. Preoperatiivse hindamise käigus peavad operatsiooni läbiviijad kindlaks tegema, kas opereeritav patsient saab või on saanud ravi tamsulosiiniga, et tagada sobivate meetmete rakendamine IFIS ohjamiseks operatsiooni ajal.

Rinnanäärme kasvaja

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

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 kohe pesema vee ja seebiga.

CYP3A4 ja CYP2D6 inhibiitorid

CYP2D6 fenotüübiga, aeglase metaboliseerimisvõimega patsientidele ei tohi tamsulosiini manustada koos CYP3A4 tugevate inhibiitoritega. Tamsulosiinvesinikkloriidi kasutamisel koos CYP3A4 tugevate ja mõõdukate inhibiitoritega tuleb olla ettevaatlik.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

Dutasteriidi kasutamist ei ole uuritud maksahaigusega patsientidel. Ettevaatlik peab olema Dutasteride/Tamsulosin Sandoz'e manustamisel kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Kasutamine koos CYP3A4 ja/või P-glükoproteiini inhibiitoritega:

Dutasteriid eritub peamiselt metabolismi teel. *In vitro* uuringud näitavad, et seda metabolismi katalüüsivad CYP3A4 ja CYP3A5. CYP3A4 tugevate 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 (CYP3A4 mõõdukad inhibiitorid ja P-glükoproteiini inhibiitorid), kui teistel patsientidel.

Dutasteriidi pikaajaline kooskasutamine ravimitega, mis on ensüümi CYP3A4 tugevad inhibiitorid (nt ritonaviiir, indinaviir, nefasodoon, itrakonasool, suukaudne ketokonasool), võib viia dutasteriidi kontsentratsiooni suurenemiseni seerumis. 5-alfa-reduktaasi 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

Koostoimeid ei ole täheldatud tamsulosiinvesinikkloriidi manustamisel koos atenolooli, enalapriili või teofülliiniga. Tsimetidiini samaaegsel manustamisel tamsulosiini plasmakontsentratsioon tõuseb, furosemiidi kasutamisel langeb, kuid et see jääb normivahemiku piiridesse, ei ole annustamist vaja muuta.

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

Diklofenak ja varfariin võivad siiski suurendada tamsulosiini eliminatsioonikiirust.

Tamsulosiini ja CYP3A4 tugevate inhibiitorite samaaegsel manustamisel võib tamsulosiinvesinikkloriidi toime tugevneda. Tamsulosiinvesinikkloriidi ja ketokonasooli (teadaolevalt CYP3A4 tugev inhibiitor) koosmanustamisel tõusis tamsulosiinvesinikkloriidi C_{\max} 2,2 ja AUC 2,8 korda.

CYP2D6 fenotüübiga, aeglase metaboliseerimisvõimega patsientidele ei tohi tamsulosiini manustada koos CYP3A4 tugevate inhibiitoritega.

Tamsulosiinvesinikkloriidi kasutamisel koos CYP3A4 tugevate ja mõõdukate inhibiitoritega tuleb olla ettevaatlik.

Tamsulosiinvesinikkloriidi ja paroksetiini (CYP2D6 tugev inhibiitor) koosmanustamisel tõusis tamsulosiinvesinikkloriidi C_{\max} 1,3 ja AUC 1,6 korda, kuid seda tõusu ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Samaaegsel manustamisel koos teiste alfa-1-adrenoblokaatoritega võib tekkida hüpotensiivne toime. Tervetel Hiina meestel läbi viidud väikeses uuringus (n=24) ei täheldatud tamsulosiini (0,2 mg ööpäevas) mõju dutasteriidi farmakokineetikale. Tamsulosiini olemasolu või puudumine ei mõjutanud dutasteriidi AUC ja C_{\max} -i.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Dutasteride/Tamsulosin Sandoz on naistele vastunäidustatud. Puuduvad uuringud Dutasteride/Tamsulosin Sandoz'e toime kohta rasedusele, imetamisele ja fertiilsusele. Järgnevad andmed on saadud mõlema toimeaine eraldi kasutamisel (vt lõik 5.3).

