

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Teduva, 0,5 mg pehmekapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Teadaolevat toimet omav abiaine: letsitiin (võib sisaldada sojaõli)
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pehmekapsel.

Kapslid on läbipaistmatud kollased piklikud pehmed želatiinkapslid, mis on täidetud õlise kollaka vedelikuga. Kapslitel ei ole pealetrükki.

Pehmekapslite mõõdud on: $19 \pm 0,8$ mm x $6,9 \pm 0,4$ mm

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Teduva't võib manustada eraldi või kombinatsioonis alfablokaatori tamsulosiiniga (0,4 mg) (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

Täiskasvanud (sh eakad patsiendid)

Teduva soovitatav annus on üks kapsel (0,5 mg), mis võetakse suu kaudu üks kord ööpäevas. Kuigi paranemist võib täheldada ka ravi varajases staadiumis, võib ravivastuse ilmnemine aega võtta kuni 6 kuud. Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustusega patsiendid

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

Maksakahjustusega patsiendid

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

Manustamisviis

Kapslid tuleb neelata tervelt, neid ei tohi närida ega avada, sest kapsli sisu võib põhjustada suu ja neelu limaskesta ärritust. Kapsleid võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Teduva on vastunäidustatud:

- naistele, lastele ja noorukitele (vt lõik 4.6);
- patsientidele, kellel on ülitundlikkus dutasteriidi, teiste 5-alfa reduktaasi inhibiitorite, soja, maapähklite või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- raske maksakahjustusega patsientidele.

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 liitterminid, peamiselt südamepuudulikkus ja südame paispuudulikkus) kõrgem nende isikute seas, kes võtsid kombineeritult dutasteriidi ja alfablokaatorit, 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 dutasteriidiga 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. Dutasteriid 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 väärtusi regulaarselt jälgida. Igasugune kinnitatud tõus madalaimast PSA väärtusest dutasteriidi kasutamise ajal võib näidata eesnäärmevähi (eriti kõrge astme vähi) olemasolu või dutasteriid-ravi mittejärgimist ning seda tuleb hoolikalt hinnata, isegi kui väärtused jäävad endiselt 5-alfa reduktaasi 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 sega PSA kasutamist eesnäärmevähi diagnoosimist abistava meetodina pärast uue algväärtuse määramist (vt lõik 5.1).

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

Eesnäärmevähk ja kõrge astme kasvaja:

Eesnäärmevähi suurenenud riskiga meestel läbi viidud kliinilise uuringu (uuring REDUCE) tulemused näitasid Gleasoni astme 8...10 eesnäärmevähkide suuremat esinemissagedust dutasteriidiga ravitud meestel platseeboga võrreldes. Dutasteriidi ja kõrge astme eesnäärmevähi vaheline seos ei ole selge. Dutasteriidi kasutavatel 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 lekkivate kapslitega peab vastavat piirkonda otsekohe pesema vee ja seebiga.

Maksakahjustus:

Maksahaigusega patsientidel ei ole dutasteriidi kasutamist uuritud. Ettevaatus on vajalik dutasteriidi manustamisel kerge kuni mõõduka 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 teatatud rinnavähi tekkest. Arstid peavad patsiente juhendama, et nad teataksid kohe mis tahes muutustest rinnanäärmeekoes, nagu tükid või eritis rinnanibust. Praegu ei ole selge, kas meeste rinnavähi ja dutasteriidi pikaajalise kasutamise vahel esineb põhjuslik seos.

See ravimpreparaat sisaldab letsitiini, mis on toodetud sojaõlist. Ärge kasutage seda ravimit, kui olete allergiline maapähklite või soja suhtes (vt lõik 4.3).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Informatsiooni saamiseks PSA sisalduse vähenemise kohta seerumis ravi ajal dutasteriidiga 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. Farmakokineetilises populatsiooniuuringus oli dutasteriidi kontsentratsioon seerumis siiski keskmiselt 1,6...1,8 korda suurem väikesel arvul patsientidel, kes said samaaegset ravi verapamiili või diltiaseemiga (mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid ja P-glükoproteiini inhibiitorid), kui teistel patsientidel.

