

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aduzin 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 (võib sisaldada sojaõli) ja päikeseloojangukollast FCF (E110).

Iga kõvakapsel sisaldab $\leq 0,1$ mg päikeseloojangukollast FCF.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Piklikud kõvakapslid, pikkusega ligikaudu 24 mm, kapslikorpus on pruun ja kapslikaas oranž.

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

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Eesnäärme healoomulisest suurenemisest tingitud mõõdukate ja raskete sümptomite ravi.

Ägeda uriinipeetuse ja kirurgilise ravi vajaduse 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

Täiskasvanud (sh eakad)

Aduzini soovitatav annus on üks kapsel (0,5 mg / 0,4 mg) üks kord ööpäevas. Aduzini võib kasutada dutasteriidi ja tamsulosiinvesinikkloriidi eraldi preparaadidena samaaegse ravi asendamiseks, et ravi lihtsustada.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Lapsed

Alla 18-aastastel lastel on Aduzini kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Manustamisviis

Suukaudne.

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

4.3 Vastunäidustused

Aduzin on vastunäidustatud järgmistel juhtudel:

- naistele, lastele ja 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 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 suurened, ning pärast alternatiivsete ravivõimaluste (sh monoterapiad) kaalumist.

Eesnäärmevähk ja kõrge pahaloomulisuse astme kasvajak

4-aastases mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus REDUCE hinnati dutasteriidi 0,5 mg ööpäevas toimet eesnäärmevähi suure riskiga patsientidele (sh mehed vanuses 50...75 aastat PSA sisaldusega 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. Aduzin vähendab PSA keskmist sisaldust seerumis ligikaudu 50% võrra 6 kuu möödudes ravi alustamisest.

Aduzini saavatel patsientidel tuleb uus PSA algase määrata 6 kuud pärast ravi alustamist. Sellele järgnevalt on soovitatav regulaarsete ajavahemike järel määrata PSA sisaldust. PSA sisalduse ükskõik milline kinnitatud suurenemine väikseimalt PSA sisalduselt võib ravi ajal Aduzini viidata eesnäärmevähi olemasolule või sellele, et patsient ei järgi talle määratud Aduzini 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 võtvate patsientide puhul tuleb võrdluseks vaadata varem määratud PSA väärtusi.

Ravi Aduzini ei mõjuta PSA määramise kasutamist eesnäärmevähi diagnoosimisel juhul, kui uus algase on kindlaks tehtud.

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

Enne Aduziniga ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal tuleb patsientidele teha digitaalne rektaalne uuring, samuti teised eesnäärmevähi uuringud ning teiste haigusseisundite uuringud, mis võivad põhjustada eesnäärme healoomulise suurenemisega sarnaseid nähte.

Kardiovaskulaarsed toimed

Kahes 4-aastases kliinilises uuringus oli südamepuudulikkuse (teatud juhtumite liittermin, peamiselt südamepuudulikkus ja südame paispuudulikkus) juhtude esinemissagedus suurem nende isikute seas, kes võtsid kombineeritud dutasteriidi ja alfa₁-adrenoretseptorite antagonistide (peamiselt tamsulosiini), kui nende isikute seas, kes kombinatsioonravi ei saanud. Kuid nendes uuringutes oli südamepuudulikkuse esinemissagedus kõikides aktiivse ravi rühmades väiksem kui platseeborühmas ning teised dutasteriidi või alfa₁-adrenoretseptorite antagonistide kohta saadud andmed ei toeta järeldust suurenenud kardiovaskulaarse riski kohta (vt lõik 5.1).

Rinnanäärme kasvaja

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

Neerukahjustus

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

Hüpotensioon

Ortostaatiline: sarnaselt teiste alfa₁-adrenoretseptorite antagonistidega võib ravi ajal tamsulosiini tekkida vererõhu langus, mille tagajärjel võib harva tekkida minestus. Aduziniga ravi alustavaid patsiente tuleb hoiatada, et nad istuksid või heidaksid pikali ortostaatilise hüpotensiooni esimeste nähtude (pearinglus, nõrkus) tekkimisel ning ei tõuseks püsti enne, kui sümptomid on taandunud.