Rasedus

Nagu ka teised 5-alfa-reduktaasi inhibiitorid, inhibeerib 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 dutasteriidi 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).

Ent nagu kõigi 5-alfa-reduktaasi inhibiitorite puhul, soovitatakse patsiendi rasedal või võimaliku rasedusega partneril hoiduda kokkupuutest spermaga, kasutades kondoomi.

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

Dutasteriidravi ei tohiks autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet mõjutada. Kuid patsiente tuleb informeerida sellest, et tamsulosiini võtmise ajal võivad tekkida ortostaatilise hüpotensiooniga seotud sümptomid, nagu pearinglus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Dutasteriid monoteerapiana

Esimesel raviaastal tekkisid kõrvaltoimed ligikaudu 19%-l 2167-st patsiendist, kes said dutasteriidi 2-aastastes III faasi platseebokontrolliga uuringutes. Enamik kõrvaltoimeid olid kerged kuni keskmise raskusega ning avaldusid reproduktiivsüsteemis. Järgneva 2 aasta jooksul ei täheldatud avatud jätku-uuringutes mitte mingeid muutusi kõrvaltoimete osas.

Alljärgnevas tabelis on toodud kontrollitud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt kirjeldatud kõrvaltoimed. Loetletud on kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed, mis uurija hinnangul olid ravimiga seotud (esinemissagedusega 1% või rohkem) ja mille esinemissagedus oli esimese raviaasta jooksul suurem dutasteriidiga ravitud patsientidel platseeboga võrreldes. Turuletulekujärgsed kõrvaltoimed on saadud turuletulekujärgsete teatiste põhjal, mistõttu tegelik esinemissagedus on teadmata.

Kõrvaltoimete tabel

Kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimete esinemissagedus: väga sage ($\geq 1/100$); 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 ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	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 $> 1/10\ 000$	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Närvisüsteemi häired		Pearinglus			
Südame häired		Südamepuudulikkus (liittermin)***			
Immuunsüsteemi häired					Allergilised reaktsioonid, sh lööve ¹ , kihelus ¹ ,

					urtikaaria ¹ , lokaliseerunud turse ¹ ja angioödeem ¹
Psühhiaatrilised häired					Depressioon ¹
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Alopeetsia (eeskätt karvkatte vähenemine kehal) ¹ , hüpertrihhoos ¹			
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Impotentsus Libiido muutused (vähenemine)*, ejakulatsiooni häired*, rinnanäärme häired**				Testiste valu ¹ ja turse ¹

* Need seksuaalsed kõrvaltoimed on seotud samaaegse dutasteriid- ja tamsulosiinraviga. Need kõrvaltoimed võivad jääda püsima pärast ravi lõpetamist. Ei ole teada, kas kõrvaltoimete püsijäämine on põhjustatud dutasteriidist.

** Sealhulgas rindade hellus ja rinnanäärmete suurenemine

***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 kardiomüopaatiat.

¹ Turuletulekujärgsed andmed

Tamsulosiin monoterapiana

Organsüsteemi klass	Sage >1/100, <1/10	Aeg-ajalt >1/1000, 1/100	Harv >1/10 000 <1/1000	Väga harv <1/10 000	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Närvisüsteemi häired	Peeringlus	Peavalu	Minestus		
Silmahäired					Operatsiooniaegne lõdva iirise sündroom ¹
Südamehäired		Südame- pekslemine			Kodade virvendus ¹ , arütmia ¹ , tahhükardia ¹ , hingeldus ¹ .
Vaskulaarsed häired		Ortostaatiline hüpotensioon			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Riniit			
Seedetrakti häired		Kõhukinnisus, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve, kihelus urtikaaria	Angioödeem	Stevensi- Johnsoni sündroom	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärmete	Ejakulatsiooni häired			Priapism	

