

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Dutasterid Lek 0,5 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 0,5 mg dutasterida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapsula, mehka

Kapsule so bež do rumene 6,8 mm podolgovate mehke želatinaste kapsule s črno oznako "D0.5" in spojem.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje zmernih do hudih simptomov benigne hiperplazije prostate (BHP).

Zmanjšanje tveganja za akutno zadrževanje urina (ARU) in potrebo 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 Dutasterid Lek 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 zdravila Dutasterid Lek je ena kapsula (0,5 mg), ki se jo vzame peroralno enkrat dnevno. Izboljšanje se sicer lahko opazi že v zgodnji fazi, vendar pa lahko traja tudi do 6 mesecev, preden se doseže odgovor na zdravljenje. Pri starejših odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija:

Dutasterid kapsule so kontraindicirane pri otrokih in mladostnikih.

Posebne skupine

Bolniki z ledvično okvaro

Vpliv ledvične okvare na farmakokinetične lastnosti 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 farmakokinetične lastnosti 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 lahko vzamete s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Dutasterid Lek je kontraindicirano pri:

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi možnosti za povečano tveganje 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 možnosti zdravljenja, vključno o možnosti monoterapije (glejte poglavje 4.2).

Srčno popuščanje:

V dveh 4-letnih kliničnih študijah je bila incidence srčnega popuščanja (skupen izraz za dogodke, o katerih so poročali, predvsem srčno popuščanje in kongestivno srčno popuščanje) večja med bolniki, ki so uporabljali kombinacijo zdravila Dutasterid Lek in antagonist adrenergičnih receptorjev alfa, v prvi vrsti tamsulozina, 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) in odkrivanje raka na prostati

Preden se uvede zdravljenje z zdravilom Dutasterid Lek, je treba pri bolnikih 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 pri odkrivanju raka na prostati. Po 6 mesecih zdravljenja z zdravilom Dutasterid Lek se povprečne vrednosti PSA v serumu zmanjšajo za približno 50 %.

Pri bolnikih, ki prejema zdravilo Dutasterid Lek, je treba po 6 mesecih zdravljenja z zdravilom Dutasterid Lek določiti novo izhodišče vrednosti PSA. Priporoča se redno spremljanje vrednosti PSA. Vsako potrjeno povečanje glede na najmanjšo vrednost PSA pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Dutasterid Lek, lahko pomeni prisotnost raka na prostati (zlasti visokostopenjskega) ali nekomplianco pri zdravljenju z zdravilom Dutasterid Lek. Tako povečanje je treba natančno ovrednotiti, tudi če so vrednosti še v mejah normale za moške, ki ne jemljejo zaviralca 5 α - reduktaze (glejte poglavje 5.1). Pri vrednotenju vrednosti PSA pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Dutasterid Lek, je treba za primerjavo uporabiti predhodne vrednosti PSA med zdravljenjem z zdravilom Dutasterid Lek.

Zdravljenje z zdravilom Dutasterid Lek ne vpliva na uporabnost vrednosti PSA kot pomoč pri odkrivanju raka prostate, kadar 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 zdravila Dutasterid Lek. Če zdravniki izberejo odstotek vrednosti prostega PSA kot pomoč pri odkrivanju raka na prostati pri moških, ki se zdravijo z zdravilom Dutasterid Lek, odstoteka vrednosti 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 prejeli dutasterid v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Razmerje med dutasteridom in visokostopenjskim rakom prostate ni jasno. Moške, ki prejema zdravilo Dutasterid Lek, je treba redno ocenjevati glede tveganja za 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 zdravila Dutasterid Lek ni bila raziskana. Pri dajanju

zdravila Dutasterid Lek bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter je potrebna previdnost (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Neoplazija dojk

Pri moških, ki so jemali dutasterid so med kliničnimi preskušnji (glejte poglavje 5.1) in med obdobjem trženja poročali o raku ne prsih. 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 prsih pri moških in dolgotrajno uporabo dutasterida.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Za informacije o zmanjšanju serumskih vrednosti PSA med zdravljenjem z dutasteridom in o smernicah glede odkrivanja raka na prostati glejte poglavje 4.4.

Učinki drugih zdravil na farmakokinetične lastnosti 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. Posebne študije o interakcijah z močnimi zaviralci CYP3A4 niso bile izvedene. 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 višje serumske koncentracije dutasterida kot pri ostalih bolnikih, in sicer pri sočasnem zdravljenju z verapamilom v povprečju ju 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. Klju temu, če se opazijo neželeni učinki, je treba razmisliti o podaljšanju intervala med posameznimi odmerki 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 farmakokinetične lastnosti dutasterida.

