

1. IME ZDRAVILA

Dutrex 0,5 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena mehka kapsula vsebuje 0,5 mg dutasterida.

Pomožne snovi z znanim učinkom: lecitin (lahko vsebuje sojino olje).
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapsula, mehka

Mehke želatinaste kapsule so neprozorne, rumene, podolgovate, napolnjene z rumeno oljno raztopino, brez oznak.

Velikost mehkih kapsul: $19 \pm 0,8$ mm x $6,9 \pm 0,4$ mm

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje zmernih do hudih simptomov benigne hiperplazije prostate (BHP).
Zmanjševanje tveganja za akutno zadrževanje urina (ARU) in potrebe po kirurškem posegu pri bolnikih z zmernimi do hudimi simptomi BHP. Za informacije o učinkih zdravljenja in populacijah bolnikov v kliničnih preskušanjih glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Dutrex je mogoče uporabiti samostojno ali v kombinaciji z antagonistom adrenergičnih receptorjev alfa tamsulozinom (0,4 mg) (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

Odrasli (vključno s starejšimi osebami):

Priporočen odmerek zdravila Dutrex je ena kapsula (0,5 mg), ki se vzame peroralno enkrat na dan. Izboljšanje se sicer lahko opazi že v zgodnji fazi, vendar pa lahko traja tudi do 6 mesecev, preden se doseže učinek zdravljenja. Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Vpliv okvare ledvic na farmakokinetične lastnosti dutasterida ni bil raziskan. Po predvidevanjih pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Vpliv okvare jeter na farmakokinetične lastnosti dutasterida ni bil raziskan, zato je pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4 in poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je uporaba dutasterida kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Bolnik mora kapsulo pogoltniti celo. Kapsul ne sme žvečiti ali odpirati, saj lahko stik z vsebino kapsule vodi do draženja ustne in žrelne sluznice. Bolnik lahko kapsule jemlje skupaj s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba zdravila Dutrex je kontraindicirana pri:

- ženskah, otrocih in mladostnikih (glejte poglavje 4.6);
- bolnikih, ki so preobčutljivi na dutasterid, druge zaviralce 5-alfa reduktaze, sojo, arašide ali katero koli drugo pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- bolnikih s hudo okvaro jeter.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi možnosti povečanega tveganja neželenih učinkov (vključno s srčnim popuščanjem) je treba kombinirano zdravljenje predpisati le po natančni oceni koristi in tveganja ter upoštevaje druge možnosti zdravljenja, vključno z možnostjo monoterapij (glejte poglavje 4.2).

Srčno popuščanje:

V dveh 4-letnih kliničnih študijah je bila incidenca srčnega popuščanja (skupen izraz za dogodke, o katerih so poročali, predvsem srčno popuščanje in kongestivno srčno popuščanje) večja med bolniki, ki so uporabljali kombinacijo dutasterida in antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa, predvsem tamsulozina, kot med bolniki, ki te kombinacije niso uporabljali. V teh dveh preskušanjih je bila incidenca srčnega popuščanja majhna ($\leq 1\%$) in se je med študijama razlikovala (glejte poglavje 5.1).

Vplivi na prostatični specifični antigen (PSA) in odkrivanje raka prostate:

Preden se uvede zdravljenje z dutasteridom, je treba pri bolnikih opraviti tako digitalni rektalni pregled kot tudi druge preiskave, povezane z odkrivanjem raka prostate, in jih nato ponavljati v rednih časovnih presledkih.

Serumska koncentracija prostatičnega specifičnega antigena (PSA) je pomembna komponenta pri odkrivanju raka prostate. Po 6 mesecih zdravljenja z dutasteridom se povprečne vrednosti PSA v serumu zmanjšajo za približno 50 %.

Bolniki, ki prejemajo dutasterid, morajo po 6 mesecih zdravljenja z zdravilom Dutrex opraviti novo določitev izhodiščne vrednosti PSA. Priporoča se redno spremljanje vrednosti PSA. Vsako potrjeno povišanje od najnižje vrednosti PSA pri bolnikih, ki se zdravijo z dutasteridom, lahko pomeni prisotnost raka prostate (zlasti visoke stopnje) ali nesodelovanje bolnika pri zdravljenju z dutasteridom. Tako povišanje je treba natančno ovrednotiti, tudi če so vrednosti še v normalnem območju za moške, ki ne jemljejo zaviralca 5 α -reduktaze (glejte poglavje 5.1). Pri vrednotenju vrednosti PSA pri bolnikih, ki jemljejo dutasterid, je treba za primerjavo uporabiti predhodne vrednosti PSA med zdravljenjem z dutasteridom.

Ko je določeno novo izhodišče, zdravljenje z dutasteridom ne vpliva na uporabo PSA kot pomoč pri postavljanju diagnoze raka prostate (glejte poglavje 5.1). Celokupne serumske vrednosti PSA se v 6 mesecih po prekinitvi zdravljenja vrnejo na izhodiščne vrednosti. Razmerje med prostim in celokupnim PSA ostaja nespremenjeno tudi pod vplivom dutasterida. Če zdravniki izberejo odstotek prostega PSA kot pomoč pri odkrivanju raka prostate pri moških, ki se zdravijo z dutasteridom, odstotka prostega PSA predvidoma ni treba prilagoditi.

Rak prostate in tumorji visoke stopnje:

Rezultati ene klinične študije (študija REDUCE) pri moških z večjim tveganjem za raka prostate so pokazali večjo incidenco rakov prostate stopnje 8–10 po Gleasonu med moškimi, ki so prejeli dutasterid, kot med tistimi, ki so prejeli placebo. Povezava med dutasteridom in rakom prostate visoke stopnje ni pojasnjena. Moške, ki prejemajo dutasterid, je treba redno ocenjevati glede tveganja raka prostate, vključno s testiranjem vrednosti PSA (glejte poglavje 5.1).