häired					
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenia			

¹ Turuletulekujärgsed andmed

Dutasteriidi ja tamsulosiini koosmanustamine

4-aastase CombAT-uuringu käigus võrreldi dutasteriidi 0,5 mg (n=1623) ja tamsulosiini 0,4 mg (n=1611) ühekordset päevaannust eraldi ja kombinatsioonis (n=1610). Uurija hinnangul ravimiga seotud kõrvaltoimeid esines esimesel, teisel, kolmandal ja neljandal raviaastal vastavalt 22%, 6%, 4% ja 2% dutasteriidi/tamsulosiini kombinatsioonravi korral, 15%, 6%, 3% ja 2% dutasteriidi ja 13%, 5%, 2% ja 2% tamsulosiini monoterapia korral. Kõrvaltoimete suurem esinemissagedus kombinatsioonravi rühmas esimesel aastal oli tingitud reproduktiivhäiretest, peamiselt ejakulatsioonihäiretest.

CombAT-uuringus teatati järgmistest uurija hinnangul ravimiga seotud kõrvaltoimetest, mille esinemissagedus oli esimese raviaasta jooksul 1% või suurem; nende juhtude esinemissagedus 4 raviaasta jooksul on toodud tabelis:

Organ-süsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus raviperioodil (%)			
		1. aasta	2. aasta	3. aasta	4. aasta
	Kombinatsioon ^a	n=1610	n=1428	n=1283	n=1200
	Dutasteriid	n=1623	n=1464	n=1325	n=1200
	Tamsulosiin	n=1611	n=1468	n=1281	n=1112
Närvisüsteemi häired	Peeringlus				
	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
Vaskulaarsed häired	Südamepuudulikkus^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 rinnanäärmete 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 Kombinatsioon: dutasteriid 0,5 mg üks kord ööpäevas + tamsulosiin 0,4 mg üks kord ööpäevas

^b 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.

^c Need seksuaalsed kõrvaltoimed on seotud dutasteriidraviga (sh monoterapia ja kombinatsioon tamsulosiiniga). Need kõrvaltoimed võivad jääda püsima pärast ravi lõpetamist. Ei ole teada, kas kõrvaltoimete püsijäämine on põhjustatud dutasteriidist.

^d Sealhulgas rindade hellus ja rinnanäärmete suurenemine.

* Sealhulgas seemnevedeliku vähenenud maht.

MUUD ANDMED

Uuringus REDUCE ilmnes Gleasoni skaalal 8...10 astme eesnäärmevähkide suurem esinemissagedus dutasteriidiga ravitud meestel platseeboga võrreldes (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Ei ole kindlaks tehtud, kas dutasteriidi eesnäärmevahtu vähendav toime või uuringuga seotud tegurid mõjutasid selle uuringu tulemusi.

Järgmist kõrvaltoimet on kirjeldatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsel perioodil: meeste rinnanäärmevähk (vt lõik 4.4).

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 riikliku teavitamissüsteemi www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9. Üleannustamine

Järgnevad andmed on saadud mõlema toimeaine eraldi kasutamisel.

Dutasteriid

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

Tamsulosiin

Tamsulosiini üleannustamine võib põhjustada rasket hüpotensiivset toimet. Rasket hüpotensiooni on täheldatud erinevate üleannustamise tasemetega juures.

Üleannustamise järgselt tekkida võiva ägeda hüpotensiooni korral tagada kardiovaskulaarne abi. Südame löögisageduse ja vererõhu normaliseerimiseks asetatakse haige lamavasse asendisse. Kui see ei aita, võib kasutada plasmaseendajaid ning vajadusel vasopressoreid. Ühtlasi tuleb jälgida neerude funktsiooni ja rakendada üldtoetavaid abinõusid. Dialüüsist ei ole tõenäoliselt abi, kuna tamsulosiin seondub ulatuslikult plasmavalkudega.

