

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Testadart 0,5 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 0,5 mg dutasterida.

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

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapsula, mehka

Kapsule so neprozorne, rumene, podolgovate mehke kapsule iz želatine, brez natisnjenih oznak in napolnjene z oljnato, rumenkasto tekočino.

Dimenzije mehkih kapsul so: 19 mm ± 0,8 mm x 6,9 mm ± 0,4 mm

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje zmernih do hudih simptomov benigne hiperplazije prostate (BHP; BPH - *benign prostatic hyperplasia*).

Zmanjšanje tveganja za akutno zadrževanje urina (AUR - *acute urinary retention*) 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

Dutasterid je mogoče uporabljati samega 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):

Priporočeni odmerek dutasterida je ena kapsula (0,5 mg), ki se jo 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 odziv na zdravljenje. Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z ledvično okvaro

Vpliv ledvične okvare na farmakokinetiko dutasterida ni bil raziskan. Po predvidevanjih pri bolnikih z ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z jetrno okvaro

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

Način uporabe

Kapsule je treba pogoltniti cele, ne sme se jih žvečiti ali odpreti, saj stik z vsebino kapsule lahko povzroči draženje orofaringealne sluznice. Kapsule se lahko vzame s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Dutasterid je kontraindiciran pri:

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi možnosti povečanega tveganja za pojav neželenih učinkov (vključno s srčnim popuščanjem) je treba kombinirano zdravljenje predpisati le po natančni oceni koristi in tveganja ter po premisleku o drugih možnostih zdravljenja, vključno z možnostjo monoterapije (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 tamsulozin, kot med bolniki, ki te kombinacije niso uporabljali. V teh dveh preskušanjih je bila pojavnost srčnega popuščanja majhna ($\leq 1\%$) in med študijama variabilna (glejte poglavje 5.1).

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

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

Serumska koncentracija prostatičnega specifičnega antigena (PSA) je pomembna komponenta pri odkrivanju raka na prostati. Po 6 mesecih zdravljenja dutasterid povzroči znižanje povprečnih vrednosti PSA v serumu za približno 50 %.

Pri bolnikih, ki prejemajo dutasterid, je treba po 6 mesecih zdravljenja z dutasteridom določiti novo izhodišče vrednosti PSA. Po tem se priporoča redno spremljanje vrednosti PSA. Vsako potrjeno povišanje, glede na najnižjo vrednost PSA med zdravljenjem z dutasteridom, lahko pomeni prisotnost raka na prostati (zlasti visokostopenjskega) ali zdravljenje z dutasteridom neskladno z navodili zdravnika. Tako povišanje je zato treba natančno ovrednotiti, tudi če so vrednosti še v mejah normale, ki veljajo za moške, ki ne jemljejo zaviralca 5-alfa reduktaze (glejte poglavje 5.1). Pri vrednotenju vrednosti PSA pri bolnikih, ki jemljejo dutasterid, je treba za primerjavo uporabiti predhodne vrednosti PSA določene med zdravljenjem z dutasteridom. Zdravljenje z dutasteridom ne vpliva na uporabnost vrednosti PSA kot pomoč pri odkrivanju raka prostate, potem ko je določena nova izhodiščna vrednost (glejte poglavje 5.1).

Celokupne serumske vrednosti PSA se v 6 mesecih po prekinitvi zdravljenja vrnejo na izhodiščne vrednosti. Razmerje med prostimi in celokupnimi vrednostmi PSA ostaja nespremenjeno tudi pod vplivom dutasterida. Če zdravniki izberejo odstotek prostega PSA kot pomoč pri odkrivanju raka na prostati pri moških, ki se zdravijo z dutasteridom, vrednosti odstotka prostega PSA predvidoma ni treba prilagoditi.

Rak prostate in visokostopenjski tumorji:

Rezultati ene klinične študije (študija REDUCE) pri moških z večjim tveganjem za raka prostate so pokazali večjo incidenco rakov prostate 8-10 po Gleasonu pri moških, ki so se zdravili z dutasteridom v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Povezava med dutasteridom in visokostopenjskim rakom prostate ni jasna. Moške, ki prejemajo dutasterid, je treba redno ocenjevati glede tveganja za razvoj 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, so med kliničnimi preskušnji (glejte poglavje 5.1) in med obdobjem trženja poročali o raku na prsni. Zdravniki morajo bolnikom naročiti, naj jih takoj obvestijo o vsaki spremembi prsnega tkiva, npr. o bulah ali izcedku iz bradavice. Trenutno ni jasno, ali obstaja vzročna povezava med pojavom raka na prsni pri moških in dolgotrajno uporabo dutasterida.