Et viia miinimumini posturaalse hüpotensiooni tekkimise võimalus, peab patsient enne PDE5 inhibiitorite kasutamise alustamist olema alfa₁-adrenoretseptorite antagonistiga hemodünaamiliselt stabiilne.

Sümptomaatiline: Ettevaatlik peab olema alfa-adrenoblokaatorite (sh tamsulosiin) manustamisel koos PDE5 inhibiitoritega (nt sildenafil, tadalafil, vardenafiil). Alfa₁-adrenoretseptorite antagonistid ja PDE5 inhibiitorid on mõlemad vasodilataatorid, mis võivad langetada vererõhku. Nimetatud kahe ravimrühma samaaegne kasutamine võib põhjustada sümptomaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.5).

Operatsiooniaegne lõdva iirise sündroom

Mõnedel tamsulosiini kasutataval või seda 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. Seetõttu ei soovitata ravi Aduziniga alustada patsientidel, kellele on plaanis teha katarakti operatsioon.

Preoperatiivse hindamise käigus peavad silmakirurgid ja nende meeskonnad kindlaks tegema, kas opereeritav patsient saab või on saanud ravi tamsulosiini, et tagada sobivate meetmete rakendamine IFIS ohjamiseks operatsiooni ajal.

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

Leke kapslitest

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

CYP3A4 ja CYP2D6 inhibiitorid

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

Maksakahjustus

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

Aduzin sisaldab letsitiini, päikeseloojangukollast FCF ja naatriumi

Ravim sisaldab sojaõlist saadud letsitiini. Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kes on allergilised maapähklite või soja suhtes (vt lõik 4.3).

Ravim sisaldab värvainet päikeseloojangukollane FCF (E110), mis võib tekitada allergilisi reaktsioone.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Aduziniga ei ole koostoimeuuringuid läbi viidud. Järgnevad andmed on saadud mõlema toimeaine eraldi kasutamisel.

Dutasteriid

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

Teiste ravimite toime dutasteriidi farmakokineetikale

Dutasteriid 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 ritonaviir, indinaviir, nefasodoon, itrakonasool, suukaudne ketokonasool), võib viia dutasteriidi kontsentratsiooni suurenemiseni seerumis. 5-alfa-reduktaasi täiendav inhibeerimine dutasteriidi suuremate 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 ilmnenud ka farmakodünaamilisi koostoimeid.

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

Tamsulosiin

Esineb hüpotensiivse toime suurenemise risk juhul, kui tamsulosiinvesinikkloriidi manustatakse koos ravimitega, mis võivad langetada vererõhku, sh anesteetikumid, PDE5 inhibiitorid ja teised alfa₁-adrenoretseptorite antagonistid. Dutasteriidi/tamsulosiini ei tohi kasutada kombinatsioonis teiste alfa₁-adrenoretseptorite antagonistidega.

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

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

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

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Aduzin on naistele vastunäidustatud. Puuduvad uuringud Aduzini 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 mõjub 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.

Tamsulosiinvesinikkloriidi manustamisel tiinetele rottidele ja küülikutele ei ilmnenu lootekahjustuse tunnuseid.

Prekliinilisi andmeid vt lõik 5.3.