Ravimi imendumist saab vähendada okserefleksi esilekutsumisega. Kui tegemist on suure ravimikogusega, võib teostada maoloputust ja manustada haigele aktiivsütt ja osmootset lahtistit (nt naatriumsulfaat).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: alfaadrenoretseptorite antagonistid, ATC-kood: G04CA52

Dutasteride/Tamsulosin Sandoz on kahe ravimi – 5-alfa-reduktaasi inhibiitori (5 ARI) dutasteriidi ning alfa_{1a}- ja alfa_{1d}-adrenoretseptorite antagonisti tamsulosiinvesinikkloriidi – kombinatsioon. Nendel ravimitel on teineteist täiendav toime mehhanism, mille tulemusena paranevad kiiresti sümptomid ja uriinivool ning väheneb ägeda uriinipeetuse risk ja eesnäärme healoomulise suurenemisega seotud operatsiooni vajadus.

Dutasteriidid inhibeerib nii 1. tüüpi kui 2. tüüpi 5-alfa-reduktaasi isoensüüme, mis vastutavad testosterooni konversiooni eest dihidrotestosterooniks (DHT). Tamsulosiin seondub selektiivselt ja konkureerivalt postsünaptiliste alfa-1-adrenoretseptoritega, eriti alfa_{1a} ja alfa_{1d} alatüüpidega. See lõdvestab eesnäärme ja kusiti silelihaseid.

Dutasteriid

Toime DHT-le/testosteroonile

Dutasteriidi ööpäevaste annuste dihidrotestosterooni taset vähendav toime on annusest sõltuv ning ilmneb 1...2 nädala jooksul (vastavalt 85% ja 90% vähenemine).

Eesnäärme healoomulise suurenemisega patsientidel, kes said 0,5 mg dutasteriidi ööpäevas, oli DHT sisalduse languse mediaan seerumis 94% 1 aasta ja 93% 2 aasta möödudes ning testosteroonisalduse tõusu mediaan seerumis 19% nii 1 kui ka 2 aasta möödudes.

Toime eesnäärme mahule

Eesnäärme mahu olulist vähenemist on täheldatud juba üks kuu pärast ravi alustamist ja see jätkus 24 kuu jooksul ($p < 0,001$). Dutasteriid vähendas eesnäärme kogumahtu keskmiselt 23,6% võrra (54,9 ml-lt enne ravi kuni 42,1 ml-ni) 12 kuu möödudes võrreldes keskmiselt 0,5% vähenemisega (54,0 ml-lt 53,7 ml-ni) platseebogrupis. Täheldati ka eesnäärme üleminekutsooni mahu olulist ($p < 0,001$) vähenemist juba ühe kuu möödudes, mis jätkus 24 kuu jooksul; eesnäärme üleminekutsooni mahu keskmine vähenemine oli 17,8% (26,8 ml-lt enne ravi kuni 21,4 ml-ni) dutasteriidi grupis võrreldes keskmise suurenemisega 7,9% (26,8 ml-lt 27,5 ml-ni) platseebogrupis 12 kuu möödudes. Esimese 2 aasta vältel topeltpimedas uuringus täheldatud eesnäärme mahu vähenemine säilis ka edasistes avatud jätku-uuringutes, mis toimusid järgneva kahe aasta jooksul. Eesnäärme suuruse vähenemine viib sümptomite paranemiseni ning ägeda uriinipeetuse ja eesnäärme healoomulise suurenemisega seotud operatsiooni riski vähenemiseni.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kolmes esmase efektiivsuse 2-aastases mitmekeskuselises rahvusvahelises platseebokontrolliga topeltpimedas 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 nanogrammi/ml. Seejärel jätkusid uuringud avatud jätku-uuringuna kuni 4. aasta lõpuni, kusjuures kõik uuringusse jäänud patsiendid said dutasteriidi samas 0,5 mg annuses. 4. aasta lõpuni osales uuringus 37% alguses platseebo rühma ja 40% dutasteriidi rühma randomiseeritud patsientidest. Enamik (71%) avatud jätku-uuringusse kaasatud 2340 patsiendist lõpetas avatud uuringu kahe järgneva aasta 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 platseebogrupis keskmine paranemine vastavalt 2,5; 2,5 ja 2,3 punkti, samal ajal kui dutasteriidi grupis olid vastavad väärtused 3,2; 3,8 ja 4,5 punkti. Gruppidevaheline erinevus oli statistiliselt oluline. Esimese kahe aasta vältel topeltpimedas uuringus täheldatud AUA-SI skoori paranemine säilis ka avatud jätku-uuringutes, mis toimusid järgneva 2 aasta jooksul.