Kapsule, ki puščajo:

Dutasterid se absorbira skozi kožo, zato se morajo ženske, otroci in mladostniki izogibati stiku s kapsulami, ki puščajo vsebino (glejte poglavje 4.6). Če pride do stika z vsebino kapsule, je treba stično površino kože takoj umiti z milom in vodo.

Okvara jeter:

Pri bolnikih z boleznijo jeter uporaba dutasterida ni bila raziskana. Pri dajanju dutasterida bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter je potrebna previdnost (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Neoplazija prsi:

Pri moških, ki so jemali dutasterid med kliničnimi preskušnji (glejte poglavje 5.1) in v obdobju trženja, so poročali o raku prsi. Zdravniki morajo bolnikom naročiti, naj jih takoj obvestijo o vsaki spremembi prsnega tkiva, npr. o zatrdlinah ali izcedku iz bradavice. Trenutno ni jasno, ali obstaja vzročna povezanost med pojavom raka prsi pri moških in dolgotrajno uporabo dutasterida.

Zdravilo Dutrex vsebuje lecitin, ki ga pridobijo iz sojinega olja. Če ste alergični na arašide ali sojo, ne uporabljate tega zdravila, glejte poglavje 4.3.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Za informacije o znižanju serumskih vrednosti PSA med zdravljenjem z dutasteridom in o smernicah glede odkrivanja raka prostate glejte poglavje 4.4.

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetične lastnosti dutasterida

Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A4 in/ali zaviralcev P-glikoproteina:

Dutasterid se v glavnem izloča s pomočjo presnove. *In vitro* študije kažejo, da njegovo presnovo katalizirata CYP3A4 in CYP3A5. Običajne študije o interakcijah z močnimi zaviralci CYP3A4 niso bile izvedene. Vseeno pa so bile pri majhnem številu bolnikov, ki so bili v farmakokinetični študiji populacij sočasno zdravljeni z verapamilom ali diltiazemom (zmerna zaviralca CYP3A4 in zaviralca P-glikoproteina), ugotovljene večje serumske koncentracije dutasterida kot pri ostalih bolnikih, in sicer pri sočasnem zdravljenju z verapamilom v povprečju za 1,6-krat ter pri sočasnem zdravljenju z diltiazemom v povprečju za 1,8-krat.

Zaradi dolgotrajne uporabe dutasterida v kombinaciji z močnimi zaviralci encima CYP3A4 (npr. ritonavirjem, indinavirjem, nefazodonom, itrakonazolom in ketokonazolom v peroralni farmacevtski obliki) se lahko serumske koncentracije dutasterida povečajo. Nadaljnja inhibicija 5-alfa reduktaze zaradi povečane izpostavljenosti dutasteridu je malo verjetna, vendar pa je treba v primeru pojava neželenih učinkov razmisliti o zmanjšanju pogostnosti odmerjanja dutasterida. Zavedati se je treba, da se lahko v primeru encimske inhibicije dolg razpolovni čas še dodatno podaljša in tako lahko sočasno zdravljenje traja več kot 6 mesecev, preden se vzpostavi novo stanje dinamičnega ravnovesja.

Dajanje 12 g holestiramina eno uro po enkratnem odmerku 5 mg dutasterida ni vplivalo na farmakokinetične lastnosti dutasterida.

Vpliv dutasterida na farmakokinetične lastnosti drugih zdravil

Dutasterid ne vpliva na farmakokinetične lastnosti varfarina ali digoksina. To kaže, da dutasterid ne inhibira/inducira CYP2C9 ali transportnega P-glikoproteina. Študije interakcij *in vitro* kažejo, da dutasterid ne inhibira encimov CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP3A4. V majhni dvotedenski študiji (n = 24) pri zdravih moških dutasterid (v odmerku 0,5 mg na dan) ni vplival na farmakokinetiko tamsulozina ali terazosina. Ta študija prav tako ni pokazala farmakodinamičnih interakcij.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Pri ženskah je uporaba zdravila Dutrex kontraindicirana.

Plodnost

Poročali so, da dutasterid pri zdravih moških vpliva na lastnosti semena (zmanjšano število semenčic, zmanjšan volumen semena in gibljivost semenčic – glejte poglavje 5.1). Možnost zmanjšane plodnosti moških ne more biti izključena.

Nosečnost

Tako kot drugi zaviralci 5-alfa reduktaze tudi dutasterid zavira pretvorbo testosterona v dihidrotestosteron in lahko, če se daje nosečnicam, ki nosijo plod moškega spola, zavre razvoj zunanjih spolovil ploda (glejte poglavje 4.4). V semenu oseb, ki so prejemale dutasterid v odmerku 0,5 mg na dan, so bile dokazane manjše količine dutasterida. Ni znano, ali lahko na plod moškega spola škodljivo vpliva, če je njegova mati izpostavljena semenu bolnika, ki se zdravi z dutasteridom (tveganje je največje prvih 16 tednov nosečnosti).

Kljub temu pa se priporoča, tako kot pri uporabi vseh zaviralcev 5-alfa reduktaze, da bolnik v primeru, ko je partnerka noseča ali bi lahko bila noseča, uporablja kondom in tako prepreči, da bi partnerka prišla v stik s semenom.

Za informacije o predkliničnih podatkih glejte poglavje 5.3.