Imetamine

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

Fertiilsus

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

Tamsulosiinvesinikkloriidi toimet seemnerakkude arvule või funktsioonile ei ole uuritud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

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

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

Kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimete esinemissagedus: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$). Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Dutasteriid + tamsulosiin ^a	Dutasteriid	Tamsulosiin ^c
Närvisüsteemi häired	Minevus	-	-	Harv
	Pearinglus	Sage	-	Sage
	Peavalu	-	-	Aeg-ajalt
Südame häired	Südamepuudulikkus (liittermin ¹)	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt ^d	-
	Palpitatsioonid	-	-	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Ortostaatiline hüpotensioon	-	-	Aeg-ajalt

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Dutasteriid + tamsulosiin ^a	Dutasteriid	Tamsulosiin ^c
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Riniit	-	-	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Kõhukinnisus	-	-	Aeg-ajalt
	Kõhulahtisus	-	-	Aeg-ajalt
	Iiveldus	-	-	Aeg-ajalt
	Oksendamine	-	-	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Angioödeem	-	-	Harv
	Stevensi-Johnsoni sündroom	-	-	Väga harv
	Urtikaaria	-	-	Aeg-ajalt
	Lööve	-	-	Aeg-ajalt
	Sügelus	-	-	Aeg-ajalt
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Priapism	-	-	Väga harv
	Impotentsus ³	Sage	Sage ^b	-
	Libiido muutused (langus) ³	Sage	Sage ^b	-
	Ejakulatsioonihäired ³ [^]	Sage	Sage ^b	Sage
	Rinnanäärme häired ²	Sage	Sage ^b	-
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia	-	-	Aeg-ajalt

^a Dutasteriid+tamsulosiin: CombAT uuringust – nende kõrvaltoimete esinemissagedus väheneb ravi kestel 1. kuni 4. aastani.

^b Dutasteriid: BPH monoterapia kliinilistest uuringutest.

^c Tamsulosiin: tamsulosiini ELi ohutusandmete kokkuvõttest.

^d REDUCE uuring (vt lõik 5.1).

¹ 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.

² Sisaldab rindade tundlikkust ja rindade suurenemist.

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

[^] Hõlmab sperma hulga vähenemist.

MUUD ANDMED

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

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

Turuletulekujärgsed andmed

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

Dutasteriid

Immuunsüsteemi häired:

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

Psühhiaatrilised häired:

Teadmata: depressioon.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Aeg-ajalt: alopeetsia (eeskätt karvkatte kadumine kehalt), hüpertrihhoos.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:

Teadmata: munandite valulikkus ja turse.

Tamsulosiin

Turuletulekujärgsel perioodil katarakti operatsiooni ajal tekkinud operatsiooniaegse lõdva iirise sündroomi (IFIS, kitsa pupilli sündroomi variant) juhtusid on seostatud alfa₁-adrenoretseptorite antagonistide, sh tamsulosiiniga (vt lõik 4.4).

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

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

Puuduvad andmed Aduzini üleannustamise kohta. 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

Teatatud on ägedast üleannustamisest 5 mg tamsulosiinvesinikkloriidiga. Täheldati ägedat hüpotensiooni (süstoolne vererõhk 70 mmHg), oksendamist ja kõhulahtisust, mille puhul kasutati vedelikravi ja patsient kirjutati haiglast välja samal päeval. Üleannustamisele järgneva ägeda hüpotensiooni korral tuleb toetada südame-veresoonkonna talitlust.

Südame löögisageduse ja vererõhu normaliseerimiseks asetatakse haige lamavasse asendisse. Kui see ei aita, võib kasutada plasmaasendajaid ning vajadusel vasopressoreid. Ühtlasi tuleb jälgida neerude funktsiooni ja rakendada üldtoetavaid abinõusid. Dialüüsist ei ole tõenäoliselt abi, kuna tamsulosiin seondub ulatuslikult plasmavalkudega.

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.

Aduzin 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 toimemehhanism, mille tulemusena paranevad kiiresti sümptomid ja uriinivool ning väheneb ägeda uriinipeetuse risk ja eesnäärme healoomulise suurenemisega seotud kirurgilise ravi vajadus.