Qmax (maksimaalne uriinivool)

Uuringute keskmine Qmax enne ravi alustamist oli ligikaudu 10 ml/sek (normväärtus ≥ 15 ml/sek). Pärast üks ja kaks aastat kestnud ravi oli uriinivool platseebogrupis paranenud vastavalt 0,8 ja 0,9 ml/sek ning dutasteriidi grupis vastavalt 1,7 ja 2,0 ml/sek. Gruppidevaheline erinevus oli statistiliselt oluline 1...24. kuuni. Esimese kahe aasta vältel topeltpimedas uuringus täheldatud maksimaalse uriinivoolu suurenemine säilis ka avatud jätku-uuringutes, mis toimusid järgneva 2 aasta jooksul.

Äge uriinipeetus ja kirurgiline sekkumine

Pärast kaks aastat kestnud ravi oli ägeda uriinipeetuse esinemissagedus platseebogrupis 4,2% ja dutasteriidi grupis 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% platseebogrupis ja 2,2% dutasteriidi grupis (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.

Toime juuksekasvule

II faasi uuringus ei uuritud dutasteriidi toimet juuksekasvule, ent 5-alfa-reduktaasi inhibiitorid võivad vähendada juuste väljalangemist ja soodustada juuksekasvu meesttüüpi juuste väljalangemisega patsientidel (androgenne 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 leidnud tõestust dutasteriidi ebasoodne mõju kilpnäärmefunktsioonile.

Rinnanäärme kasvujad

2-aastase kestusega kliinilistes uuringutes, kus dutasteriidi kasutus oli 3374 patsiendiaastat, ning ravimi registreerimise hetkel 2-aastases avatud lisauuringus oli teatatud 2 rinnanäärmevähi juhust dutasteriidravi saanud patsientidel ja 1 juhust platseebot saanud patsiendil. 4 aastat kestnud CombAT ja REDUCE kliiniliste uuringute jooksul, mis andsid 17 489 dutasteriidi kasutamise patsiendiaastat ning 5027 dutasteriidi ja tamsulosiini kombinatsiooni kasutamise patsiendiaastat, ei teatatud rinnavähijuhtumitest üheski ravirühmas.

Kaks juhtumianalüüsi (epidemioloogilised uuringud), millest üks viidi läbi USA (n=339 rinnavähi juhtu ja n=6780 kontrolljuhtu) ja teine Ühendkuningriigi (n=398 rinnavähi juhtu ja n=3930 kontrolljuhtu) tervishoiuteenuste andmebaasi põhjal, ei näidanud meeste rinnavähi tekkeriski suurenemist 5-alfa-reduktaasi inhibiitorite kasutamisel (vt lõik 4.4). Esimese uuringu tulemused ei näidanud positiivset seost meeste rinnanäärmevähiga (suhteline risk ≥ 1 -aastase kasutamise korral

enne rinnavähi diagnoosimist võrreldes <1-aastase kasutusega: 0,70: 95% CI 0,34, 1,45). Teises uuringus oli 5-alfa-reduktaasi inhibiitorite kasutamisega seotud rinnanäärmevähi hinnanguline esinemise võimalus 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. Uuritav ravim ei avaldanud mõju seemnevedeliku kontsentratsioonile ja seemnerakkude morfoloogiale. 24 nädala möödumisel ravist püsis dutasteriidi saanud rühmas seemnerakkude kontsentratsioon keskmiselt 23% madalam võrreldes algväärtusega. Kuigi uuringu tulemuste keskmiste väärtuste kohaselt ei esinenud seemnerakkude parameetrites statistiliselt olulisi muutusi (antud uuringus defineeritud kui väärtuse muutus üle 30%) ning uuringu ajal püsisid parameetrite keskmised väärtused normi piires, esines kahel uuringus osaleval isikul seemnerakkude kontsentratsiooni vähenemine 52 nädala jooksul rohkem kui 90%. Mõlemal uuringus osaleval isikul oli kontrollvisiidil 24 nädala pärast täheldatav osaline seemnerakkude kontsentratsiooni taastumine. Ei saa välistada, et ravimi kasutamisel võib meestel esineda viljakuse langust.