Dojenje

Ni znano, ali se dutasterid izloča v materino mleko.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na osnovi farmakodinamičnih lastnosti dutasterida se ne pričakuje, da bi zdravljenje z dutasteridom oviralo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

DUTASTERID KOT MONOTERAPIJA

Neželeni učinki so se pojavili v prvem letu zdravljenja pri približno 19 % od 2167 bolnikov, ki so v dvoletnih s placebom nadzorovanih študijah III. faze prejemali dutasterid. Večina neželenih učinkov, vezanih na reproduktivni sistem, je bila blagih do zmernih. Po dodatnih 2 letih v odprti podaljšani fazi študij o spremembah profila neželenih učinkov niso poročali.

V spodnji preglednici so prikazani neželeni učinki, o katerih so poročali med nadzorovanimi kliničnimi preskušanci in med spremljanjem zdravila v obdobju trženja. Našteti neželeni učinki iz kliničnih preskušanj so po raziskovalčevi presoji z zdravilom povezani učinki (z incidenco večjo ali enako 1 %), ki so imeli prvo leto zdravljenja večjo incidenco pri bolnikih, zdravljenih z dutasteridom, kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo.

Neželeni učinki, opaženi med spremljanjem zdravila v obdobju trženja, temeljijo na spontanah poročilih, zato njihova pogostnost ni znana: Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (pogostnosti ni bilo mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinek	Incidenca na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj	
		Incidenca v 1. letu zdravljenja (n = 2167)	Incidenca v 2. letu zdravljenja (n = 1744)
Motnje reprodukcije in dojk	impotenca*	6,0 %	1,7 %
	spremenjen (zmanjšan) libido*	3,7 %	0,6 %
	motnje ejakulacije*	1,8 %	0,5 %
	bolezni prsi ⁺	1,3 %	1,3 %
Bolezni imunskega sistema	alergijske reakcije vključno z izpuščajem, srbenjem, urtikarijo, lokaliziranim edemom in angioedemom	Incidenca na podlagi podatkov iz obdobja trženja	
		neznana	
Psihiatrične motnje	depresivno razpoloženje	neznana	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (predvsem izpadanje dlak po telesu), hipertrichoza	občasni	
Motnje reprodukcije in dojk	boleča in otekla moda	neznana	

* Ti spolni neželeni učinki so povezani z zdravljenjem z dutasteridom (vključno z monoterapijo in v kombinaciji s tamsulozinom) in lahko trajajo še po prenehanju zdravljenja. Vloga dutasterida pri takšnem trajanju ni znana.

+ Vključno z občutljivostjo prsi in povečanjem prsi

DUTASTERID V KOMBINACIJI Z ANTAGONISTOM ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV ALFA TAMSULOZINOM

Podatki 4-letne študije CombAT, ki je primerjala dutasterid v odmerku 0,5 mg (n = 1623) in tamsulozin v odmerku 0,4 mg (n = 1611) enkrat na dan v monoterapiji ali v kombinaciji (n = 1610), so pokazali naslednje incidence z zdravilom povezanih neželenih učinkov po raziskovalčevi presoji 22 % v prvem letu, 6 % v drugem letu, 4 % v tretjem letu in 2 % v četrtem letu zdravljenja za kombinirano zdravljenje z dutasteridom/tamsulozinom; 15 % v prvem letu, 6 % v drugem letu, 3 % v tretjem letu in 2 % v četrtem letu za monoterapijo z dutasteridom in 13 % v prvem letu, 5 % v drugem letu, 2 % v tretjem letu in 2 % v četrtem letu za monoterapijo s tamsulozinom. Večja incidenca neželenih učinkov v prvem letu zdravljenja v skupini, ki je dobivala kombinirano terapijo, je posledica večje incidence motenj reprodukcije, natančneje motenj ejakulacije, v tej skupini.

Naslednji po raziskovalčevi presoji z zdravilom povezani neželeni učinki so bili zabeleženi z incidenco večjo ali enako 1 % v prvem letu zdravljenja v študiji CombAT; incidenco teh učinkov tekom štirih let zdravljenja prikazuje spodnja tabela:

Organski sistem	Neželeni učinek	Incidenca med obdobjem zdravljenja			
		1.letu	2.letu	3.letu	4.letu
Organski sistem	kombinacija ^a (n)	(n = 1610)	(n = 1428)	(n = 1283)	(n = 1200)
	dutasterid	(n = 1623)	(n = 1464)	(n = 1325)	(n = 1200)
	tamsulozin	(n = 1611)	(n = 1468)	(n = 1281)	(n = 1112)
Bolezni živčevja	omotica				
	kombinacija ^a (n)	1,4 %	0,1 %	<0,1 %	0,2 %
	dutasterid	0,7 %	0,1 %	<0,1 %	<0,1 %
	tamsulozin	1,3 %	0,4 %	<0,1 %	0 %
Srčne bolezni	srčno popuščanje (sestavljeno izraz ^b)				
	kombinacija ^a (n)	0,2 %	0,4 %	0,2 %	0,2 %
	dutasterid	< 0,1 %	0,1 %	< 0,1 %	0 %
	tamsulozin	0,1 %	< 0,1 %	0,4 %	0,2 %
Motnje reprodukcije in dojk	impotenca ^c				
	kombinacija ^a (n)	6,3 %	1,8 %	0,9 %	0,4 %
	dutasterid	5,1 %	1,6 %	0,6 %	0,3 %
	tamsulozin	3,3%	1,0 %	0,6 %	1,1 %
Psihiatrične motnje	spremenjen (zmanjšan) libido ^c				