Dutasteriid inhibeerib nii 1. tüüpi kui 2. tüüpi 5-alfa-reduktaasi isoensüüme, mis vastutavad testosterooni konversiooni eest dihidrottestosterooniks (DHT). DHT on androgeen, mis on peamiselt vastutav eesnäärme kasvu ja healoomulise suurenemise tekke eest. Tamsulosiin inhibeerib alfa_{1a} - ja alfa_{1d} -adrenoretseptoreid eesnäärme silelihases ja põiekaelas. Ligikaudu 75% eesnäärmes leiduvatest alfa₁-adrenoretseptoritest on alfa_{1a} alatüübi retseptorid.

Dutasteriidi ja tamsulosiini koosmanustamine

Järgmised andmed on saadud dutasteriidi ja tamsulosiini koosmanustamisel.

4-aastase mitmekeskuselise, rahvusvahelise, randomiseeritud topeltpimedada paralleelsete rühmadega uuringu käigus hinnati dutasteriidi annuses 0,5 mg ööpäevas (n = 1623), tamsulosiini annuses 0,4 mg ööpäevas (n = 1611) või 0,5 mg dutasteriidi pluss 0,4 mg tamsulosiini (n = 1610) manustatuna meessoost patsientidele, kellel esinesid mõõdukad kuni rasked eesnäärme healoomulise suurenemise sümptomid ning kelle eesnäärme suurus oli ≥ 30 ml ja PSA väärtus vahemikus 1,5...10 ng/ml. Ligikaudu 53% uuritavatest olid varem kasutanud 5-alfareduktaasi inhibiitorit või alfa₁-adrenoretseptorite antagonisti. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja kahe esimese raviaasta jooksul oli muutus rahvusvahelisel prostata sümptomite skaalal (IPSS), mis on AUA-SI-I põhinev 8 punkti skaala koos täiendava elukvaliteedi küsimusega. Efektiivsuse teised tulemusnäitajad 2. aastal olid maksimaalne uriinivool (Q_{max}) ja eesnäärme maht. Kombinatsiooniga saavutati oluline erinevus IPSS-i osas alates 3. kuust võrreldes dutasteriidiga ja alates 9. kuust võrreldes tamsulosiiniga. Q_{max} osas saavutati kombinatsiooniga oluline erinevus alates 6. kuust võrreldes nii dutasteriidi kui tamsulosiiniga.

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

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

Uriinivoolu kiiruse ja BII paranemine oli koosmanustamise puhul statistiliselt oluline võrreldes mõlema monoterapiaga.

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

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja 4-aastase ravi korral oli aeg esimese ägeda uriinipeetuse (*acute urinary retention*, 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 (Q_{max}) 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
Q_{max} (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 uuringukeskustes (13% randomiseeritud patsientidest)

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

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

Dutasteriid

Kolmes esmase efektiivsuse 2-aastases mitmekeskeselises rahvusvahelises platseebokontrolliga 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 ng/ml. Uringutele järgnesid avatud jätku-uuringud kuni 4 aasta möödumiseni, kus kõik uuringus jätkanud patsiendid said dutasteriidi samas 0,5 mg annuses. 4 aasta vältel osales uuringus 37% esialgu platseebot saanud ja 40% dutasteriidi saanud patsientidest. Enamik (71%) 2340-st avatud jätku-uuringutes osalenud patsiendist sai ravi kahe lisa-aasta jooksul.

Kõige tähtsamad kliinilise efektiivsuse näitajad olid Ameerika Uroloogide Assotsiatsiooni Sümptomite Indeks (AUA-SI), maksimaalne uriinivool (Q_{max}) 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 kahe järgneva aasta jooksul avatud jätku-uuringutes.

Q_{max} (maksimaalne uriinivool)

Uuringute keskmine Q_{max} 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 kahe järgneva aasta jooksul avatud jätku-uuringutes.

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 meestüüpi juuste väljalangemisega patsientidel (meeste androgeenne alopeetsia).

