

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dutasteride Accord 0,5 mg pehmekapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks kapsel võib sisaldada sojaletsitiini jääke.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pehmekapsel.

Kollased, läbipaistmatud, piklikud kapslid, mõõtmetega 16,65 x 6,68 mm, mis on täidetud läbipaistva õlija lahusega ja millele on musta tindiga trükitud „2632“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Eesnäärme healoomulise suurenemise mõõdukate ja raskete sümptomite ravi.

Ägeda uriinipeetuse riski ja operatsiooni vajaduse vähendamine eesnäärme healoomulise suurenemise mõõdukate ja raskete sümptomite korral.

Informatsiooni ravimi efektiivsusest ja patsiendirühmadest kliinilistes uuringutes vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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

Täiskasvanud (sh eakad):

Dutasteride Accord 'i soovitatav annus on üks kapsel (0,5 mg), võetuna suu kaudu üks kord ööpäevas. 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. 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 ning 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel on dutasteriidi kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

4.3 Vastunäidustused

Dutasteride Accord on vastunäidustatud:

- naistel, lastel ja noorukitel (vt lõik 4.6)
- patsientidel, kellel esineb ülitundlikkus dutasteriidi, teiste 5-alfareduktaasi inhibiitorite, letsitiini, soja, maapähkli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes
- 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).

Südamepuudulikkus

Kahes 4-aastasest kliinilises uuringus oli südamepuudulikkuse juhtude esinemissagedus (teatud juhtumite, peamiselt südamepuudulikkus ja südame paispuudulikkus, liittermin) kõrgem nende isikute seas, kes võtsid kombineeritud dutasteriidi ja alfa-blokaatorit, peamiselt tamsulosiini, kui nende isikute seas, kes kombinatsiooni ei saanud. Nendes kahes uuringus oli südamepuudulikkuse esinemissagedus madal ($\leq 1\%$) ning uuringute vahel varieeruv (vt lõik 5.1).

Toime prostata-spetsiifilisele antigeenile (PSA) ja eesnäärmevähi avastamisele

Enne Dutasteride Accord'i ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal tuleb patsientidele teha digitaalne rektaalne uuring ning samuti teised eesnäärmevähi uuringud.

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

Dutasteriidi 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 (eriti kõrge astme vähi) olemasolu või Dutasteride Accord'i 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 Dutasteride Accord'i ravi saavatel meestel, ei ole selle väärtuse korrigeerimine vajalik.

Eesnäärmevähk ja kõrge astme kasvaja

Eesnäärmevähi suurema riskiga meestel läbi viidud kliinilise uuringu (uuring REDUCE) tulemused näitasid Gleasoni skaalal 8...10 astme eesnäärmevähkide suuremat esinemissagedust dutasteriidiga ravitud meestel platseeboga võrreldes. Dutasteriidi ja kõrge astme eesnäärmevähi vaheline seos ei ole selge. Dutasteriidi kasutamisel meestel tuleb regulaarselt hinnata eesnäärmevähi riski, sh teha PSA test (vt lõik 5.1).

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).

Rinnanäärme kasvaja

Kliinilistes uuringutes (vt lõik 5.1) ja turuletulekujärgsel perioodil on dutasteriidi kasutataval meestel kirjeldatud rinnanäärmevähi teket. Arstid peavad patsiente juhendama, et nad teataksid kohe mis tahes muutustest rinnanäärmekoes, nagu tükid või eritis rinnanibust. Praegu ei ole selge, kas meeste rinnanäärmevähi ja dutasteriidi pikaajalise kasutamise vahel esineb põhjuslik seos.

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 dutasteriidi farmakokineetikat.

Dutasteriidi toime teiste ravimite farmakokineetikale

Dutasteriid ei mõjuta varfariini ega digoksiini farmakokineetikat. See näitab, et dutasteriid ei inhibeeri/indutseeri CYP2C9 või transporter-P-glükoproteiini. *In vitro* koostoimeuuringud näitavad, et dutasteriid ei inhibeeri ensüüme CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 või CYP3A4.

In vitro uuringud on näidanud, et inimese tsütokroom P450 isoensüümid CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 ja CYP2D6 ei metaboliseeri dutasteriidi.

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 Accord on naistele vastunäidustatud.

Fertiilsus

On teatatud, et 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.

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 dutasteriidi. 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.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi farmakodünaamiliste omaduste põhjal ei ole dutasteriidil märkimisväärset toimet autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

DUTASTERIID MONOTERAAPIANA

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

Alljärgnevas tabelis on toodud kontrolliga 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 $\geq 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $\geq 1/1000$); 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%
	Libido muutus (langus)*	3,7%	0,6%
	Ejakulatsioonihäired *	1,8%	0,5%
	Rinnanäärme häired [†]	1,3%	1,3%
Immuunsüsteemi	Allergilised reaktsioonid,	Esinemissagedus turuletulekujärgsete andmete alusel	

häired	sh lööve, kihelus, nõgestõbi, piirdunud turse ja angioödeem	Teadmata
Psühhiaatrilised häired	Depressioon	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (eeskätt karvkatte vähenemine kehal), hüpertrihhoos	Aeg-ajalt
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Munandite valu 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.

+ Sisaldab rindade hellust ja rinnanäärmete suurenemist.