Preiskave	kombinacija ^a (n)	5,3 %	0,8 %	0,2 %	0 %
	dutasterid	3,8 %	1,0 %	0,2 %	0 %
	tamsulozin	2,5 %	0,7 %	0,2 %	< 0.1 %
	Motnje ejakulacije ^c				
	kombinacija ^a (n)	9,0 %	1,0 %	0,5 %	< 0,1 %
	dutasterid	1,5 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	tamsulozin	2,7 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Bolezni prsi ^d				
	kombinacija ^a (n)	2,1 %	0,8 %	0,9 %	0,6 %
	dutasterid	1,7 %	1,2 %	0,5 %	0,7 %
	tamsulozin	0,8 %	0,4 %	0,2 %	0 %

- a Kombinacija = dutasterid v odmerku 0,5 mg enkrat na dan in tamsulozin v odmerku 0,4 mg enkrat na dan.
- b Sestavljeni izraz "srčno popuščanje" je obsegal kongestivno srčno popuščanje, srčno popuščanje, popuščanje levega prekata, akutno srčno popuščanje, kardiogeni šok, akutno popuščanje levega prekata, popuščanje desnega prekata, akutno popuščanje desnega prekata, prekatno popuščanje, kardiopulmonalno popuščanje, kongestivno kardiomiopatijo.
- c Ti spolni neželeni učinki so povezani z zdravljenjem z dutasteridom (vključno z monoterapijo in v kombinaciji s tamsulozinom) in lahko trajajo še po prenehanju zdravljenja. Vloga dutasterida pri takšnem trajanju ni znana.
- d Vključuje občutljivost in povečanje prsi.

DRUGI PODATKI

Študija REDUCE je pokazala večjo incidenco rakov prostate stopnje 8–10 po Gleasonu med moškimi, ki so prejeli dutasterid, kot med tistimi, ki so prejeli placebo (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Ni ugotovljeno, ali je na rezultate te študije vplival učinek dutasterida na zmanjšanje volumna prostate ali s študijo povezani dejavniki.

V kliničnih preskušanjih in uporabi v obdobju trženja so poročali o raku prsi pri moških (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila.

Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
 Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V študijah z dutasteridom so prostovoljci v obliki enkratnih dnevni odmerkov 7 dni prejeli dutasterid v odmerku do 40 mg/dan (80-kratni terapevtski odmerek), kar ni povzročalo pomembnejših vplivov glede varnosti. V kliničnih študijah so osebe 6 mesecev prejemale dutasterid v odmerku 5 mg na dan, pri čemer razen neželenih učinkov, ki se pojavijo že pri terapevtskih 0,5 mg odmerkih, niso bili opaženi še dodatni neželeni učinki. Za dutasterid specifični antidot ne obstaja, zato je v primeru suma na preveliko odmerjanje treba zagotoviti ustrezno simptomatsko in podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezen sečil - zaviralci testosteron-5-alfa reduktaze. Oznaka ATC: G04C B02.

Dutasterid zniža vrednosti dihidrotestosterona (DHT) v krvi tako, da inhibira oba izoencima, tako tip 1 5-alfa reduktaze kot tip 2 5-alfa reduktaze, ki sta odgovorna za pretvorbo testosterona v DHT.

DUTASTERID KOT MONOTERAPIJA

Učinki na DHT/testosteron

Učinek dnevni odmerkov dutasterida na znižanje vrednosti DHT je odvisen od odmerka in se opazi v 1-2 tednih (85 % oziroma 90 % zmanjšanje).

Pri bolnikih z BHP, ki so se zdravili z dutasteridom v odmerku 0,5 mg/dan, se je po 1 letu serumska vrednost DHT v povprečju znižala za 94 %, po 2 letih pa za 93 %; vrednost serumskega testosterona se je tako po 1 letu kot po 2 letih povečala za 19 %.

Učinek na volumen prostate

Znatna zmanjšanja volumna prostate so bila opažena že en mesec po začetku zdravljenja, zmanjševanje pa se je nadaljevalo do 24. meseca ($p < 0,001$). Zaradi dutasterida se je v 12. mesecu skupni volumen prostate zmanjšal v povprečju za 23,6 % (iz 54,9 ml v izhodišču na 42,1 ml), v skupini, ki je prejela placebo, pa se je zmanjšal v povprečju za 0,5 % (iz 54,0 ml na 53,7 ml). Že po enem mesecu je bilo opaženo tudi znatno ($p < 0,001$) zmanjšanje volumna prehodne (tranzitorne) cone prostate, ki se je

nadaljevalo do 24. meseca. V 12. mesecu se je v skupini, ki je prejela dutasterid, volumen prehodne cone prostate v povprečju zmanjšal za 17,8 % (iz 26,8 ml v izhodišču na 21,4 ml), v skupini, ki je prejela placebo, pa se je volumen prehodne cone prostate v povprečju povečal za 7,9 % (z 26,8 ml na 27,5 ml). Zmanjšanje volumna prostate, doseženo med prvima dvema letoma dvojno slepega zdravljenja, se je ohranilo tudi med dvoletno odprto podaljšano fazo študij. Zmanjšana velikost prostate vodi do izboljšanja simptomov in zmanjšuje tveganje za ARU ter potrebo po kirurškem posegu zaradi BHP.