Kilpnäärmefunktsioon

Kilpnäärmefunktsiooni hinnati üheaastases uuringus tervetel meestel. Vaba türoksiini tase püsis dutasteriidi ravi 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 platseebot kui dutasteriidravi puhul, siis ei loetud TSH muutusi kliiniliselt olulisteks. Üheski kliinilises uuringus ei leidnud tõestust dutasteriidi ebasoodne mõju kilpnäärmefunktsioonile.

Rinnanäärme kasvavad

2-aastase kestusega kliinilistes uuringutes, kus dutasteriidi kasutus oli 3374 patsiendiaastat, ning ravimi registreerimise hetkel 2-aastases avatud lisauuringus oli teatatud 2 rinnanäärmevähi juhust dutasteriidi ravi 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% väiksem 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.

Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

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

Eraldi läbi viidud 4-aastases uuringus, kuhu oli kaasatud 8231 meest vanuses 50...75 aastat, kellel eelnev biopsia eesnäärmevähile 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, REDUCE uuring), 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 alfa₁ –adrenoretseptori antagonistiga (12/1152; 1,0%) võrreldes isikutega, kes võtsid dutasteriidi ilma alfa₁ –adrenoretseptori antagonistita (18/2953; 0,6%), platseebot ja alfa₁ –adrenoretseptori antagonistiga (1/1399; < 0,1%) või platseebot ilma alfa₁ –adrenoretseptori antagonistita (15/2727; 0,6%).

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.

Eesnäärmevähk ja kõrge pahaloolumulise astme kasvaja

4-aastases platseebo ja dutasteriidi võrdlevas uuringus, kus osales 8231 meest vanuses 50...75 aastat, kellel oli eelnev eesnäärmevähi 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 eesnäärme nõelbiopsia (uuringuplaani järgi kohustuslik) andmed Gleasoni skaala astme määramiseks. Eesnäärmevähi diagnoositi uuringus 1517 isikul. Enamik biopsia teel diagnoositud eesnäärmevähi juhtudest olid mõlemas ravigrupis madala pahaloolumulise astme vähid (Gleasoni skaalal aste 5...6, 70%).

Dutasteriidi grupis (n = 29, 0,9%) oli Gleasoni skaala 8...10 astme eesnäärmevähkide 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 platseebogrupid (n = 1, < 0,1%) (p = 0,0035). Puuduvad andmed dutasteriidi toime kohta eesnäärmevähi 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 platseebogrupid 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 eesnäärmevähi juhtumeid.

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

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

Dutasteriidi ja kõrge pahaloomulisuse astme eesnäärmevähi vaheline seos ei ole selge.

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 kombinatsioonravis, 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 monoteraapia põhjustavad teadaolevalt seksuaalfunktsiooniga seotud kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8).

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

Tamsulosiin

Tamsulosiin suurendab maksimaalset uriinivoolu kiirust. 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 kirurgilise ravi või kateteriseerimise järele lükkub oluliselt edasi.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Bioekvivalentsust on demonstreeritud dutasteriidi/tamsulosiini ning samaaegselt eraldi manustatud dutasteriidi ja tamsulosiini kapslite vahel.

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

Imendumine

Dutasteriid

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

Tamsulosiin

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

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

Jaotumine

Dutasteriid

Dutasteriidil on suur jaotusruumala (300...500 l) ja suur seonduvus plasmavalkudega (>99,5%). Igapäevasel manustamisel saavutab dutasteriidi kontsentratsioon seerumis 65% püsikontsentratsioonist 1 kuu möödudes ja ligikaudu 90% 3 kuu möödudes. Püsikontsentratsioon seerumis (C_{ss}) on ligikaudu 40 ng/ml, mis saavutatakse pärast 0,5 mg manustamist üks kord ööpäevas 6 kuu jooksul. Seerumist spermasse jaotub keskmiselt 11,5% dutasteriidist.

Tamsulosiin

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

Biotransformatsioon

Dutasteriid

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

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 põhimataboliidina, mille osakaal on 39%, 21%, 7% ja 7%, ning 6 vähemtähtsa metaboliidina (mis kõik moodustavad alla 5%). Inimese uriinis leidub vaid jääke dutasteriidist muutumatul kujul (alla 0,1% annusest).

