

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dutasteride Teva, 0,5 mg pehmekapslid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 0,5 mg dutasteriidi.  
INN. *Dutasteridum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Pehmekapsel

Suurus 6, piklikud kollased läbipaistmatud želatiinist pehmekapslid, milles on värvitu või kergelt kollane õline lahus või pehme mass. Kapslil ei ole pealetükke.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Eesnäärme healoomulisest suurenemisest tingitud mõõdukate ja raskete sümptomite ravi.

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

Informatsiooni ravimi efektiivsusest ja patsiendirühmadest kliinilistes uuringutes vt lõik 5.1.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Dutasteriidi võib manustada üksinda või kombinatsioonis alfablokaatori tamsulosiiniga (0,4 mg) (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

##### *Täiskasvanud (sh eakad)*

Dutasteride Teva soovitatav annus on üks kapsel (0,5 mg), mis võetakse sisse suu kaudu üks kord ööpäevas. Eakatel ei ole annuse korrigeerimine vajalik.

##### *Neerukahjustus*

Neerukahjustuse mõju dutasteriidi farmakokineetikale ei ole uuritud. Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida (vt lõik 5.2).

##### *Maksakahjustus*

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

##### Manustamisviis

*Ettevaatusabinõud enne ravimi käsitlemist või manustamist*

Kapslid tuleb tervelt alla neelata ning neid ei tohi närida ega avada, kuna kapsli sisu võib põhjustada suuneelu limaskestast ärritust. Kapsleid võib manustada koos söögiga või ilma. Kuigi paranemist võib täheldada ka ravi varajases staadiumis, võib ravivastuse ilmnemine aega võtta kuni 6 kuud.

### 4.3 Vastunäidustused

Dutasteriid on vastunäidustatud:

- patsientidel, kellel on ülitundlikkus toimeaine, teiste 5-alfareduktaasi inhibiitorite või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- naistel, lastel ja noorukitel (vt lõik 4.6).
- raske maksakahjustusega patsientidel.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kombineeritud ravi tuleb määrata pärast hoolikat riski ja kasu suhte hindamist kõrvaltoimete (sh südamepuudulikkuse) riski võimaliku suurenemise tõttu ning pärast alternatiivsete ravivõimaluste (sh monoterapiate) kaalumist (vt lõik 4.2).

Eesnäärmevähk ja kõrge maliigsuse astmega kasvaja

4-aastases mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus REDUCE hinnati 0,5 mg dutasteriidi 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 astme 8...10 eesnäärmevähkide suuremat esinemissagedust dutasteriidiga ravitud meestel (n=29, 0,9%) platseeboga võrreldes (n=19, 0,6%). Dutasteriidi ja Gleasoni astme 8...10 eesnäärmevähkide vaheline seos ei ole selge. Seega tuleb dutasteriidi kasutavaid mehi regulaarselt hinnata eesnäärmevähi suhtes (vt lõik 5.1).

#### *Prostata-spetsiifilisele antigeen*

Eesnäärmevähi diagnoosimisel on tähtis osa prostata-spetsiifilise antigeeni (PSA) kontsentratsioonil seerumis. Dutasteride Teva põhjustab PSA keskmise sisalduse vähenemise seerumis ligikaudu 50% võrra 6 ravikuu möödudes.

Dutasteride Teva't saavatel patsientidel tuleb 6 ravikuu järel määrata uus PSA algväärtus. Seejärel on soovitatav PSA väärtuste regulaarne jälgimine. Igasugune kinnitatud tõus madalaimast PSA väärtusest dutasteriidi kasutamise ajal võib näidata eesnäärmevähi olemasolu või dutasteriidi ravi mittejärgimist ning seda tuleb hoolikalt hinnata, isegi kui väärtused jäävad endiselt 5-alfareduktaasi inhibiitorit mitte kasutavate meeste normivahemiku piiridesse (vt lõik 5.1). Dutasteriidi kasutava patsiendi PSA väärtuse tõlgendamisel tuleb võrdluseks võtta eelnevad PSA väärtused.

Ravi dutasteriidiga ei mõjuta PSA kasutamist eesnäärmevähi diagnoosimist abistava meetodina pärast uue algväärtuse määramist (vt lõik 5.1).