KLINIČNE ŠTUDIJE

Dutasterid v odmerku 0,5 mg/dan ali placebo sta bila ovrednotena pri 4325 moških z zmernimi do hudimi simptomi BHP, ki so imeli volumen prostate ≥ 30 ml, vrednosti PSA pa v razponu od 1,5 do 10 ng/ml v treh 2-letnih, multicentričnih, mednarodnih, s placebom nadzorovanih, dvojno slepih študijah primarne učinkovitosti. Študije so se nato nadaljevale z odprto podaljšano fazo do 4 let. Vsi bolniki, ki so ostali vključeni v študijo, so prejeli dutasterid v enakem 0,5 mg odmerku. Po 4 letih je ostalo v študiji 37 % bolnikov, uvodoma randomiziranih na placebo, in 40 % bolnikov, randomiziranih na dutasterid. Večina (71 %) od 2,340 preiskovancev v odprtih podaljšanjih je dokončala 2 dodatni leti odprtega zdravljenja.

Najpomembnejši parametri klinične učinkovitosti so bili vprašalnik za točkovno vrednotenje simptomov AUA (American Urological Association Symptom Index (AUA-SI)), največji pretok urina (Q_{max}) in incidenca akutnega zadrževanja urina ter incidenca potrebe po kirurškem posegu zaradi BHP.

AUA-SI je vprašalnik s sedmimi vprašanji, ki se nanašajo na simptome, povezane z BHP; najvišji možen rezultat je 35 točk. V izhodišču je bil povprečen seštevek točk približno 17. V skupini, ki je prejela placebo, se je seštevek točk po določenem obdobju zdravljenja s placebom izboljšal, in sicer: po šestih mesecih v povprečju za 2,5 točke, po enem letu v povprečju za 2,5 točke in po dveh letih v povprečju za 2,3 točke. V skupini, ki je prejela dutasterid, se je seštevek točk po šestih mesecih zdravljenja izboljšal za 3,2 točke, po enem letu za 3,8 točke in po dveh letih za 4,5 točke. Razlike med skupinami so bile statistično značilne. Izboljšanje indeksa AUA-SI, doseženo med prvima dvema letoma dvojno slepega zdravljenja, se je ohranilo tudi med dvoletno odprto podaljšano fazo študij.

Q_{max} (največji pretok urina)

Povprečen največji pretok urina na začetku študij je bil približno 10 ml/s (normalen $Q_{max} \geq 15$ ml/s). V skupini, ki se je zdravila s placebom, se je po enem letu zdravljenja pretok izboljšal za 0,8 ml/s in po dveh letih zdravljenja za 0,9 ml/s. V skupini, ki se je zdravila z dutasteridom, se je po enem letu zdravljenja pretok izboljšal za 1,7 ml/s, po dveh letih zdravljenja pa za 2,0 ml/s. Od 1. do 24. meseca je bila razlika med skupinama statistično značilna. Izboljšanje največjega pretoka urina, doseženo med prvima dvema letoma dvojno slepega zdravljenja, se je ohranilo tudi med dvoletno odprto podaljšano fazo študij.

Akutno zadrževanje urina in kirurška intervencija

Po dveh letih zdravljenja je bila incidenca ARU v skupini, ki je prejela placebo, 4,2 %, v skupini, ki je prejela dutasterid, pa 1,8 % (57 % zmanjšanje tveganja). Ta razlika je statistično značilna in pomeni, da se mora 42 bolnikov (95 % interval zaupanja; 30 – 73) zdraviti dve leti, da bi se preprečil en primer ARU.

Po dveh letih je bila incidenca potrebe po kirurškem posegu zaradi BHP v skupini, ki je prejela placebo, 4,1 %, v skupini, ki je prejela dutasterid, pa 2,2 % (48 % zmanjšanje tveganja). Ta razlika je statistično značilna in pomeni, da se mora 51 bolnikov (95 % interval zaupanja; 33 – 109) zdraviti dve leti, da bi se preprečila ena kirurška intervencija.

Poraščenost

Učinek dutasterida na poraščenost ni bil posebno preučevan med načrtovano III. fazo, vendar pa lahko zaviralci 5-alfa reduktaze zmanjšajo izpadanje las in pri osebah z moško plešo (androgena alopecija) povzročijo rast las.

Delovanje ščitnice

Delovanje ščitnice je bilo ovrednoteno v enoletni študiji pri zdravih moških. Vrednosti prostega tiroksina so bile pri zdravljenju z dutasteridom stabilne, ob zaključku enoletnega zdravljenja pa so bile vrednosti TSH, v primerjavi s placebom, rahlo povečane (za 0,4 μ i.e./ml). Spremembe vrednosti TSH pa se vseeno, zaradi variabilnih vrednosti TSH, niso štejele kot klinično pomembne, saj se je povprečen razpon vrednosti TSH (1,4 – 1,9 μ i.e./ml) ohranil v normalnih mejah (0,5 – 5/6 μ i.e./ml), vrednosti prostega tiroksina pa so bile pri normalnih vrednostih stabilne in podobne pri zdravljenju tako s placebom kot z dutasteridom. Škodljiv vpliv dutasterida na delovanje ščitnice ni bil opažen v nobeni klinični študiji.

Neoplazija prsi

V 2-letnih kliničnih preskušanjih s 3374 bolnik-leti izpostavljenosti dutasteridu, v času registracije v 2. letu odprte podaljšane faze študije pa so pri bolnikih, ki so se zdravili z dutasteridom, poročali o 2 primerih raka na prsni in o 1 primeru pri bolniku, ki je prejemal placebo. V 4-letnih kliničnih preskušanjih CombAT in REDUCE, v katerih je bilo 17,489 bolnik-let izpostavljenosti dutasteridu in 5,027 bolnik-let izpostavljenosti kombinaciji dutasterida in tamsulozina, v nobeni terapevtski skupini niso zabeležili primerov raka prsi.

Trenutno ni jasno, ali obstaja vzročna povezanost med pojavom raka prsi pri moških in dolgotrajno uporabo dutasterida.