Eesnäärmevähk ja kõrgema astme kasvaja

4-aastases platseebo ja dutasteriidi võrdlevas uuringus, kus osales 8231 meest vanuses 50...75 aastat, kellel oli eelnev esnäärmevähi suhtes tehtud biopsia negatiivne ja PSA algväärtus vahemikus 2,5...10,0 nanogrammi/ml (50...60-aastased mehed) või 3...10,0 nanogrammi/ml (üle 60-aastased mehed) (uuring REDUCE), olid 6706 uuritava kohta olemas esnäärme nõelbiopsia (uuringuplaani järgi kohustuslik) andmed Gleasoni skaala astme määramiseks. Eesnäärmevähki diagnoositi uuringus 1517 isikul. Enamik biopsia teel diagnoositud esnäärmevähi juhtudest olid mõlemas ravigrupis madala astme vähid (Gleasoni skaalal aste 5...6, 70%).

Dutasteriidi grupis (n=29, 0,9%) oli Gleasoni skaala 8...10 astme esnäärmevähkide esinemissagedus suurem kui platseebogrupis (n=19, 0,6%) (p=0,15). 1...2. aastal oli Gleasoni skaala 8...10 astme vähiga uuritavate arv sarnane dutasteriidi grupis (n=17, 0,5%) ja platseebogrupis (n=18, 0,5%). 3...4. aastal diagnoositi dutasteriidi grupis (n=12, 0,5%) rohkem Gleasoni skaala 8...10 astme vähke kui platseebogrupis (n=1, <0,1%) (p=0,0035). Puuduvad andmed dutasteriidi toime kohta esnäärmevähi riskiga meestel pärast 4 aastat. Gleasoni skaala 8...10 astme vähi diagnoosiga uuritavate protsent oli dutasteriidi grupis erinevatel uuringuperioodidel (1...2. aasta ja 3...4. aasta) ühesugune (0,5% igal uuringuperioodil), samal ajal kui platseebogrupis oli Gleasoni skaala 8...10 astme vähi diagnoosiga uuritavate protsent väiksem 3...4. aastal kui 1...2. aastal (vastavalt <0,1% versus 0,5%) (vt lõik 4.4). Gleasoni skaala 7...10 astme vähkide esinemissageduse osas erinevus puudus (p=0,81). REDUCE-uuringu täiendava 2-aastase järelkontrolli uuringus ei tuvastanud uusi Gleasoni skaala 8...10 esnäärmevähi juhtumeid.

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

Dutasteriidi ja kõrgema astme esnäärmevähi vaheline seos ei ole selge.

Kardiaalsed kõrvaltoimed

Eraldi läbi viidud 4-aastases uuringus, kuhu oli kaasatud 8231 meest vanuses 50...75 aastat, kellel eelnev biopsia esnäärmevähile oli negatiivne ja algtaaseme PSA oli 2,5 ng/ml...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 alfablokaatorit (12/1152, 1,0%) võrreldes isikutega, kes võtsid dutasteriidi ilma alfablokaatorita (18/2953, 0,6%), platseebot ja alfablokaatorit (1/1399, <0,1%) või platseebot ilma alfablokaatorita (15/2727, 0,6%) (vt lõik 4.4).

12 randomiseeritud, platseebo- või võrdlusravimiga kontrollitud kliiniliste uuringute (n = 18 802) metaanalüüsis, milles hinnati kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tekkeriski dutasteriidi kasutamisel (võrreldes kontrollgrupiga), ei ilmnenud statistiliselt olulist 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) tekkeriski suurenemist.