Seerumi PSA tase taastub algväärtuseni 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Vaba ja üld-PSA suhe püsib muutumatuna isegi dutasteriidi mõjul. Kui arstid otsustavad kasutada vaba PSA määramist eesnäärmevähi diagnoosimisel dutasteriidi ravi saavatel meestel, ei ole selle väärtuse korrigeerimine vajalik.

Enne ravi alustamist dutasteriidiga ja regulaarselt ravi ajal tuleb patsientidele teha digitaalne rektaalne uuring ning samuti teised eesnäärmevähi uuringud.

#### *Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed*

Kahes 4-aastases kliinilises uuringus oli südamepuudulikkuse juhtude esinemissagedus (teatatud juhtumite liitumise, peamiselt südamepuudulikkus ja südame paispuudulikkus) marginaalselt suurem nende isikute seas, kes võtsid kombineeritud dutasteriidi ja alfa-blokaatorit (peamiselt tamsulosiini), kui nende isikute seas, kes kombinatsiooni ei saanud. Kuid nendes uuringutes oli südamepuudulikkuse

esinemissagedus kõikides aktiivse ravi rühmades madalam kui platseeborühmas ning muud dutasteriidi või alfa-blokaatorite kohta saadud andmed ei toeta järeldust suurenenud kardiovaskulaarsete riskide kohta (vt lõik 5.1).

#### *Rinnanäärme kasvaja*

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

#### *Lekkivad kapslid*

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

#### *Maksakahjustus*

Maksahaigusega patsientidel ei ole dutasteriidi kasutamist uuritud. Ettevaatus on vajalik dutasteriidi manustamisel kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

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

Informatsioon PSA sisalduse vähenemise kohta seerumis dutasteriidravi ajal ja juhised eesnäärmevähi diagnoosimiseks vt lõik 4.4.

#### Teiste ravimite toime dutasteriidi farmakokineetikale

##### *Kasutamine koos CYP3A4 ja/või P-glükoproteiini inhibiitoritega:*

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

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

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

#### Dutasteriidi toime teiste ravimite farmakokineetikale

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

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

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

Dutasteride Teva on naistele vastunäidustatud.

### Rasedus

Nagu ka teised 5-alfareduktaasi 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 patsientide spermast, kes said ööpäevas 0,5 mg Dutasteride Teva't. Ei ole teada, kas meessoost lootele võib kahjulikult mõjuda ema kokkupuude dutasteriidi kasutava patsiendi spermaga (risk on suurim esimese 16 rasedusnädala jooksul).

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

Prekliinilisi andmeid vt lõik 5.3.

### Imetamine

Ei ole teada, kas dutasteriid eritub rinnapiima.

### Fertiilsus

Dutasteriid avaldab toimet tervete meeste seemnerakkudele (vähendab seemnerakkude arvu, seemnevedeliku kogust ja seemnerakkude liikuvust) (vt lõik 5.1). Ei ole võimalik välistada, et ravimi kasutamisel võib meestel esineda viljakuse langust.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi farmakodünaamiliste omaduste põhjal ei mõjuta dutasteriid eeldatavalt autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Dutasteriid monoteeraapiana

Esimesel raviaastal tekkisid kõrvaltoimed ligikaudu 19% 2167-st patsiendist, kes said dutasteriidi 2-aastastes III faasi platseebokontrolliga uuringutes. Enamik kõrvaltoimeid olid kerged kuni keskmise raskusega ning avaldusid reproduktiivsüsteemis. Edasise 2 aasta jooksul avatud jätku-uuringutes ei täheldatud 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 tõeline esinemissagedus on teadmata.

Väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ ); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteem	Kõrvaltoime	Esinemissagedus kliinilistest uuringutest saadud andmete alusel	
		Esinemissagedus 1. raviaasta jooksul (n=2167)	Esinemissagedus 2. raviaasta jooksul (n=1744)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Impotentsus*	6,0%	1,7%
	Libiido muutus (langus)*	3,7%	0,6%
	Ejakulatsioonihäired*^	1,8%	0,5%

	Rinnanäärme häired <sup>+</sup>	1.3%	1.3%
Immuunsüsteemi häired	Allergilised reaktsioonid, sh lööve, kihelus, nõgestõbi, piirdunud turse ja angioödeem	<b>Esinemissagedus turuletulekujärgsete andmete alusel</b>	
		Teadmata	
Psühhiaatrilised häired	Depressioon	Teadmata	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (eeskätt karvkatte vähenemine kehalt), hüpertrihhoos	Aeg-ajalt	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Testiste valulikkus ja turse	Teadmata	

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

^ hõlmab sperma hulga vähenemist.