To zdravilo vsebuje lecitin pridobljen iz sojinega olja. Če ste alergični na arašide ali sojo, ne uporabljajte 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 na prostati glejte poglavje 4.4.

Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko dutasterida

Sočasna uporaba zaviralcev encima 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. Običajnih študij o interakcijah z močnimi zaviralci CYP3A4 niso izvedli. Vseeno pa so bile pri majhnem številu bolnikov, ki so bili v populacijski farmakokinetični študiji 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. ritonavir, indinavir, nefazodon, itrakonazol in ketokonazol v peroralni obliki) lahko pride do povečanja serumskih koncentracij dutasterida. Nadaljnja inhibicija 5-alfa reduktaze zaradi večje izpostavljenosti dutasteridu ni verjetna. Vendar pa ob pojavu neželenih učinkov lahko razmislimo o zmanjšanju pogostnosti odmerjanja dutasterida. Zavedati se je treba, da se lahko v primeru encimske inhibicije dolg razpolovni čas še dodatno podaljša in je tako lahko potrebnih več kot 6 mesecev sočasnega zdravljenja, preden se vzpostavi novo stanje ravnovesja.

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

Učinki dutasterida na farmakokinetiko drugih zdravil

Dutasterid ne vpliva na farmakokinetiko 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 dutasterida kontraindicirana.

Plodnost

Pri zdravih moških so poročali o vplivu dutasterida na lastnosti semena (zmanjšano število semenčic, zmanjšan volumen semena in gibljivost semenčic - glejte poglavje 5.1). Možnost zmanjšane plodnosti pri moških ne more biti izključena.

Nosečnost

Kot pri drugih zaviralcih 5-alfa reduktaze, dutasterid zavira pretvorbo testosterona v dihidrotestosteron in lahko, če se ga uporablja pri ženskah, ki nosijo moški zarodek, zavira razvoj zunanjih spolnih organov zarodka (glejte poglavje 4.4). V semenu moških, ki so prejeli 0,5 mg dutasterida na dan, so odkrili majhne količine dutasterida. Ni znano, ali lahko na zarodek moškega spola škodljivo vpliva, če je mati izpostavljena semenu bolnika, ki se zdravi z dutasteridom (tveganje je največje v prvih 16 tednih nosečnosti).

Če je partnerka bolnika noseča ali bi lahko bila noseča, se, kot pri vseh zaviralcih 5-alfa reduktaze, priporoča izogibanje izpostavljenosti partnerke semenu z uporabo kondoma.

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 s stroji

Na osnovi farmakodinamičnih lastnosti dutasterida ni pričakovano, da bi zdravljenje z dutasteridom oviralo sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

DUTASTERID KOT MONOTERAPIJA

Neželeni učinki so se pojavili v prvem letu zdravljenja pri približno 19 % od 2.167 bolnikov, ki so v dvoletnih s placebom primerjanih preskušanih fazi III prejeli dutasterid. Večina neželenih učinkov je bila blagih do zmernih, vezani pa so bili na reproduktivni sistem. Po dodatnih 2 letih v odprti podaljšani fazi študij niso poročali o spremenjenem profilu neželenih učinkov.