Vpliv na plodnost moških

Učinke dutasterida (odmerek 0,5 mg/dan) na lastnosti semena so proučevali pri zdravih prostovoljcih, starih od 18 do 52 let (n = 27 dutasterid, n = 23 placebo) med 52-tedenskim zdravljenjem in 24-tedenskim spremljanjem po zdravljenju. Od izhodišča do 52. tedna se je v skupini, ki je prejela dutasterid, skupno število semenčic zmanjšalo v povprečju za 23 %, volumen semena v povprečju za 26 %, gibljivost semenčic pa v povprečju za 18 %. Navedeni odstotki so korigirani za spremembe, ki so bile glede na izhodišče opažene v skupini, ki je prejela placebo. Vplivov na koncentracijo in morfologijo semenčic niso opazili. V skupini, ki je prejela dutasterid, je po 24 tednih spremljanja po zdravljenju skupno število semenčic ostalo v povprečju za 23 % manjše kot ob izhodišču. Čeprav so v vseh časovnih točkah srednje vrednosti vseh parametrov semena ostale v mejah normalnih vrednosti in niso dosegle vnaprej določenih kriterijev za klinično pomembno spremembo (30 %), so pri dveh osebah iz skupine, ki je prejela dutasterid, opazili, da se je od izhodišča do 52. tedna število semenčic zmanjšalo za več kot 90 %, nato pa med 24-tedenskim spremljanjem po zdravljenju delno povečalo. Možnost zmanjšane plodnosti moških ne more biti izključena.

DUTASTERID V KOMBINACIJI Z ANTAGONISTOM ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV ALFA TAMSULOZINOM

Multicentrična, mednarodna, randomizirana dvojno slepa študija vzporednih skupin (študija CpmbAT) je ocenila dutasterid v odmerku 0,5 mg/dan (n = 1623), tamsulozin v odmerku 0,4 mg/dan (n = 1611) in kombinacijo v odmerku 0,5 mg dutasterida in 0,4 mg tamsulozina (n = 1610) pri preiskovancih z zmernimi do hudimi simptomi BHP, ki so imeli volumen prostate \geq 30 ml in vrednost PSA od 1,5 do 10 ng/ml. Približno 53 % preiskovancev se je že kdaj zdravilo z zaviralcem 5-alfa reduktaze ali antagonistom adrenergičnih receptorjev alfa. Primarni cilj študije v prvih 2 letih zdravljenja je bila sprememba rezultata mednarodnega vprašalnika za vrednotenje simptomov BHP (IPSS – International Prostate Symptom

Score), vprašalnika z 8 vprašanji, ki temelji na AUA-SI z dodatnim vprašanjem o kakovosti življenja. Sekundarni cilj študijev 2 letih je vključevala največji pretok urina (Q_{max}) in volumen prostate.

Kombinacija je dosegla značilno razliko za IPSS od 3. meseca v primerjavi z dutasteridom in od 9. meseca v primerjavi s tamsulozinom. Glede največjega pretoka urina (Q_{max}) je kombinacija dosegla značilno razliko od 6. meseca v primerjavi z dutasteridom in tamsulozinom.

Primarni cilj študije po 4 letih zdravljenja je bil čas do prvega dogodka akutnega zadrževanja urina ali kirurškega posega, povezane z BHP. Po 4 letih zdravljenja je kombinirano zdravljenje statistično značilno zmanjšalo tveganje akutnega zadrževanja urina in kirurškega posega, povezanih z BHP (65,8 % zmanjšanje tveganja, $p < 0,001$ [95 % IZ 54,7 % do 74,1 %]) v primerjavi z monoterapijo s tamsulozinom. Incidenca akutnega zadrževanja urina ali kirurškega posega, povezanih z BHP, je bila do 4. leta 4,2 % pri kombiniranem zdravljenju in 11,9 % pri tamsulozinu ($p < 0,001$). V primerjavi z monoterapijo z dutasteridom je kombinirano zdravljenje zmanjšalo tveganje akutnega zadrževanja urina ali kirurškega posega, povezanih z BHP, za 19,6 % ($p = 0,18$ [95 % IZ - 10,9 % do 41,7 %]). Incidenca akutnega zadrževanja urina ali kirurških posegov, povezanih z BHP, je bila do 4. leta 4,2 % pri kombiniranem zdravljenju in 5,2 % pri dutasteridu.

Sekundarni cilj študije po 4 letih zdravljenja je vključevala čas do kliničnega napredovanja (opredeljenega kot sestavljeni dogodek: poslabšanja IPSS za ≥ 4 točke, z BHP povezanih dogodkov akutnega zadrževanja urina, inkontinence, okužbe sečil in ledvične insuficience), spremembo IPSS (International Prostate Symptom Score), največji pretok urina (Q_{max}) in volumen prostate. Rezultati po 4 letih zdravljenja so predstavljeni spodaj:

parameter	časovna točka	kombinacija	dutasterid	tamsulozin
Akutno zadrževanje urina ali kirurški poseg, povezana z BHP (%)	Incidence po 48. mesecih	4,2	5,2	11,9a
Klinično napredovanje* (%)	48. mesec	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (enote)	[izhodiščno] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[16,6] - 6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Q_{max} (ml/s)	[izhodiščno] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
volumen prostate (ml)	[izhodiščno] 48. mesec (% spremembe od izhodišča)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
volumen prehodne cone prostate (ml)#	[izhodiščno] 48. mesec (% spremembe od izhodišča)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
Ineks vpliva BPH (BII) (enote)	[izhodiščno] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a

IPSS vprašanje 8 zdravstveno stanje, povezano z BPH) (enote)	[izhodiščno] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a
---	--	---------------	----------------	----------------

Izhodiščne vrednosti so povprečne vrednosti, spremembe od izhodišča pa so korigirane povprečne vrednosti.