+ Sisaldab rindade hellust ja rinnanäärmete suurenemist.

### Dutasteriid kombinatsioonis alfablokaatori tamsulosiiniga

Andmed 4 aastat kestnud uuringust CombAT, kus võrreldi 0,5 mg dutasteriidi (n=1623) ja 0,4 mg tamsulosiini (n=1611) üks kord ööpäevas eraldi ja kombinatsioonis (n=1610), 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 monoterapia ning 13%, 5%, 2% ja 2% tamsulosiini monoterapia puhul.

Kõrvaltoimete suurem esinemissagedus kombinatsioonravi rühmas esimesel ravიაastal oli tingitud selles rühmas täheldatud reproduktiivse süsteemi häirete, eriti ejakulatsioonihäirete suuremast esinemissagedusest.

CombAT uuringu analüüsis on esimese ravიაasta jooksul kirjeldatud järgmisi uurija hinnangul ravimiga seotud kõrvaltoimeid esinemissagedusega 1% või rohkem ; nende kõrvaltoimete esinemissagedus neljal ravიაastal on toodud alljärgnevas tabelis:

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus raviperioodil			
		1. aasta	2. aasta	3. aasta	4. aasta
	Kombinatsioon <sup>a</sup> (n)	(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	Pearinglus				
	Kombinatsioon <sup>a</sup>	1,4%	0,1%	<0,1%	0,2%
	Dutasteriid	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Tamsulosiin	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
Südame häired	Südamepuudulikkus (liittermin <sup>b</sup> )				
	Kombinatsioon <sup>a</sup>	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Dutasteriid	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Tamsulosiin	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Impotentsus <sup>c</sup>				
	Kombinatsioon <sup>a</sup>	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) <sup>c</sup>				
	Kombinatsioon <sup>a</sup>	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Dutasteriid	3,8%	1,0%	0,2%	0%
Tamsulosiin	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%	

	Ejakulatsiooni-häired <sup>c</sup> ^				
	Kombinatsioon <sup>a</sup>	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 <sup>d</sup>				
	Kombinatsioon <sup>a</sup>	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%

<sup>a</sup> Kombinatsioon = dutasteriid 0,5 mg üks kord ööpäevas ja tamsulosiin 0,4 mg üks kord ööpäevas.

<sup>b</sup> Südamepuudulikkuse liittermini alla kuuluvad südame paispuudulikkus, südamepuudulikkus, vasaku vatsakese puudulikkus, äge südamepuudulikkus, kardiogeenne šokk, äge vasaku vatsakese puudulikkus, parema vatsakese puudulikkus, äge parema vatsakese puudulikkus, vatsakese puudulikkus, kardiopulmonaalne puudulikkus, kongestiivne kardiomiopaatia.

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

<sup>d</sup> Sisaldab rindade hellust ja rinnanäärmete suurenemist.

^ Hõlmab sperma hulga vähenemist.

### Muud andmed

Uuringus REDUCE ilmnis 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 eesnäärme mahtu 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 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

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

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: testosteroon-5-alfareduktaasi inhibiitorid  
ATC-kood: G04CB02

#### Toimemehhanism

Dutasteriid vähendab tsirkuleeriva dihidrotestosterooni (DHT) taset, inhibeerides nii 1. tüüpi kui 2. tüüpi 5-alfareduktaasi isoensüüme, mis vastutavad testosterooni konversiooni eest DHT-ks.