Dutasteriidi ja tamsulosiini koosmanustamine

Mitmekeskuselise, rahvusvahelise, randomiseeritud topeltpimedada paralleelsete rühmadega (CombAT) 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 ≥ 30 ml ja PSA väärtus vahemikus 1,5...10 ng/ml. Ligikaudu 53% uuritavatest olid varem kasutanud 5-alfa-reduktaasi inhibiitorit või alfa-1-adrenoretseptorite antagonistit. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja kahe esimese raviaasta jooksul oli muutus rahvusvahelisel prostata sümptomite skaalal (*International Prostate Symptom Score*, IPSS), mis on AUA-SI-I põhinev 8-punkti skaala koos täiendava elukvaliteedi küsimusega. Efektiivsuse teised 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.

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 ≥ 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. Neli aastat kestnud ravi tulemused on toodud allpool:

Näitaja	Aeg	Kombinatsioon	Dutasteriid	Tamsulosiin
AUR-i või BPH-ga 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)	[Algväärtus] 48. kuu (muutus algväärtusest)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^b	[16,4] -3,8 ^a

Qmax (ml/sek)	[Algväärtus] 48. kuu (muutus algväärtusest)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10/7] 0,7 ^a
Eesnäärme maht (ml)	[Algväärtus] 48. kuu (muutus algväärtusest)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
Eesnäärme üleminekutsooni maht (ml)#	[Algväärtus] 48. kuu (muutus algväärtusest)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
BPH mõju indeks (BII) (ühikud)	[Algväärtus] 48. kuu (muutus algväärtusest)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a
IPSS küsimus 8 (BPH-ga seotud tervislik seisund) (ühikud)	[Algväärtus] 48. kuu (muutus algväärtusest)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

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

* Kliiniline progresseerumine defineeriti järgmiste näitajate koosinemisena: IPSS-i halvenemine ≥ 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

Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

Dutasteriidi ja tamsulosiini kombinatsiooni 4-aastasest 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%).

Toime seksuaalfunktsioonile

Dutasteriidi/tamsulosiini kindla annuse toimet seksuaalfunktsioonile hinnati topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus eesnäärme healoomulise suurenemisega seksuaalselt aktiivsetel meestel ($n=243$ dutasteriidi/tamsulosiini kombinatsioon, $n=246$ platseebo). Kombinatsioonravi rühmas täheldati 12. kuul MSHQ (*Men's Sexual Health Questionnaire*, meeste seksuaaltervise küsimustik) 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 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 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

Farmakodünaamilised toimed

Tamsulosiin suurendab maksimaalset uriinivoolu kiirust. See leevendab obstruktsiooni eesnäärme ja ureetra silelihaste lõõgastamise teel, parandades sellega urineerimisega seotud sümptomeid.

See 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.

Lapsed

Neuropaatilise kusepõiega lastel viidi läbi topeltpime randomiseeritud platseebokontrolliga erinevate annustega uuring. Kokku randomiseeriti 161 last (vanuses 2...16 aastat), kes said ühte tamsulosiini kolmest annusest (väike (0,001...0,002 mg/kg), keskmine (0,002...0,004 mg/kg) või suur (0,004...0,008 mg/kg)) või platseebot.

Esmane tulemusnäitaja oli patsientide arv, kellel detruusorlihase lekkepunkti rõhk vähenes kuni alla 40 cm HO kahe samal päeval teostatud hindamise põhjal. Teised tulemusnäitajad olid: detruusorlihase lekkepunkti rõhu tegelik ja protsentuaalne muutus algväärtusest, hüdronefroosi ja hüdroureeteri paranemine või stabiliseerumine ja kateteriseerimisel kogutud uriinimahtude muutus ning kateteriseerimisaegsete urineerimiskordade arv vastavalt kateteriseerimispäevikusse märgitule. Platseeborühma ja tamsulosiini kolme annuse rühmade vahel ei leitud statistiliselt olulisi erinevusi esmase ega teiste tulemusnäitajate osas. Ühegi annuse puhul ei täheldatud ravivastuse sõltuvust annusest.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Bioekvivalentsust on demonstreeritud dutasteriidi/tamsulosiini ning samaaegselt eraldi manustatud dutasteriidi ja tamsulosiini kapslite vahel. Ühekordsete annuste bioekvivalentsuse uuring viidi läbi nii täis kui tühja kõhuga.