Tamsulosiin

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

ekspositsiooni suurenemiseni (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Enne neerude kaudu eritumist konjugeeruvad tamsulosiinvesinikkloriidi metaboliidid ulatuslikult glükuroniidi või sulfaadiga.

Eritumine

Dutasteriid

Dutasteriidi eritumine on annusest sõltuv ja toimub paralleelselt kahe eritumistee kaudu, millest üks on küllastuv kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ja teine mitte küllastuv. Väikeste kontsentratsioonide puhul seerumis (alla 3 ng/ml) eritub dutasteriid kiiresti nii kontsentratsioonist sõltuva kui kontsentratsioonist sõltumatu eritumistee 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 eritumistee ning poolväärtusaeg on ligikaudu 3...5 nädalat.

Tamsulosiin

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

Pärast toimeainet kiiresti vabastava ravimvormi veenisest või suukaudset manustamist jääb tamsulosiini eliminatsiooni poolväärtusaeg vahemikku 5...7 tundi. 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.

Tamsulosiin

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

Neerukahjustus

Dutasteriid

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

Tamsulosiin

Tamsulosiinvesinikkloriidi farmakokineetikat on võrreldud kuuel kerge kuni mõõduka ($30 \leq$ kreatiini kliirens < 70 ml/min/1,73 m²) või mõõduka kuni raske ($10 \leq$ kreatiini kliirens < 30 ml/min/1,73 m²) neerukahjustusega uuritava ja kuuel tervel isikul (kreatiini kliirens > 90 ml/min/1,73 m²). Kui muutunud AAG-ga seondumise tõttu täheldati tamsulosiinvesinikkloriidi üldise plasmakontsentratsiooni muutust, püüdisid seondumata (aktiivse) tamsulosiinvesinikkloriidi kontsentratsioon ning ka sisemine kliirens võrdlemisi muutumatuna. Seetõttu ei ole neerukahjustusega patsientidel vaja korrigeerida tamsulosiinvesinikkloriidi kapslite annust. Kuid lõppstaadiumis neeruhaigusega (kreatiini kliirens < 10 ml/min/1,73 m²) patsientidel ei ole ravimi kasutamist uuritud.

Maksakahjustus

Dutasteriid

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

Tamsulosiin

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Aduziniga ei ole mittekliinilisi uuringuid läbi viidud. 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 seemnepõiekeste kaalu vähenemist, vähenenud sekretsiooni lissugunäärmetest 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

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

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

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kõvakapslite kest

Hüpromelloos

Karrageen (E407)

Kaaliumkloriid

Titaandioksiid (E171)

Punane raudoksiid (E172)

Päikeseloojangukollane FCF (E110)

Dutasteriidi pehmekapslid

Pehmekapsli sisu

Glütseroolmonokaprülökapaat

Butüülhüdrosütolueen (E321)

Pehmekapsli kest

Želatiin

Glütserool

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Keskmise ahelaga triglütseriidid

Letsitiin (võib sisaldada sojaõli) (E322)

Tamsulosiini pelletid

Mikrokristalliline tselluloos

Metakrüülhappe-etiülakrülaadi kopolümeeri (1:1) 30% dispersioon

Metakrüülhappe-etiülakrülaadi kopolümeer (1:1)

Magneesiumstearaat

Naatriumhüdrosiid

Triatsetiin

Talk

Titaandioksiid (E171)

6.2. Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

HPDE pudelid 30 kapsliga: pärast esmast avamist mitte kasutada üle 6 nädala

HPDE pudelid 90 kapsliga: pärast esmast avamist mitte kasutada üle 18 nädala.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

HDPE pudel, suletud alumiiniumfooliumi ja polüpropüleenist lapsekindla korgiga.

Alumiinium/alumiinium blister.

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

1005820

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.05.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

August 2020