V spodnji preglednici so prikazani neželeni učinki, o katerih so poročali med nadzorovanimi kliničnimi preskušani in med spremljanjem po prihodu zdravila na trg. Našteti neželeni učinki iz kliničnih preskušanj so po presoji raziskovalcev z zdravilom povezani učinki (s pogostnostjo večjo ali enako 1 %), ki so se v prvem letu zdravljenja z večjo incidenco pojavili pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z dutasteridom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Neželeni učinki, opaženi med spremljanjem zdravila po prihodu na trg, 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 $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinek	Pojavnost na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj	
		Pojavnost v 1. letu zdravljenja (n = 2.167)	Pojavnost v 2. letu zdravljenja (n = 1.744)
Motnje reprodukcije in dojk	Impotenca*	6,0 %	1,7 %
	Sprememba (zmanjšanje) libida*	3,7 %	0,6 %
	Ejakulacijske motnje*	1,8 %	0,5 %
	Bolezni prsi ⁺	1,3 %	1,3 %
Bolezni imunskega sistema	Alergijske reakcije vključno z izpuščajem, srbenjem, urtikarijo, lokaliziranim edemom in angioedemom	Pojavnost na podlagi podatkov iz obdobja po prihodu zdravila na trg	
		neznana	
Psihiatrične motnje	Depresivno razpoloženje	neznana	
Bolezni kože in podkožja	Alopecija (predvsem izpadanje dlak po telesu), hipertrichoza	občasni	
Motnje reprodukcije in dojk	Bolečine v modih in otekanje	neznana	

* Ti spolni neželeni učinki so povezani z zdravljenjem z dutasteridom (vključno z monoterapijo in kombinacijo s tamsulozinom). Ti neželeni učinki lahko vztrajajo tudi po prenehanju zdravljenja. Vloga dutasterida pri trajanju neželenih učinkov po prenehanju zdravljenja, ni znana.

+ Vključno z občutljivostjo in povečanjem prsi.

DUTASTERID V KOMBINACIJI Z ANTAGONISTOM ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV ALFA TAMSULOZINOM

Podatki 4-letne študije CombAT, ki je primerjala 0,5 mg dutasterida (n = 1.623) in 0,4 mg tamsulozina (n = 1.611) enkrat na dan kot monoterapijo ter v kombinaciji (n = 1.610), so pokazali, da je bila pogostnost z zdravilom povezanih neželenih učinkov po presoji razsikovalcev v prvem, drugem, tretjem oziroma četrtem letu zdravljenja 22 %, 6 %, 4 % oziroma 2 % za kombinirano zdravljenje z dutasteridom/ tamsulozinom, 15 %, 6 %, 3 % oziroma 2 % za monoterapijo z dutasteridom ter 13 %, 5 %, 2 % oziroma 2 % za monoterapijo s tamsulozinom. Večja pogostnost neželenih učinkov v prvem letu zdravljenja pri skupini, ki je prejela kombinirano terapijo, je posledica večje pojavnosti motenj reprodukcije, natančneje motenj ejakulacije, ki je bila opažena pri tej skupini.

V študiji CombAT so o naslednjih neželenih učinkih, ki so po presoji razsikovalcev povezani z zdravilom, poročali s pogostnostjo večjo ali enako 1 % v prvem letu zdravljenja; pogostnost teh neželenih učinkov tekom štirih let zdravljenja je prikazana v spodnji preglednici:

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost v obdobju zdravljenja			
		1. leto	2. leto	3. leto	4. leto

	Kombinacija ^a (n)	(n = 1.610)	(n = 1.428)	(n = 1.283)	(n = 1.200)
	Dutasterid	(n = 1.623)	(n = 1.464)	(n = 1.325)	(n = 1.200)
	Tamsulozin	(n = 1.611)	(n = 1.468)	(n = 1.281)	(n = 1.112)
Bolezni živčevja	Omotica				
	Kombinacija ^a	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 (skupen izraz ^b)				
	Kombinacija ^a	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, psihiatrične motnje, preiskave	Impotenca ^c				
	Kombinacija ^a	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 %
	Spremenjen (zmanjšan) libido ^c				
	Kombinacija ^a	5,3 %	0,8 %	0,2 %	0 %
	Dutasterid	3,8 %	1,0 %	0,2 %	0 %
	Tamsulozin	2,5 %	0,7 %	0,2 %	< 0,1 %
	Ejakulacijske motnje ^c				
	Kombinacija ^a	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	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 0,5 mg enkrat na dan in tamsulozin 0,4 mg enkrat na dan.

^b Skupen 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 ali v kombinaciji s tamsoluzinom). Ti neželeni učinki lahko vztrajajo tudi po prenehanju zdravljenja. Vloga dutasterida pri trajanju neželenih učinkov po prenehanju zdravljenja, ni znana.

^d Vključuje občutljivost in povečanje prsi.