Imendumine

Dutasteriid

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

Tamsulosiin

Tamsulosiinvesinkloriid imendub soolest ja on peaaegu täielikult biosaadav. Tamsulosiini imendumine väheneb pärast sööki. Imendumise ühtlustamiseks peab patsient ravimit võtma alati pärast kindlat toidukorda. Tamsulosiini kineetika on lineaarne.

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 leitud oodata ka noorematel patsientidel.

Ravimi plasmaväärtuste erinevused patsienditi on märkimisväärsed nii ühekordse kui mitme annuse manustamisel.

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 inimorganismis 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

Tamsulosiin metaboliseerub vähesel määral esmasel passaažil. Metabolism on aeglane. Suurem osa ravimist esineb plasmas muutumatul kujul. See metaboliseerub maksas. Katsetes rottidega ei ilmnenud, et tamsulosiin oleks mõjutanud maksa mikrosomaalseid ensüüme. *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).

Ükski metaboliit ei ole aktiivsem kui esialgne ühend.

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.

Tamsulosiini ühekordse 0,4 mg annuse manustamisel on 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.

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).

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).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Dutasteriidi ja tamsulosiinvesinikkloriidi on eraldi laialdaselt uuritud toksilisuse uuringutes loomadel, kus saadud leiud ühtisid 5-alfa-reduktaasi inhibiitorite ja alfa-adrenoblokaatorite teadaolevate farmakoloogiliste toimetega. Järgnevad andmed on saadud mõlema toimeaine eraldi kasutamisel.

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-alfa-reduktaasi 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

Ühekordsete ja korduvate annuste toksilisuse uuringud on teostatud hiirte, rottide ja koertega. Lisaks uuriti rottidel reproduktsioonitoksilisust, kartsinogeenset toimet hiirtel ja rottidel, *in vivo* ja *in vitro* genotoksilisust.

Tamsulosiini suurte annuste üldine toksilisus leiti olevat sarnane alfa-1-adrenoretseptorite antagonistide farmakoloogiliste toimetega.

Koortel täheldati väga suurte annuste korral muutusi EKG-s. Sellel ei ole siiski mingit kliinilist tähtsust. Tamsulosiini ei leitud olevat märkimisväärseid genotoksilisi toimeid.

Tamsulosiini manustamise järgselt täheldati emaste rottide ja hiirte piimanäärmes suuremaid proliferatiivseid muutusi. Need leiud on arvatavasti ebaolulised, tõenäoliselt kaudselt seotud hüperprolaktineemiaga ja esinevad ainult suurte annuste korral.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dutasteriidi pehmekapslid

Propüleenglükoolmonokaprülaad, tüüp II
Butüülhüdrosütolueen
Želatiin
Glütserool
Titaandioksiid (E171)

Tamsulosiini pelletid

Metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1:1)
Mikrokristalliline tselluloos
Dibutüülsebakaat
Polüsorbaat 80
Ränidioksiid, kolloidne hüdreeritud
Kaltsiumstearaat

Kõvakapslite kest

Must raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Želatiin

Must tint

Šellak
Must raudoksiid (E172)
Propüleenglükool
Kontsentreeritud ammoniaagilahus
Kaaliumhüdrosiid

6.2. Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

Pärast pudeli esmast avamist: 90 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valge HDPE pudel valge polüpropüleenist korgiga, millel on turvarõngas ja kuivatusaine kapsel, mis sisaldab silikageeli

Pakendi suurused: 7, 30 ja 90 kõvakapslit.
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 kohe pesema vee ja seebiga (vt lõik 4.4).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

969518

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.09.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

september 2018