DUTASTERIID KOMBINATSIOONIS ALFABLOKAATORI TAMSULOSIINIGA

Andmed 4 aastat kestnud CombAT-uuringust, 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 ravialaastal oli tingitud selles rühmas täheldatud reproduktiivse süsteemi häirete, eriti ejakulatsioonihäirete suuremast esinemissagedusest.

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

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus raviperioodil			
		1. aasta	2. aasta	3. aasta	4. aasta
	Kombinatsioon ^a (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 ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,2%
	Dutasteriid	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Tamsulosiin	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
Südame häired	Südamepuudulikkus (liittermin ^b)				
	Kombinatsioon ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Dutasteriid	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Tamsulosiin	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired, psühhiaatrilised häired, uuringud	Impotentsus ^c				
	Kombinatsioon ^a	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Dutasteriid	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Tamsulosiin	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	Libiido muutused (vähenemine) ^c				
	Kombinatsioon ^a	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Dutasteriid	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Tamsulosiin	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
	Ejakulatsioonihäired ^c				
	Kombinatsioon ^a	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
	Dutasteriid	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Tamsulosiin	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	Rinnanäärme häired ^d				
	Kombinatsioon ^a	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%
	Dutasteriid	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%
	Tamsulosiin	0,8%	0,4%	0,2%	0%

^a Kombinatsioon = dutasteriid 0,5 mg üks kord ööpäevas ja tamsulosiin 0,4 mg üks kord ööpäevas

^b 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.

^c 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.

^d Sisaldab rindade hellust ja rinnanäärmete suurenemist.

MUUD ANDMED

Uuringus REDUCE ilmnes Gleasoni skaalal 8...10 astme eesnäärmevähkide suurem esinemissagedus dutasteriidiga ravitud meestel platseeboga võrreldes (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Ei ole kindlaks tehtud, kas dutasteriidi 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 teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee 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: eesnäärme healoomulise hüpertroofia korral kasutatavad ained – testosteroon-5-alfareduktaasi inhibiitorid, ATC-kood: G04CB02

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

DUTASTERIID MONOTERAAPIANA

Toime DHT/testosteroonile:

Dutasteriidi ööpäevaste annuste dihidrotestosterooni (DHT) 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 testosteroonisisalduse 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.

KLIIINILISED UURINGUD

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 ≥ 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 (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 topeltpimeuuringus täheldatud AUA-SI skoori paranemine säilis ka avatud jätku-uuringutes, mis toimusid järgneva 2 aasta jooksul.

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 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 esinemissagedus 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.

Rinnanäärmekasvajad

2-aastase kestusega kliinilistes uuringutes, kus dutasteriidi kasutus oli 3374 patsiendiaastat, ning ravimi registreerimise hetkel 2-aastases avatud lisauuringus oli teatatud 2 rinnanäärmevähi juhust dutasteriidravi saanud patsientidel ja 1 juhust platseebot saanud patsiendil. 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.

Praegu ei ole selge, kas meeste rinnanäärmevähi ja dutasteriidi pikaajalise kasutamise vahel esineb põhjuslik seos.

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 püsidid 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 topeltpimedada 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 ≥ 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 teised tulemusnäitajad 2. aastal olid maksimaalse uriinivoolu kiirus (Q_{max}) ja eesnäärme maht. Kombinatsiooniga saavutati oluline erinevus IPSS'i osas alates 3-ndast kuust, võrreldes dutasteriidiga ja alates 9-ndast kuust, võrreldes tamsulosiiniga. Q_{max} osas saavutati kombinatsiooniga oluline erinevus alates 6-ndast kuust, võrreldes dutasteriidi ja tamsulosiiniga.

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja 4. raviaastal oli aeg esimese AUR'i või BPH'ga 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 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 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 teised tulemusnäitajad pärast 4 aastat kestnud ravi olid aeg kliinilise progresseerumiseni (defineeritud kui kogum järgmistest: IPSS'i halvenemine ≥ 4 punkti võrra, BPH'ga seotud AUR'i juhud, kusepidamatus, kuseteede infektsioon (UTI) ja neerupuudulikkus),

muutus Rahvusvahelisel Prostata Sümptomite Skaalal (IPSS), maksimaalse uriinivoolu kiirus (Q_{max}) ja eesnäärme maht. 4 aastat kestnud ravi tulemused on toodud allpool:

Parameeter	Ajäühik	Kombinatsioon	Avodart	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
Q_{max} (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 ≥ 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. Avodart 48. kuul.

SÜDAMEPUUDULIKKUS

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 monoterapia 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 liittermini suuremat esinemissagedust dutasteriidi ja alfablokaatorit 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).

EESNÄÄRMEVÄHK JA KÕRGE ASTME KASVAJAD

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 5...6 aste, 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).

4-aastasest 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.

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

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 (C_{ss}) 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.

Eritumine

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).

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:

Glütseroolmonokaprüülökapaat tüüp I, (capmul MCM, NF (mono- ja diglütseriidid, NF)
Butüülhüdrosütolueen (E 321)

Kapsli kest:

Želatiin (E 441)
Glütserool (E 422)
Titaandioksiid (E 171)
Kollane raudoksiid (E 172)
Sojaletsitiin (E 322)
Šellaki glasuur etanoolis
Must raudoksiid (E 172)
Ammooniumhüdrosiid (E 527)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Dutasteride Accord 0,5 mg pehmekapslid on pakendatud PVC/PVDC/alumiiniumblistritesse. Pakendi suurused: 10, 30, 50, 60 ja 90 kapslit.

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

880915

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16.09.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

aprill 2019