DRUGI PODATKI

Študija REDUCE je pokazala večjo incidenco rakov prostate 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 po prihodu zdravila na trg so poročali o raku na prsih 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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.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 pomislekov 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 odmerkih 0,5 mg, niso bili opaženi dodatni neželeni učinki. Za dutasterid specifični antidot ne obstaja, tako 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 bolezni sečil, zaviralci testosteron-5-alfa reduktaze, oznaka ATC: G04CB02.

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

DUTASTERID KOT MONOTERAPIJA

Učinki na DHT/testosteron

Učinek dnevni odmerkov dutasterida na zmanjšanje DHT je odvisen od odmerka in se opazi v 1 do 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 serumski DHT mediano zmanjšal za 94 %, po 2 letih pa za 93 %; serumski testosteron pa se je

tako po 1 letu kot po 2 letih mediano povečal za 19 %.

Učinek na volumen prostate

Pomembna 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 pomembno ($p < 0,001$) 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 akutno zadrževanje urina ter potrebo po operativnem posegu zaradi BHP.

KLINIČNE ŠTUDIJE

Dutasterid v odmerku 0,5 mg/dan ali placebo sta bila ovrednotena pri 4.325 moških osebah z zmernimi do hudimi simptomi BHP, ki so imeli volumen prostate > 30 ml, vrednosti PSA pa v razponu od 1,5 ng/ml do 10 ng/ml, v treh 2-letnih, multicentričnih, mednarodnih, s placebom primerjanih, 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 odmerku 0,5 mg. 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 podaljšanih je dokončala 2 dodatni leti odprtega zdravljenja.

Najpomembnejši parametri klinične učinkovitosti so bili t. i. »*American Urological Association Symptom Index*« (AUA-SI), največji pretok urina (Q_{max}) in pojavnost akutnega zadrževanja urina ter pojavnost 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 v izhodišču študij je bil približno 10 ml/s (normalen $Q_{max} > 15$ 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. Povečanje največjega pretoka urina, opaženo med prvima dvema letoma dvojno slepega zdravljenja, je bilo vzdrževano tudi med dodatno dvoletno odprto podaljšano fazo študij.

Akutno zadrževanje urina (AUR) in kirurška intervencija

Po dveh letih zdravljenja je bila pojavnost AUR 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 (IZ); 30–73) zdraviti dve leti, da bi se preprečil en primer AUR.

Po dveh letih je bila pojavnost 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.

Poraščenosť

Učinek dutasterida na poraščenosť med fazo III ni bil posebej preučevan, vendar pa bi zaviralci 5-alfa reduktaze lahko zmanjšali izpadanje las in pri osebah z moško plešo (androgena alopecija) lahko povzročili 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 placebo, rahlo povišane (za 0,4 mikro i.e./ml). Ker pa se je mediani razpon vrednosti TSH (1,4 - 1,9 mikro i.e./ml), kljub variabilnim vrednostim TSH, ohranil v normalnih mejah (0,5 - 5/6 mikro i.e./ml), vrednosti prostega tiroksina pa so bile v normalnem razponu vrednosti stabilne ter podobne tako pri jemanju placeba kot dutasterida, spremembe vrednosti TSH niso šteje za klinično pomembne. Škodljiv vpliv dutasterida na delovanje ščitnice ni bil opažen v nobeni klinični študiji.

Neoplazija prsi

V 2-letnih kliničnih preskušanjih s 3.374 bolnik-leti izpostavljenosti dutasteridu in v času registracije v 2. letu odprte podaljšane faze so pri bolnikih, ki so se zdravili z dutasteridom, poročali o 2 primerih raka na prsni in o 1 primeru pri bolniku, ki je prejel 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 dodatnih primerov raka na prsni.

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

Vpliv na plodnost moških

Učinke dutasterida (0,5 mg/dan) na značilnosti semena so preučevali 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 do 52. tedna število semenčic zmanjšalo za več kot 90 % od izhodišča, nato pa med 24-tedenskim spremljanjem po zdravljenju delno povečalo. Možnosti zmanjšane plodnosti moških ni mogoče izključiti.