Učinki dutasterida na farmakokinetične lastnosti drugih zdravil

Dutasterid ne vpliva na farmakokinetične lastnosti varfarina ali digoksina . To kaže, da dutasterid ne inhibira/inducira CYP2C9 ali transportni P-glikoprotein. Študije interakcij *in vitro* kažejo, da dutasterid ne inhibira encimov CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 ali CYP3A4.

In vitro se dutasterid ne presnavlja preko izoencimov človeškega citokroma P450; CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 in CYP2D6.

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

Zdravilo Dutasterid Lek je kontraindicirano za uporabo pri ženskah.

Plodnost:

Poročali so o vplivu dutasterida pri zdravih moških 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 porablja pri ženskah, ki nosijo moški zarodek, zavira razvoj zunanjih spolnih organov zarodka (glejte poglavje 4.4). V semenu moških, ki so prejeli dutasterid 0,5 mg na dan, so odkrili majhne količine dutasterida. Ni znano, ali je lahko moški zarodek prizadet, če je mati izpostavljena semenu bolnika, ki se zdravi z dutasteridom (tveganje je največje v prvih 16 tednih nosečnosti).

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

Za več informacij 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

ZDRAVILO DUTASTERID LEK KOT MONOTERAPIJA

Neželeni učinki so se pojavili v prvem letu zdravljenja pri približno 19 % od 2.167 bolnikov, ki so v dvoletnih s placebom nadzorovanih študijah III. faze 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 o spremenjenem profilu neželenih učinkov niso poročali.

V spodnji tabeli so prikazani neželeni učinki, o katerih so poročali med nadzorovanimi kliničnimi preskušnji in med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet. Našteti neželeni učinki iz kliničnih preskušanj so po presoji raziskovalcev z zdravilom povezani učinki (s pogostnostjo večjo ali enako 1 %), ki so imeli v prvem letu zdravljenja večjo incidenco pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z dutasteridom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Neželeni učinki, opaženi med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet, temeljijo na spontanem poročanju, zato njihova pogostnost ni znana: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $<1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), 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 %
	Motnje na prsih ⁺	1,3 %	1,3 %
		Pojavnost na podlagi podatkov iz obdobja po prihodu zdravila na trg	
Bolezni imunskega sistema	Alergijske reakcije vključno z izpuščajem, srbenjem, urtikarijo, lokaliziranim edemom in angioedemom	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 učinke so povezani z zdravljenjem z dutasteridom (vključno v monoterapiji ali v kombinaciji s tamsoluzinom). Ti neželeni učinki se lahko nadaljujejo tudi po prenehanju zdravljenja. Vloga dutasterida glede neželenih učinkov po prenehanju zdravljenja, ni znana.

⁺ Vključno s povečanjem inobčutljivostjo prsi.

ZDRAVILO DUTASTERID LEK 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 samih ali v kombinaciji (n = 1.610), so pokazali, da je bila pogostnost z zdravilom povezanih neželenih učinkov po presoji razsikovalcev v prvem, drugem, tretjem in četrtem letu zdravljenja 22 %, 6 %, 4 % in 2 % za kombinirano zdravljenje z dutasteridom/ tamsulozinom, 15 %, 6 %, 3 % in 2 % za monoterapijo z dutasteridom ter 13 %, 5 %, 2 % in 2 % za monoterapijo s tamsulozinom. Večja pogostnost neželenih učinkov v prvem letu zdravljenja pri skupini, ki je dobivala 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 tabeli:

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 tamsulosin 0,4 mg enkrat na dan.
- ^b Skupen izraz "srčno popuščanje" je obsegal kongestivno 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 v monoterapiji ali v kombinaciji s tamsoluzinom). Ti neželeni učinki se lahko nadaljujejo tudi po prenehanju zdravljenja. Vloga dutasterida glede 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 v obdobju trženja 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 nacionalni center za poročanje: Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastupitve, 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 skrbi glede varnosti. V kliničnih študijah so osebe 6 mesecev prejemale dutasterid v odmerku 5 mg dnevno, pri čemer razen neželenih učinkov, ki se pojavijo že pri terapevtskih odmerkih 0,5 mg, niso bili opaženi dodatni neželeni učinki. Za zdravilo Dutasterid Lek 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: G04C B02.

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

DUTASTERID KOT MONOTERAPIJA

Učinki na DHT/testosteron

Učinek dnevnih 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 v povprečju zmanjšal za 94 %, po 2 letih pa za 93 %; serumski testosteron se je tako po 1 letu kot po 2 letih povečal 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 zdravila Dutasterid Lek 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 zdravilo Dutasterid Lek, 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 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 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 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 podaljšanjih 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 zdravilo Dutasterid Lek, 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 signifikantne. 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 $Q_{max} \geq 15$ 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 signifikantna. Izboljšanje največjega pretoka urina, doseženo med prvima dvema letoma dvojno slepega zdravljenja, je bilo vzdrževano tudi med dvoletno odprto podaljšano fazo študij.