Dutasteriidi pikaajaline kooskasutamine ravimitega, mis on tugevad ensüümi CYP3A4 inhibiitorid (nt ritonaviir, indinaviir, nefasodoon, itrakonasool, suukaudne ketokonasool), võib viia dutasteriidi kontsentratsiooni suurenemiseni seerumis. 5-alfa reduktaasi täiendav inhibeerimine dutasteriidi kõrgemate kontsentratsioonide puhul ei ole tõenäoline. Kõrvaltoimete ilmnemisel võib siiski 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 ega transport-P-glükoproteiini. *In vitro* koostoimeuuringud näitavad, et dutasteriid ei inhibeeri ensüüme CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 või CYP3A4.

Väikeses kahenädalase kestusega uuringus (n=24) tervetel meestel ei mõjutanud dutasteriid (0,5 mg ööpäevas) tamsulosiini ega terasosiini farmakokineetikat. Selles uuringus ei ilmnunud ka farmakodünaamilisi koostoimeid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Teduva on naistele vastunäidustatud.

Fertiilsus

Manustades dutasteriidi tervetele meestele, on see avaldanud toimet seemnerakkudele (vähendab seemnerakkude arvu, seemnevedeliku kogust ja seemnerakkude liikuvust) (vt lõik 5.1). Ei saa välistada, et ravimi kasutamisel võib meestel esineda viljakuse langust.

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 nende isikute spermast, kes said 0,5 mg dutasteriidi ööpäevas. 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-alfa reduktaasi inhibiitorite puhul, soovitatakse patsiendi rasedal või võimaliku rasedusega partneril hoiduda kokkupuutest spermaga, kasutades kondoomi.

Prekliiniliste andmete kohta teabe saamiseks vt lõik 5.3.

Imetamine

Ei ole teada, kas dutasteriid eritub inimese rinnapiima.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

DUTASTERIID MONOTERAAPIANA

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

Alljärgnevas tabelis on toodud kontrolliga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt kirjeldatud kõrvaltoimed. Loetletud on kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed, mis uurija hinnangul olid ravimiga seotud (esinemissagedusega $\geq 1\%$) ja mille esinemissagedus oli esimese raviaasta jooksul suurem dutasteriidiga ravitud patsientidel platseeboga võrreldes. Turuletulekujärgsed kõrvaltoimed on saadud spontaansete turuletulekujärgsete andmete põhjal, mistõttu tõeline esinemissagedus ei ole teada:

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

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 ⁺	1,3%	1,3%
Immuunsüsteemi häired	Allergilised reaktsioonid, sh lööve, sügelus, nõgestõbi, piirdunud turse ja angioödeem	Esinemissagedus turuletulekujärgsete andmete alusel	
		Teadmata	
Psühhiaatrilised häired	Meeleolu langus	Teadmata	

Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (eeskätt karvkatte vähenemine kehalt), hüpertrihoos	Aeg-ajalt
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Munandite valu ja turse	Teadmata

* Need seksuaalsed kõrvaltoimed on seotud dutasteriid-raviga (hõlmavad nii monoterapiat kui kominatsioonravi tamsulosiiniga). Need kõrvaltoimed võivad püsida pärast ravi lõpetamist. Dutasteriidi roll nende püsimises on teadmata.

+ hõlmab rindade hellust ja 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 oli ravimiga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus esimesel, teisel, kolmandal ja neljandal ravიაastal vastavalt 22%, 6%, 4% ja 2% dutasteriidi/tamsulosiini kombinatsioonravi, 15%, 6%, 3% ja 2% dutasteriidi monoterapiat ning 13%, 5%, 2% ja 2% tamsulosiini monoterapiat puhul.

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

Järgmisi uurija hinnangul ravimiga seotud kõrvaltoimeid on kirjeldatud esinemissagedusega $\geq 1\%$ esimese ravიაasta jooksul CombAT uuringu analüüsis; nende kõrvaltoimete esinemissagedus neljal ravიაastal on toodud alljärgnevas tabelis:

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus raviperioodi ajal			
		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	Peeringlus				
	Kombinatsioon ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,2%
	Dutasteriid	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Tamsulosiin	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
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%
	Ejakulatsiooni häired ^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 dutasteriid-raviga (hõlmavad nii monoteraapiat kui kombinatsioonravi tamsulosiiniga). Need kõrvaltoimed võivad püsida pärast ravi lõpetamist. Dutasteriidi roll nende püsimises on teadmata.

