

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dutrys 0,5 mg pehmekapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pehmekapsel sisaldab 0,5 mg dutasteriidi.

INN. *Dutasteridum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pehmekapsel

Dutrys pehmekapslid on piklikud, helekollast värvi, läbipaistva vedelikuga täidetud pehmed želatiinikapslid (ligikaudu 16,5 x 6,5 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.

Informatsiooni ravimi efektiivsusest ja patsiendirühmadest kliinilistes uuringutes vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Annustamine

Täiskasvanud (sh eakad patsiendid)

Dutrys'i soovitatav annus on üks kapsel (0,5 mg), mis võetakse sisse suu kaudu üks kord ööpäevas.

Kapslid tuleb tervelt alla neelata ning neid ei tohi närida ega avada, kuna kapsli sisu võib põhjustada orofarüingealse limaskesta 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 patsientidel ei ole annuse kohandamine 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).

4.3 Vastunäidustused

Dutrys on vastunäidustatud:

- naistel, lastel ja noorukitel (vt lõik 4.6);
- patsientidel, kellel on ülitundlikkus toimeaine, teiste 5-alfa reduktaasi inhibiitorite, soja, maapähklite 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-aastases 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 väärtuste regulaarne jälgimine. Igasugune kinnitatud tõus madalaimast PSA väärtusest dutasteriidi kasutamise ajal võib näidata eesnäärmevähi (eriti kõrge astme vähi) olemasolu või dutasteriidi-ravi mittejärgimist ning seda tuleb hoolikalt hinnata, isegi kui väärtused jäävad endiselt 5 α - 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 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 üldise 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.

Eesnäärmevähk ja kõrge astme kasvaja

Eesnäärmevähi suurema 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 kasutataval 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 rinnavähi teket. Arstid peavad patsiente juhendama, et nad teataksid kohe mis tahes muutustest rinnanäärmeekoes, nagu tükid või eritus rinnanibust. Praegu ei ole selge, kas meeste rinnavähi ja dutasteriidi pikaajalise kasutamise vahel esineb põhjuslik seos.

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. 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 kooskasutamine ravimitega, mis on tugevad ensüümi CYP3A4 inhibiitorid (nt ritonaviir, indinaviir, nefasodoon, itrakonool, suukaudne ketokonool), 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 viimase farmakokineetikat.

Dutasteriidi toime teiste ravimite farmakokineetikale

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Dutasteriid on naistele vastunäidustatud.

Rasedus

Nagu ka teised 5-alfa reduktaasi inhibiitorid, inhibeerib dutasteriid testosterooni muutmist 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 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 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 ole dutasteriidil märkimisväärset toimet autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Dutasteriid monoterapiiana

Esimesel ravიაastal 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 kahe 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 (esinemissagedus 1% või rohkem) ja mille esinemissagedus oli esimese ravიაasta jooksul suurem dutasteriidiga ravitud patsientidel platseeboga võrreldes. Turuletulekujärgsed kõrvaltoimed on saadud spontaansete turuletulekujärgsete teatiste põhjal, mistõttu tõeline esinemissagedus ei ole teada:

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

Organsüsteem	Kõrvaltoime	Esinemissagedus kliinilistest uuringutest saadud andmete alusel	
		Esinemissagedus esimese ravიაasta jooksul (n=2167)	Esinemissagedus teise ravიაasta 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), hüpertrihhoos	Aeg-ajalt
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Munandite valu ja turse	Teadmata

* Need seksuaalsed kõrvaltoimed on seotud dutasteriidi raviga (hõlmavad nii monoterapiat kui kombineeritud ravi tamsulosiiniga). Need kõrvaltoimed võivad jääda püsima 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 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 monoterapiat ning 13%, 5%, 2% ja 2% tamsulosiini monoterapiat puhul.

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

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

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus raviperioodi ajal			
		1.aasta	2.aasta	3.aasta	4.aasta
Organsüsteemi klass	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%	0,20%
	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 dutasteriidi raviga (hõlmavad nii monoterapiat kui kombinatsioonravi tamsulosiiniga). Need kõrvaltoimed võivad püsida pärast ravi lõpetamist. Dutasteriidi roll nende püsimises on teadmata.

^d Hõlmab rinnade hellust ja suurenemist.

Muud andmed

Uuringus REDUCE ilmnis 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 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 2. tüüpi 5 α -reduktaasi isoensüüme, mis vastutavad testosterooni konversiooni eest DHT-ks.

Dutasteriid monoterapiana

Toime dihidrotestosteroonile/testosteroonile

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

Eesnäärme healoomulise suurenemisega patsientidel, kes said 0,5 mg dutasteriidi ööpäevas, oli DHT sisalduse keskmine langus seerumis 94% 1 aasta ja 93% 2 aasta möödudes ning testosteroonisisalduse keskmine tõus 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 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 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 ≥ 30 ml ja PSA väärtus vahemikus 1,5...10 ng/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 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).