* Klinično napredovanje je bilo opredeljeno kot sestavljen dogodek: poslabšanja IPSS za ≥ 4 točke, z BHP povezanih dogodkov ARU, inkontinence, okužbe sečil in ledvične insuficience.

Merjeno v izbranih centrih (13 % randomiziranih bolnikov)

a. Kombinacija je 48. mesec dosegla značilno razliko ($p < 0,001$) v primerjavi s tamsulozinom

b. Kombinacija je 48. mesec dosegla značilno razliko ($p < 0,001$) v primerjavi z dutasteridom

SRČNO POPUŠČANJE

V 4-letni študiji z dutasteridom v kombinaciji s tamsulozinom pri 4844 moških z BHP (študija CombAT) je bila incidenca sestavljenega dogodka srčnega popuščanja v skupini, ki je uporabljala kombinacijo, večja (14/1610, 0,9 %) kot med uporabo ene ali druge monoterapije: dutasterid (4/1623, 0,2 %) in tamsulozin (10/1611, 0,6 %).

V ločeni 4-letni študiji 8231 moških v starosti od 50 do 75 let s predhodno biopsijo, negativno za raka prostate, in izhodiščnimi vrednostmi PSA med 2,5 ng/ml in 10,0 ng/ml pri moških v starosti od 50 do 60 let oz. 3 ng/ml in 10,0 ng/ml pri moških, starejših od 60 let (študija REDUCE), je bila incidenca sestavljenega dogodka srčnega popuščanja pri preiskovancih, ki so prejeli dutasterid v odmerku 0,5 mg enkrat na dan večja (30/4105, 0,7 %) kot pri tistih, ki so prejeli placebo (16/4126, 0,4 %). Post hoc analiza te študije je pokazala večjo incidenco sestavljenega dogodka srčnega popuščanja pri preiskovancih, ki so sočasno prejeli dutasterid in antagonist adrenergičnih receptorjev alfa (12/1152, 1,0 %), kot pri preiskovancih, ki so prejeli dutasterid brez antagonist adrenergičnih receptorjev alfa (18/2953, 0,6 %), placebo in antagonist adrenergičnih receptorjev alfa (1/1399, $< 0,1$ %) ali placebo brez antagonist adrenergičnih receptorjev alfa (15/2727, 0,6 %) (glejte poglavje 4.4).

Rak prostate in tumorji visoke stopnje

V 4-letni primerjavi placeba in dutasterida pri 8231 moških v starosti od 50 do 75 let s predhodno biopsijo, negativno za raka prostate, in izhodiščnimi vrednostmi PSA med 2,5 ng/ml in 10,0 ng/ml pri moških v starosti od 50 do 60 let oz. 3 ng/ml in 10,0 ng/ml pri moških, starejših od 60 let (študija REDUCE), so bili za 6,706 bolnikov na voljo podatki o igelni biopsiji prostate (primarno zahtevani po protokolu) za analizo in določitev stopnje po Gleasonu. V študiji so raka prostate diagnosticirali 1517 preiskovancem. Večina z biopsijo ugotovljivih rakov prostate v obeh terapevtskih skupinah je bila diagnosticirana kot nizke stopnje (stopnje 5–6 po Gleasonu, 70 %).

V skupini, ki je prejela dutasterid, je bila incidenca rakov prostate stopnje 8–10 po Gleasonu večja ($n = 29$, 0,9 %) kot v skupini, ki je prejela placebo ($n = 19$, 0,6 %) ($p = 0,15$). V 1. in 2. letu je bilo število preiskovancev z rakom stopnje 8–10 po Gleasonu v skupini, ki je prejela dutasterid, podobno ($n = 17$, 0,5 %) kot v skupini, ki je prejela placebo ($n = 18$, 0,5 %). V 3. in 4. letu pa so v skupini, ki je prejela dutasterid, diagnosticirali več primerov raka stopnje 8–10 po Gleasonu ($n = 12$, 0,5 %) kot v skupini, ki je prejela placebo ($n = 1$, $< 0,1$ %) ($p = 0,0035$). O vplivu dutasterida po več kot 4 letih pri moških s tveganjem za raka prostate ni podatkov. Odstotek preiskovancev z diagnosticiranim rakom stopnje 8–10 po Gleasonu se v skupini, ki je prejela dutasterid, med časovnimi obdobji študije (1. do 2. leto, 3. do 4. leto) ni spreminjal (0,5 % v vsakem časovnem obdobju). V skupini, ki je prejela placebo, pa je bil odstotek preiskovancev z diagnosticiranim rakom stopnje 8–10 po Gleasonu manjši med

3. in 4. letom (< 0,1 %) kot med 1. in 2. letom (0,5 %) (glejte poglavje 4.4). Incidenca rakov prostate stopnje 7 – 10 po Gleasonu se ni razlikovala ($p = 0,81$).

V 4-letni študiji BHP (CombAT), ki ni obsegala po protokolu obveznih biopsij in v kateri so vse diagnoze raka prostate temeljile na biopsijah zaradi nekega vzroka, so bili deleži raka stopnje 8 – 10 po Gleasonu z dutasteridom 0,5 % ($n = 8$), s tamsulozinom 0,7 % ($n = 11$) in s kombiniranim zdravljenjem 0,3 % ($n = 5$).

Vzročna povezanost med dutasteridom in rakom prostate visoke stopnje ni jasna.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratnem peroralnem vnosu dutasterida v odmerku 0,5 mg znaša čas do največje serumske koncentracije dutasterida od 1 ure do 3 ur. Absolutna biološka uporabnost je približno 60 %. Hrana ne vpliva na biološko uporabnost dutasterida.