^d Hõlmab rindade hellust ja rindade suurenemist.

MUUD ANDMED

Uuringus REDUCE ilmnes Gleasoni astme 8...10 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.

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsel perioodil on teatatud kõrvaltoimet: rinnavähk meestel (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 dutasteriidile puudub, mistõttu tuleb üleannustamise kahtluse korral vastavalt vajadusele rakendada sümptomaatilist toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: uroloogias kasutatavad ained; testosteroon-5-alfareduktaasi inhibiitorid, ATC-kood: G04CB02.

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

TEDUVA MONOTERAAPIANA

Toime DHT-le/testosteroonile:

Dutasteriidi ööpäevaste annuste 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 keskmine tõus seerumis 19% nii 1 kui ka 2 aasta möödudes.

Toime eesnäärme mahule:

Eesnäärme mahu märkimisväärset vähenemist on täheldatud juba üks kuu pärast ravi alustamist ja see jätkus 24 kuu jooksul ($p < 0,001$). Dutasteriid viis eesnäärme kogumahu keskmise 23,6% vähenemiseni (54,9 ml-lt enne ravi kuni 42,1 ml-ni) 12 kuu möödudes võrreldes keskmise 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 7,9% suurenemisega (26,8 ml-lt 27,5 ml-ni) platseebogrupis 12 kuu möödudes. Esimese 2 aasta jooksul 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 isikust lõpetas avatud uuringu 2 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. Gruppidevahelised erinevused olid statistiliselt olulised. Esimese 2 aasta jooksul 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 2 aasta jooksul 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

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

Kilpnäärmefunktsioon

Kilpnäärmefunktsiooni uuriti üheaastases uuringus tervetel meestel. 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, jäid TSH mediaanväärtused (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, mille käigus kasutas dutasteriidi 3374 patsienti, ning ravimi registreerimise hetkel 2-aastasest avatud lisauuringus oli teatatud 2 rinnavähi juhtumist dutasteriidravi saanud patsientidel ja 1 juhtumist 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 rinnavähi juhtusid.

Praegu ei ole selge, kas meeste rinnavähi 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). Jälgimisperiod 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 seemnerakkude 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 dutasteriidi grupi isikul seemnerakkude kontsentratsiooni vähenemine 52 nädala jooksul rohkem kui 90% võrreldes algväärtustega. 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 ALFABLOKAATORI TAMSULOSIINIGA

Multitsentrilise rahvusvahelise randomiseeritud topeltpimedas 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% isikutest oli varem kasutanud 5-alfareduktaasi inhibiitoreid või alfablokaatoreid. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja 2 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-ndal 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 monoterapiiaga. AUR-i või BPH-ga seotud kirurgiliste protseduuride esinemissagedus 4-ndaks aastaks oli 4,2% kombinatsioonravi kasutamisel ja 11,9% tamsulosiini kasutamisel (p < 0,001). Võrreldes dutasteriidi monoterapiiaga 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 ≥ 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	Ajahetk	Kombinatsioon	Dutasteriid	Tamsulosiin
AUR või BPH 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 ($p < 0,001$) vs. tamsulosiin 48. kuul.

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

SÜDAMEPUUDULIKKUS

4-aastases BPH uuringus, kus dutasteriidi kasutati kombinatsioonis tamsulosiiniga 4844 mehel (uuring CombAT), oli liitterminite järgi südamepuudulikkus kombineeritud ravigrupis (14/1610; 0,9%) kõrgem kui kummaski monoterapia grupis: dutasteriid (4/1623; 0,2%) ja tamsulosiin (10/1611; 0,6%).