*Dutasteriid monoterapiiana*

### Toime DHT/testosteroonile:

Dutasteriidi ööpäevaste annuste dihidrotetestosterooni 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 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 topeltpimeuuringus 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 multitsentrilises rahvusvahelises platseebokontrolliga topeltpimeuuringus hinnati dutasteriidi 0,5 mg/ööpäevas või platseebo toimet eesnäärme healoomulise suurenemise mõõdukate kuni raskete sümptomitega 4325 meespatsiendil, kelle eesnäärme suurus oli  $\geq 30$  ml ja PSA väärtus vahemikus 1,5...10 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. Enamus (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 (*American Urological Association Symptom Index*, 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 topeltpimeuuringus 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  $\geq 15$  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 topeltpimeuuringus 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

III faasi uuringus ei uuritud dutasteriidi toimet juuksekasvule, ent 5-alfareduktaasi inhibiitorid võivad vähendada juuste väljalangemist ja soodustada juuksekasvu mehe tüüpi juuste väljalangemisega patsientidel (androgeenne alopeetsia).

#### Kilpnäärme funktsioon

Kilpnäärme funktsiooni tervetel meestel uuriti üheaastases uuringus. Vaba türoksiini tase oli dutasteriidravi ajal stabiilne, TSH tase oli aga kergelt tõusnud (0,4 MCIU/ml võrra) võrreldes platseeboga üheaastase ravi lõppedes. Kuigi TSH tase oli muutuv, jäi TSH väärtuste mediaan (1,4...1,9 MCIU/ml) normivahemiku piiridesse (0,5...5,6 MCIU/ml), vaba türoksiini tase oli stabiilne normivahemiku piirides ja sarnane nii platseebo kui dutasteriidi puhul; TSH muutusi ei hinnatud statistiliselt olulisteks. Üheski kliinilises uuringus ei leidnud tõestust dutasteriidi ebasoodne mõju kilpnäärme funktsioonile.

#### Rinnanäärme kasvaja

2-aastase kestusega kliinilistes uuringutes, kus dutasteriidi kasutus oli 3374 patsiendiaastat, ning ravimi registreerimise hetkel 2-aastases avatud lisauuringus oli teatatud 2 meeste rinnanäärmevähi juhust dutasteriidravi saanud patsientidel ja 1 juhust platseebot saanud patsiendil. Neli aastat kestnud kliinilistes uuringutes CombAT ja REDUCE, mis hõlmavad 17 489 dutasteriidi kasutamise patsiendiaastat ning 5027 dutasteriidi ja tamsulosiini kombinatsiooni kasutamise patsiendiaastat, üheski ravigrupis ei kirjeldatud rinnanäärmevähi juhtusid.

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

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

#### Toime meeste fertiilsusele

Dutasteriidi ühekordse ööpäevase annuse (0,5 mg) toimet seemnevedeliku parameetritele hinnati 52 nädala jooksul tervetel vabatahtlikel vanuses 18...52 aastat (n=27 dutasteriid, n=23 platseebo). Jälgimisperiood kestis 24 nädalat pärast ravikuuri lõppemist. Dutasteriidi grupis oli 52. nädalal seemnerakkude kontsentratsioon, seemnevedeliku kogus ja seemnerakkude liikuvus vähenenud vastavalt 23%, 26% ja 18% võrreldes algväärtustega ning platseebogrupis esinenud parameetrite muutustega. Uuritav ravim ei avaldanud mõju seemnevedeliku kontsentratsioonile ja seemnerakkude morfoloogiale. 24 nädala möödumisel ravist püsis dutasteriidi saanud grupis seemnerakkude kontsentratsioon keskmiselt 23% madalam võrreldes algväärtustega. 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.

*Dutasteriid kombinatsioonis alfablokaator tamsulosiiniga*



Multitsentrilise rahvusvahelise randomiseeritud topeltpimeda paralleelgruppides uuringu (uuring CombAT) käigus hinnati annuseid dutasteriid 0,5 mg ööpäevas (n = 1623), tamsulosiin 0,4 mg ööpäevas (n = 1611) või kombinatsiooni dutasteriid 0,5 mg pluss tamsulosiin 0,4 mg (n = 1610) meessoost patsientidel, kellel esinesid mõõdukad kuni rasked eesnäärme healoomulise suurenemise sümptomid ning kelle eesnäärme suurus oli  $\geq 30$  ml ja PSA väärtus vahemikus 1,5...10 nanogrammi/ml. Ligikaudu 53% patsientidest olid varem kasutanud 5-alfareduktaasi inhibiitoreid või alfablokaatoreid. 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 teisesed tulemusnäitajad 2. aastal olid maksimaalse uriinivoolu kiirus (Qmax) ja eesnäärme maht.