Kilpnäärme funktsioon

Kilpnäärme funktsiooni uuriti üheaastases uuringus tervete meestega. 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 keskmised TSH väärtused (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 kasvavad

2-aastase kestusega kliinilistes uuringutes, mille käigus kasutas dutasteriidi 3374 patsienti, ning ravimi registreerimise hetkel 2-aastases avatud lisauuringus oli teatatud 2 rinnavähi juhust dutasteriidravi saanud patsientidel ja 1 juhust platseebot saanud patsiendil. Neli aastat kestnud kliinilistes uuringutes CombAT ja REDUCE, mis hõlmavad 17489 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). 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 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 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 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 ng/ml.

Ligikaudu 53% patsientidest olid varem kasutanud 5-alfa reduktaasi inhibiitoreid või alfa-blokaatoreid. 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-ndal ravialaastal oli aeg esimese AUR'i või BPH'ga (*benign prostatic hyperplasia*) seotud kirurgilise protseduurini. Pärast 4 ravialaastat 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-ndaks 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	Ajähik	Kombinatsioon	Dutasteriid	Tamsulosiin
AUR või BPH seotud kirurgiline protseduur (%)	Esinemissagedus 48-ndal kuul	4,2	5,2	11,9 ^a
Kliiniline progresseerumine*(%)	48.kuu	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a
IPSS (ühikud)	[Algväärtus] 48.kuu (muutus algväärtusest)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^b	[16,4] -3,8 ^a
Q_{max} (ml/sek)	[Algväärtus] 48.kuu (muutus algväärtusest)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a
Eesnäärme maht (ml)	[Algväärtus] 48.kuu (% muutus algväärtusest)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
Eesnäärme üleminekutsooni maht (ml)#	[Algväärtus] 48.kuu (% muutus algväärtusest)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
BPH mõju infektsioon (BII) (ühikud)	[Algväärtus] 48.kuu (muutus algväärtusest)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a
IPSS küsimus 8 (BPH-ga seotud tervislik seisund) (ühikud)	[Algväärtus] 48.kuu (muutus algväärtusest)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

Algväärtused on keskmised väärtused ning muutused algväärtustest on kohandatud keskmised 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. dutasteriid 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 %).

Eraldi 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 ng/ml (50...60-aastased mehed) või 3...10,0 ng/ml (üle 60-aastased mehed) (uuring REDUCE), täheldati südamepuudulikkuse liittermini suuremat esinemissagedust 0,5 mg dutasteriidi üks kord ööpäevas saanud uuritavate seas (30/4105, 0,7%) platseebot saanud uuritavatega võrreldes (16/4126; 0,4%). Selle uuringu *post-hoc* analüüs näitas südamepuudulikkuse liittermini 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 alfablokaatorit (1/1399; <0,1%) või platseebot ilma alfablokaatorita (15/2727; 0,6%) saanud uuritavatega (vt lõik 4.4).

Eesnäärmevähk ja kõrge astme kasvajakas

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 ng/ml (50...60-aastased mehed) või 3...10,0 ng/ml (üle 60-aastased mehed) (uuring REDUCE), olid 6706 uuritava kohta olemas eesnäärme nõiibiopsia (uuringuplaani järgi kohustuslik) andmed Gleasoni astme määramiseks. Eesnäärmevähki 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 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 astme 8...10 vähke 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 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 astme 8...10 vähi diagnoosiga uuritavate protsent väiksem 3...4. aastal kui 1...2. aastal (vastavalt <0,1% versus 0,5%) (vt lõik 4.4). Gleasoni astme 7...10 vähkide 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, 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 ng/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 (mis kõik moodustavad alla 5%). Inimese uriinis leidub vaid jääke dutasteriidist muutumatul kujul (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 ng/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 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

Nagu ka teiste 5-alfa reduktaasi inhibiitorite puhul, on dutasteriidi gestatsiooni ajal manustamise järgselt täheldatud meessoost loodete feminisatsiooni rottidel ja küülikutel. Dutasteriidi on leitud emaste rottide verest pärast nende paaritumist dutasteriidravi saanud isasloomadega. Kui dutasteriidi manustati gestatsiooni ajal primaatidele, ei täheldatud meessoost loodete feminisatsiooni

konsentratsioonide 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

Propüleenglükoolmonokaprülaad, tüüp II
Butüülhüdrosütolueen (E321)

Kapsli kest

Želatiin
Glütserool
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida blister välipakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev kolmekordne (PVC-PE-PVDC)/alumiinium blister: 10, 30, 50, 60 või 90 pehmekapslit karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Dutasteriid imendub läbi naha, mistõttu tuleb vältida 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

KRKA d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

927516

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10.01.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

jaanuar 2017