Porazdelitev

Dutasterid ima velik volumen porazdelitve (300 do 500 litrov) in se v veliki meri (> 99,5 %) veže na plazemske proteine. Po 1 mesecu dnevnega odmerjanja doseže serumska koncentracija dutasterida 65 % koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja, po 3 mesecih dnevnega odmerjanja pa približno 90 % koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja. Po 6 mesecih zdravljenja z odmerkom 0,5 mg enkrat na dan znaša dosežena serumska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{ss}) približno 40 ng/ml. V povprečju 11,5 % dutasterida prehaja iz seruma v seme.

Izločanje

Presnova dutasterida *in vivo* je obsežna. *In vitro* se dutasterid presnavlja s citokrom P450 3A4 in 3A5 v tri monohidroksilirane presnovke in en dihidroksiliran presnovek.

Po peroralnem odmerjanju dutasterida 0,5 mg/dan in doseženem stanju dinamičnega ravnovesja se od 1,0 % do 15,4 % (v povprečju 5,4 %) prejetega odmerka izloči v nespremenjeni obliki z blatom. Preostali del odmerka se izloči z blatom v obliki 4 glavnih presnovkov, ki posamezno vsebujejo 39 %, 21 %, 7 % in 7 % z zdravilom povezane snovi, in v obliki 6 manj pomembnih presnovkov (vsak manj kot 5 %). V človeškem urinu so dutasterid v nespremenjeni obliki dokazali le v sledovih (manj kot 0,1 % odmerka).

Izločanje dutasterida je odvisno od odmerka in zdi se, da se proces lahko opiše z dvema vzporednima potema izločanja, od katerih se ena pri klinično relevantnih koncentracijah zasiti, druga pa ne.

Pri majhnih serumskih koncentracijah (manj kot 3 ng/ml) se dutasterid hitro očisti po obeh poteh, tako po od koncentracije odvisni kot po od koncentracije neodvisni poti izločanja. Enkratni odmerki po 5 mg ali manj kažejo hiter očistek in kratko razpolovno dobo (od 3 do 9 dni).

Pri terapevtskih koncentracijah, ki nastopijo po ponavljajočih se odmerkih 0,5 mg/dan, prevlada počasnejša, linearna pot izločanja, razpolovna doba pa je približno od 3 do 5 tednov.

Starejše osebe

Farmakokinetične lastnosti dutasterida so bile raziskovane pri 36 zdravih osebah moškega spola, ki so bile stare od 24 do 87 let in so prejele dutasterid v enkratnem odmerku 5 mg. Starost ni pomembno vplivala na izpostavljenost dutasteridu, razpolovna doba pa je bila pri moških, mlajših od 50 let, krajša. Razpolovna

doba pa ni bila statistično različna, če so primerjali skupino z osebami, starimi od 50 do 69 let, in skupino z osebami, starejšimi od 70 let.

Okvara ledvic

Vpliv okvare ledvic na farmakokinetične lastnosti dutasterida ni bil raziskan. Toda ker se po doseženem stanju dinamičnega ravnovesja z 0,5 mg odmerkom dutasterida manj kot 0,1 % odmerka pojavi v človeškem urinu, se pri bolnikih z okvaro ledvic klinično pomembno povečanje plazemskih koncentracij dutasterida ne pričakuje (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Vpliv okvare jeter na farmakokinetične lastnosti dutasterida ni bil raziskan (glejte poglavje 4.3). Ker se dutasterid v glavnem izloča s pomočjo presnove, se pri takšnih bolnikih pričakuje povečanje plazemskih koncentracij dutasterida in podaljšanje njegove razpolovne dobe (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Trenutne študije splošne toksičnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala niso pokazale posebnega tveganja za človeka.

Študije toksičnih vplivov na sposobnost razmnoževanja pri samcih podgan so pokazale zmanjšano težo prostate in seminalnih veziklov, zmanjšano izločanje akcesornih spolnih žlez in zmanjšanje pokazateljev plodnosti (povzročeno s farmakološkim učinkom dutasterida). Klinični pomen takšnih ugotovitev ni poznan.

Če se je dutasterid dajal brejim podganam in kunčicam, so, tako kot pri drugih zaviralcih 5-alfa reduktaze, opazili feminizacijo ploda moškega spola. Dutasterid so odkrili v krvi samic podgan, če so se parile s samci, ki so dobivali dutasterid. Po dajanju dutasterida primatom med gestacijo in izpostavljenosti ploda moškega spola vrednostim v krvi, ki so znatno presegle tiste, do katerih lahko pride s človeško spermo, feminizacije ploda moškega spola niso opazili. Malo je verjetno, da bi prenos dutasterida s semenom škodljivo prizadel človeški plod moškega spola.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

butilhidroksitoluen (E321)
glicerol monokaprilat monokaprinat (tip I)

Ovojnica kapsule:

želatina
glicerol
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

Druge pomožne snovi so:

trigliceridi, nasičeni, srednjeveržni

lecitin (lahko vsebuje sojino olje) (E322)
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev za zaščito pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Beli, neprozorni PVC/PVDC–Al pretisni omoti vsebujejo 10, 30, 60 in 90 kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Dutasterid se absorbira skozi kožo, zato se je potrebno izogibati stiku s kapsulami, ki puščajo vsebino. Ob stiku z vsebino kapsule, je treba stično površino kože nemudoma umiti z milom in vodo (glejte poglavje 4.4).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/02406/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. 10. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 9. 2016