Kombinatsiooniga saavutati oluline erinevus IPSS'i osas alates 3-ndast kuust, võrreldes dutasteriidiga ja alates 9-ndast kuust, võrreldes tamsulosiiniga. Qmax osas saavutati kombinatsiooniga oluline erinevus alates 6-ndast kuust, võrreldes dutasteriidi ja tamsulosiiniga.

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja 4. raviaastal oli aeg esimese AUR'i (*acute urinary retention*, äge uriinipeetus) või BPH'ga (*benign prostatic hyperplasia*, eesnäärme healoomuline suurenemine) seotud kirurgilise protseduurini. Pärast 4 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% kuni 74,1%]), võrreldes tamsulosiini monoteerapiaga. 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 monoteerapiaga vähendas kombinatsioonravi AUR'i ja BPH'ga seotud kirurgiliste protseduuride riski 19,6% ( $p = 0,18$  [95% CI -10,9% kuni 41,7%]). AUR'i ja BPH'ga seotud kirurgiliste protseduuride esinemissagedus 4-ndaks aastaks oli kombinatsioonravi kasutamisel 4,2% ja dutasteriidi kasutamisel 5,2%.

Efektiivsuse teisesed tulemusnäitajad pärast 4 aastat kestnud ravi olid aeg kliinilise progresseerumiseni (defineeritud kui kogum järgmistest: IPSS'i halvenemine  $\geq 4$  punkti võrra, BPH'ga seotud AUR'i juhud, kusepidamatus, kuseteede infektsioon (*urinary tract infection*, UTI) ja neerupuudulikkus), muutus Rahvusvahelisel Prostata Sümptomite Skaalal (*International Prostate Symptom Score*, IPSS), maksimaalse uriinivoolu kiirus (Qmax) ja eesnäärme maht. 4 aastat kestnud ravi tulemused on toodud allpool:

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

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

\* Kliiniline progresseerumine defineeriti kogumina: IPSS halvenemine  $\geq 4$  punkti võrra, BPH'ga seotud AUR juhud, kusepidamatus, UTI ja neerupuudulikkus.

# Mõõdetud valitud kohtades (13% randomiseeritud patsientidest)

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

b. Kombinatsiooniga saavutatud olulisus ( $p \leq 0,001$ ) vs. Dutasteride Teva 48. kuul.

#### Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

4-aastases BPH uuringus, milles dutasteriidi kasutati kombinatsioonis tamsulosiiniga 4844 mehel (uuring CombAT), oli südamepuudulikkuse (liittermin) esinemissagedus kombineeritud ravigrupis (14/1610, 0,9%) kõrgem kui kummaski monoteeraapia grupis: dutasteriid (4/1623, 0,2%) ja tamsulosiin (10/1611, 0,6%).

Eraldi 4-aastases uuringus, milles 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), täheldati südamepuudulikkuse (liittermin) suuremat esinemissagedust 0,5 mg dutasteriidi üks kord ööpäevas saanud uuritavate seas (30/4105, 0,7%) võrreldes platseebot saanud uuritavatega (16/4126, 0,4%). Selle uuringu *post-hoc* analüüs näitas südamepuudulikkuse (liittermin) suuremat esinemissagedust dutasteriidi ja alfa-blokaatorit samaaegselt kasutanud isikute seas (12/1152, 1,0%) võrreldes dutasteriidi ilma alfa-blokaatorita (18/2953, 0,6%), platseebot ja alfa-blokaatorit (1/1399, <0,1%) või platseebot ilma alfa-blokaatorita (15/2727, 0,6%) saanud uuritavatega (vt lõik 4.4).

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

#### Eesnäärmevähk ja kõrge maliigsuse astmega kasvaja

4-aastases platseebot 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. Enamus biopsia teel diagnoositud eesnäärmevähi 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 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 platseebogrupis ( $n=1$ , <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 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 ( $p=0,81$ ).