Eraldiseisvas 4-aastases 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-aastaste meeste puhul) või 3...10,0 nanogrammi/ml (üle 60-aastaste meeste puhul) (uuring REDUCE), täheldati südamepuudulikkuse liittermini suuremat esinemissagedust 0,5 mg dutasteriidi üks kord ööpäevas saanud isikute seas (30/4105; 0,7%) platseebot saanud isikutega võrreldes (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 alfablokaatorita (18/2953; 0,6%),

platseebot ja alfablokaatorit (1/1399; < 0,1%) või platseebot ilma alfablokaatorita (15/2727; 0,6%) saanud isikutega (vt lõik 4.4).

Eesnäärmevähk ja kõrge astme 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-aastaste meeste puhul) või 3...10,0 nanogrammi/ml (üle 60-aastaste meeste puhul) (uuring REDUCE), olid 6706 isiku kohta olemas eesnäärme nõelbiopsia (uuringuplaani järgi kohustuslik) andmed Gleasoni astme määramiseks. Eesnäärmevähi diagnoositi uuringus 1517 isikul. Enamus biopsia teel diagnoositud eesnäärmevähi juhtudest olid mõlemas ravigrupis madala astme vähid (Gleasoni aste 5...6, 70%).

Dutasteriidi grupis (n = 29, 0,9%) oli Gleasoni astme 8...10 eesnäärmevähkide esinemissagedus suurem kui platseebogrupis (n = 19, 0,6%) (p = 0,15). 1...2. aastal oli Gleasoni astme 8...10 vähiga isikute 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 astme 8...10 vähi juhtumeid kui platseebogrupis (n = 1; < 0,1%) (p = 0,0035). Puuduvad andmed dutasteriidi toime kohta eesnäärmevähi riskiga meestel pärast 4 aastat. Gleasoni astme 8...10 vähi diagnoosiga isikute protsent oli dutasteriidi grupis erinevatel uuringuperioodidel (1...2. aasta ja 3...4. aasta) ühesugune (0,5% igal uuringuperioodil), samal ajal kui platseebogrupis oli Gleasoni astme 8...10 vähi diagnoosiga isikute protsent väiksem 3...4. aastal kui 1...2. aastal (vastavalt < 0,1% versus 0,5%) (vt lõik 4.4). Gleasoni astme 7...10 vähi juhtude esinemissageduse osas erinevus puudus (p = 0,81).

4-aastases eesnäärme healoomulise suurenemise uuringus (CombAT), kus ei olnud uuringuplaani järgi kohustuslikku biopsia nõuet ning kõik eesnäärmevähi diagnoosid pandi põhjusega tehtud biopsia alusel, olid Gleasoni astme 8...10 vähi esinemissagedused (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 selge.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast dutasteriidi ühekordse 0,5 mg annuse suukaudset manustamist on dutasteriidi maksimaalse kontsentratsiooni saavutamise 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 spermasse jaotub 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 (igauks eraldi alla 5%). Inimese uriinist on leitud vaid jääke muutumatul kujul dutasteriidist (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 kontsentratsioonide puhul seerumis (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 tervel meessoost katseisikul vanuses 24...87 aastat dutasteriidi ühekordse 5 mg annuse manustamise järgselt. Ei leitud vanuse olulist mõju dutasteriidi kontsentratsioonile, kuid ravimi poolväärtusaeg oli lühem alla 50-aastastel meestel. 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 ning 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 dutasteriidi gestatsiooni ajal manustamise järgselt täheldatud meessoost loodete feminisatsiooni rottidel ja küülikutel. Dutasteriidi on leitud emaste rottide verest pärast nende 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.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu:

Butüülhüdrosütolueen (E321)
Monokaprülökapaatglütserool (I tüüpi)

Kapsli kest:

Želatiin
Glütserool
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)

Teised koostisosad:

Keskmise ahelaga triglütseriidid

Letsitiin (võib sisaldada sojaõli) (E322)

Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valged läbipaistmatud PVC/PVDC-alumiinium blistrid, mis sisaldavad 10, 30, 60 või 90 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Dutasteriid imendub läbi naha, seetõttu peavad naised, lapsed ja noorukid vältima kokkupuudet lekkivate kapslitega. Kokkupuute korral lekkivate kapslitega 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

Haarlem, 2031GA

Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

923716

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.11.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

november 2016