DUTASTERID V KOMBINACIJI Z ANTAGONISTOM ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV ALFA TAMSULOZINOM

Multicentrična, mednarodna, randomizirana dvojno slepa študija vzporednih skupin (študija CombAT) je ocenila dutasterid 0,5 mg/dan (n = 1.623), tamsulozin 0,4 mg/dan (n = 1.611) in kombinacijo 0,5 mg dutasterida in 0,4 mg tamsulozina (n = 1.610) pri preiskovancih moškega spola z zmernimi do hudimi simptomi BHP, ki so imeli volumen prostate ≥ 30 ml in vrednost PSA od 1,5 ng/ml do 10 ng/ml. Približno 53 % preiskovancev se je že kdaj zdravilo z zaviralcem 5-alfa reduktaze ali antagonistom adrenergičnih receptorjev alfa. Primarna končna točka učinkovitosti v prvih 2 letih zdravljenja je bila sprememba rezultata IPSS (»*International Prostate Symptom Score*«), vprašalnika z 8 vprašanji, ki temelji na AUA-SI z dodatnim vprašanjem o kakovosti življenja. Sekundarna končna točka učinkovitosti v 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 opazovani dogodek učinkovitosti po 4 letih zdravljenja je bil čas do prvega dogodka akutnega zadrževanja urina ali operacije, povezane z BHP. Po 4 letih zdravljenja je kombinirano zdravljenje statistično značilno zmanjšalo tveganje akutnega zadrževanja urina in operacij, povezanih z BHP (65,8 % zmanjšanje tveganja, $p < 0,001$ [95 % IZ 54,7 % do 74,1 %]) v primerjavi z monoterapijo s tamsulozinom. Pogostnost akutnega zadrževanja urina ali operacij, 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 operacij, povezanih z BHP, za 19,6 % ($p = 0,18$ [95 % IZ - 10,9 % do 41,7 %]). Pojavnost akutnega zadrževanja urina ali operacij, povezanih z BHP, je bila do 4. leta 4,2 % pri kombiniranem zdravljenju in 5,2 % pri dutasteridu.

Sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti po 4 letih zdravljenja je vključeval 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 operacija, povezana z BHP (%)	Pojavnost po 48 mesecih	4,2	5,2	11,9 ^a
Klinično napredovanje* (%)	48. mesec	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a
IPSS (enote)	[izhodiščno] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^b	[16,4] -3,8 ^a
Q _{max} (ml/s)	[izhodiščno] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a
Volumen prostate (ml)	[izhodiščno] 48. mesec (% spremembe od izhodišča)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
Volumen prehodne cone prostate (ml)#	[izhodiščno] 48. mesec (% spremembe od izhodišča)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
Indeks vpliva BHP (BII) (enote)	[izhodiščno] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a
IPSS – vprašanje 8 (zdravstveno stanje, povezano z BHP) (enote)	[izhodiščno] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

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

* Klinično napredovanje je bilo opredeljeno kot sestavljen dogodek: poslabšanja IPSS za ≥ 4 točke, z BHP povezanih dogodkov AUR, 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 BHP z dutasteridom v kombinaciji s tamsulozinom pri 4.844 moških (študija CombAT) je bila pojavnost sestavljenega dogodka srčnega popuščanja v skupini, ki je uporabljala kombinacijo, večja (14/1.610; 0,9 %) kot med uporabo ene ali druge monoterapije: dutasterida (4/1.623; 0,2 %) ali tamsulozina (10/1.611; 0,6 %).

V drugi štiriletni študiji pri 8.231 moških v starosti od 50 do 75 let s predhodno biopsijo, negativno za raka prostate, in izhodiščnim PSA med 2,5 ng/ml in 10,0 ng/ml pri moških v starosti od 50 do 60 let oz. med 3 ng/ml in 10,0 ng/ml pri moških, starejših od 60 let (študija REDUCE), je bila pojavnost sestavljenega dogodka srčnega popuščanja pri preiskovancih, ki so prejeli dutasterid 0,5 mg enkrat na dan večja (30/4.105; 0,7 %) kot pri tistih, ki so prejeli placebo (16/4.126; 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 (12/1.152; 1,0 %), kot pri preiskovancih, ki so prejeli dutasterid brez antagonist adrenergičnih receptorjev alfa (18/2.953; 0,6 %), placebo in antagonist adrenergičnih receptorjev alfa (1/1.399; $< 0,1$ %) ali placebo brez antagonist adrenergičnih receptorjev alfa (15/2.727; 0,6 %) (glejte poglavje 4.4).