Akutno zadrževanje urina in kirurška intervencija

Po dveh letih zdravljenja je bila pojavnost 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 signifikantna 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 pojavnost potrebe po kirurškem posegu zaradi BHP v skupini, ki je prejela placebo, 4,1 %, v skupini, ki je prejela zdravilo Dutasterid Lek, pa 2,2 % (48 % zmanjšanje tveganja). Ta razlika je statistično signifikantna 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 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 mikro i.e./ml). Spremembe TSH pa se vseeno, zaradi variabilnih vrednosti TSH, niso štejele kot klinično pomembne, saj se je povprečen razpon TSH (1,4 - 1,9 mikro i.e./ml) ohranil v normalnih mejah (0,5 - 5/6 mikro 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 študijah s 3.374 bolnik-let izpostavljenosti dutasteridu in 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 prsih 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 na prsih.

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

Vpliv na plodnost moških

Učinke dutasterida (0,5 mg/dan) na značilnosti semena so poučevali 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, multinacionalna, randomizirana dvojno slepa študija vzporednih skupin (študija CpmbAT) 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 z zmernimi do hudimi simptomi BHP, ki so imeli volumen prostate ≥ 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. Primarna končna točka učinkovitosti 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.

Primarna končna točka 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 zdravilom Dutasterid Lek 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.

Sekundarna končna točka učinkovitosti 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 Lek	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 BPH) (enote)	[izhodiščno] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

Izhodišče 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 4.844 moških z BHP (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 ločeni štiriletni študiji 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. 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 spčasno prejeli dutasterid in antagonist adrenergičnih receptorjev alfa (12/1.152, 1,0 %), kot pri preiskovancih, ki so prejeli dutasterid brez antagonista adrenergičnih receptorjev alfa (18/2.953, 0,6 %), placebo in antagonist adrenergičnih receptorjev alfa (1/1.399, < 0,1 %) ali placebo brez antagonista adrenergičnih receptorjev alfa (15/2.727, 0,6 %) (glejte poglavje 4.4).

Rak prostate in visokostopenjski tumorji

V štiriletni primerjavi placebo 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. 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 % ($n = 5$).

Vzročna povezanost med dutasteridom in visokostopenjskim rakom prostate ni jasna.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorbcija

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 ravnotežnem stanju, po 3 mesecih dnevnega odmerjanja pa približno 90 % koncentracije v ravnotežnem stanju.

Po 6 mesecih zdravljenja z odmerkom 0,5 mg enkrat dnevno znaša dosežena serumska koncentracija v ravnotežnem stanju (C_{ss}) približno 40 ng/ml. V povprečju 11,5 % dutasterida prehaja 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 vnašanju dutasterida v odmerku 0,5 mg/dan in doseženem ravnotežnem stanju se od 1,0 % do 15,4 % (v povprečju 5,4 %) prejetega odmerka izloči v nespremenjeni obliki z blatom. Preostali 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 nizkih 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, 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.

Starejši

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.

Ledvična okvara

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

Jetrna okvara

Učinek jetrne okvare 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 kancerogenosti niso pokazale posebnega tveganja za človeka.

Študije toksičnih vplivov na sposobnost razmnoževanja pri samcih podgan so pokazale

zmanjšano težo prostate in seminalnih vezikul, zmanjšano sekrecijo 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 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 presegale tiste, do katerih lahko pride s človeško spermo, feminizacije fetusov moškega spola niso opazili. Ni znano, da bi prenos dutasterida s spermo škodljivo prizadel človeški plod moškega spola.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

glicerol monokaprilat monokaprinat (tip I)
butilhidroksitoluen (E321)

Ovojnica kapsule

želatina
glicerol
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
citronska kislina, brezvodna
glicin

Potisk

glazura iz šelaka (prirejena)
črni železov oksid (E 172)
propilen glikol (E1520)
amonijev hidroksid 28% (E527)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ni posebnih zahtev za shranjevanje zdravila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Dutasterid Lek 0,5 mg mehke kapsule

PVC/ PVDC//Al pretisnih omotih z: 10, 30, 50, 60, 90 in 100 mehкими kapsulami.

HDPE plastenka s PP za otroke varno zaporko z: 10, 30, 50, 60, 90 in 100 mehкими 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

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

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

5363-I-111/14 (30 kapsul)

5363-I-112/14 (90 kapsul)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 22.01.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

03.12.2013