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

4-aastases eesnäärme healoomulise suurenemise uuringus (CombAT), milles ei olnud uuringuplaani järgi kohustusliku biopsia nõuet ning kõik eesnäärmevähi diagnoosid pandi põhjusega tehtud biopsia

alusel, oli Gleasoni astme 8...10 vähi esinemissagedus (n=8, 0,5%) dutasteriidi, (n=11, 0,7%) tamsulosiini ja (n=5, 0,3%) kombinatsioonravi puhul.

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

Seos dutasteriidi ja kõrge astme eesnäärmevähi vahel ei ole kindlaks tehtud.

#### *Toime seksuaalfunktsioonile*

Dutasteriidi-tamsulosiini fikseeritud annuste kombinatsiooni toimet seksuaalfunktsioonile hinnati topelpimedas 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 küsimustiku) skoori statistiliselt oluliselt ( $p<0,001$ ) suuremat vähenemist (halvenemist). See oli enamjaolt seotud pigem ejakulatsiooni ja üldise rahulolu domeenide kui erektsiooni domeenide halvenemisega. Need toimed ei mõjutanud uuringus osalejate suhtumist kombinatsioonravisse, mida hinnati statistiliselt oluliselt suurema rahuloluga kogu uuringu kestel 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.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

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.

### Jaotumine

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 (Css) on ligikaudu 40 nanogrammi/ml, mis saavutatakse pärast 0,5 mg manustamist üks kord ööpäevas 6 kuu jooksul. Seerumist eraldub spermasse keskmiselt 11,5% dutasteriidist.

### Biotransformatsioon

*In vivo* metaboliseerub dutasteriid ulatuslikult. *In vitro* metaboliseeritakse dutasteriid tsütokroom P450 3A4 ja 3A5 poolt 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 dutasteriidi muutumatul kujul vaid jälgedena (alla 0,1% annusest).

### Eritumine

Dutasteriidi eliminatsioon on annusest sõltuv ja toimub paralleelselt kahe eliminatsioonitee kaudu, millest üks on küllastuv kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ja teine mitte küllastuv.

Madalate seerumikontsentratsioonide puhul (alla 3 nanogrammi/ml) eritub dutasteriid kiiresti nii kontsentratsioonist sõltuva kui kontsentratsioonist sõltumatu eliminatsioonitee kaudu. Ühekordsete 5 mg ja 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.

#### Eakad

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

#### Neerukahjustus

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

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**

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

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

Nagu ka teiste 5-alfareduktaasi inhibiitorite puhul, on gestatsiooni ajal dutasteriidi manustamise järgselt täheldatud rottidel ja küülikutel meessoost loodete feminisatsiooni. Dutasteriidi on leitud emaste rottide verest pärast nende paaritumist dutasteriidravi saanud isasloomadega. Manustades dutasteriidi primaatidele gestatsiooni ajal, ei täheldatud meessoost loodete feminisatsiooni kui kontsentratsioonid veres olid tunduvalt kõrgemad võimalikest inimese spermas esinevatest. Ei ole tõenäoline, et dutasteriidi ülekandel spermaga oleks kahjulik mõju meessoost lootele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### *Kapsli sisu:*

Butüülhüdrosütolueen (E321)  
Glütseroolmonokaprülokapraat

#### *Kapsli kest:*

Želatiin (160 Bloom)  
Glütserool (E422)  
Titaandioksiid (E171)  
Kollane raudoksiid (E172)

Teised koostisained:  
Keskmise ahelaga triglütseriidid  
Puhastatud vesi

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Läbipaistmatud PVC/PVdC-alumiinium blistrid, milles on 10, 28, 30, 50, 60, 90 või 100 kapslit.

10 (blistris on 2 x 5 kapslit, 1 x 10 kapslit) /karp  
28 (blistris on 2 x 14 kapslit, 4 x 7 kapslit, 7 x 4 kapslit) /karp  
30 (blistris on 3 x 10 kapslit, 6 x 5 kapslit) /karp  
50 (blistris on 5 x 10 kapslit, 10 x 5 kapslit) /karp  
60 (blistris on 6 x 10 kapslit, 12 x 5 kapslit) /karp  
90 (blistris on 9 x 10 kapslit, 18 x 5 kapslit) /karp  
100 (blistris on 10 x 10 kapslit 5 x 20 kapslit) /karp  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

TEVA Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

803512

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.11.2012  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 07.11.2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

oktober 2021