Rak prostate in visokostopenjski tumorji

V štiriletni primerjavi placeba in dutasterida pri 8.231 moških v starosti od 50 do 75 let s predhodno biopsijo, negativno za raka prostate, in izhodiščnim PSA med 2,5 ng/ml in 10,0 ng/ml pri moških v starosti od 50 do 60 let oz. med 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 1.517 preiskovancem. Večina z biopsijo ugotovljivih rakov na prostati v obeh terapevtskih skupinah je bila diagnosticirana kot nizkostopenjskih (Gleason 5 - 6, 70 %).

V skupini, ki je prejela dutasterid, je bila pojavnost rakov prostate 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 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 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 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 8 - 10 po Gleasonu manjši med 3. in 4. letom (< 0,1 %) kot med 1. in 2. letom (0,5 %) (glejte poglavje 4.4). Pojavnost rakov prostate 7 - 10 po Gleasonu se ni razlikovala (p = 0,81).

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

Povezava med dutasteridom in visokostopenjskim rakom prostate ni jasna.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorbcija

Po peroralnem vnosu dutasterida v enkratnem 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 ravnotežnem stanju, po 3 mesecih dnevnega odmerjanja pa približno 90 % koncentracije v ravnotežnem stanju.

Po 6 mesecih zdravljenja z odmerkom 0,5 mg enkrat na dan je dosežena serumska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{ss}), ki znaša približno 40 ng/ml. V povprečju je 11,5 % dutasterida prešlo iz seruma v spermo.

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 jemanju dutasterida v odmerku 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 v blato. Preostali se izloči v blato v obliki 4 glavnih presnovkov, ki posamezno predstavljajo 39 %, 21 %, 7 % in 7 % z zdravilom povezane snovi, in v obliki 6 manj pomembnih presnovkov (vsak predstavlja manj kot 5 %). V človeškem urinu so dutasterid v nespremenjeni obliki zasledili 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, 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 po ponavljajočih odmerkih 0,5 mg/dan, prevlada počasnejša, linearna pot izločanja, razpolovna doba pa je približno od 3 do 5 tednov.

Starejši

Farmakokinetične lastnosti dutasterida so bile ocenjene 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.

Ledvična okvara

Učinek ledvične okvare na farmakokinetiko 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, pri bolnikih z ledvično okvaro klinično pomembnega povečanja plazemskih koncentracij dutasterida ni pričakovati (glejte poglavje 4.2).

Jetrna okvara

Učinek jetrne okvare na farmakokinetiko dutasterida ni bil raziskan (glejte poglavje 4.3). Ker se dutasterid v glavnem izloča s pomočjo presnove, se pri teh 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 kancerogenosti niso pokazale

posebnega tveganja za človeka.

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

Če se je dutasterid dajal brejim podganam in kunčicam, so, tako kot pri drugih zaviralcih 5-alfa reduktaze, opazili feminizacijo fetusov 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 fetusov moškega spola vrednostim v krvi, ki so znatno presegle tiste, do katerih lahko pride s človeško spermo, feminizacije fetusov moškega spola niso opazili. Malo je verjetno, da bi prenos dutasterida s spermo škodljivo prizadel človeški plod moškega spola.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

butilhidroksitoluen (E321)

glicerol monokaprilat monokaprinat (vrsta I)

Ovojnica kapsule

želatina

glicerol

titanov dioksid (E171)

rumeni železov oksid (E172)

Druge sestavine

trigliceridi, nasičeni, srednjeveržni

lecitin (lahko vsebuje sojino olje) (E322)

prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Beli, neprozorni pretisni omoti iz PVC/PVDC - aluminijska z 10, 30, 60 ali 90 kapsulami.

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 stiku s kapsulo, ki pušča vsebino, treba izogibati. Če pride do stika z vsebino kapsule, je treba kontaktno območje takoj umiti z milom in vodo (glejte poglavje 4.4).

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Galenicum Health S.L., Avda. Diagonal 123, Planta 11, 08005 – Barcelona, Španija

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

H/16/02258/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8. 11. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 7. 2016