

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Datust[®]; 0,5 mg; kapsula, meka

INN: dutasterid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, meka sadrži 0,5 mg dutasterida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: lecitin (soja).

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka.

Duguljaste, žute boje, neprovidne želatinske kapsule, meke napunjene uljanom žućkastom tečnošću.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija umerenih do teških simptoma benigne hiperplazije prostate (BHP).

Smanjenje rizika od nastanka akutne urinarne retencije (AUR) i operacije kod pacijenata sa umerenim do teškim simptomima BHP.

Za informacije o efektima terapije i populacionim grupama pacijenata koje su bile uključene u klinička ispitivanja, videti odeljak 5.1.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Datust se može primeniti kao jedini lek u terapiji ili u kombinaciji sa alfa-blokatorom tamsulosinom (0,4 mg) (videti odeljak 4.4, 4.8 i 5.1).

Odrasli (uključujući starije pacijente)

Preporučena doza leka Datust je jedna kapsula (0,5 mg) jednom dnevno, primenjena oralnim putem.

Kapsulu treba progutati celu, ne žvakati je i ne otvarati, s obzirom na to da sadržaj kapsule može izazvati iritaciju orofaringealne mukoze. Kapsule se mogu primeniti uz obrok, ili nezavisno od obroka. Iako se u ranom stadijumu terapije može uočiti poboljšanje, može biti potrebno i do 6 meseci do postizanja odgovarajućeg terapijskog odgovora. Nije neophodno prilagođavanje doze kod starijih muškaraca.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Nije ispitan efekat oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku dutasterida. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Nije ispitan efekat oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku dutasterida, stoga je neophodan oprez pri primeni leka kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.4 i odeljak 5.2). Kontraindikovana je primena dutasterida kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3).

4.3. Kontraindikacije

Primena leka Datust je kontraindikovana kod:

- žena, dece i adolescenata (videti odeljak 4.6);
- pacijenata koji su preosetljivi na dutasterid, druge inhibitore 5-alfa reduktaze, soju, kikiriki ili na bilo koju pomoćnu supstancu leka, navedenu u odeljku 6.1;
- pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Uzimajući u obzir potencijalno povišen rizik od pojave neželjenih dejstava (uključujući pojavu srčane insuficijencije), primena kombinovane terapije treba da bude propisana nakon pažljive procene koristi i rizika primene, kao i nakon razmatranja primene alternativnih terapijskih mogućnosti, uključujući monoterapiju (videti odeljak 4.2).

Srčana insuficijencija

U dva četvorogodišnja klinička ispitivanja, incidenca pojave srčane insuficijencije (skup prijavljenih događaja, primarno srčane insuficijencije i kongestivne srčane insuficijencije) bila je veća u grupi u kojoj je primenjivana kombinovana terapija dutasterida i alfa-blokatora, primarno tamsulosina, u odnosu na grupu u kojoj nije primenjivana kombinovana terapija. U navedena dva klinička ispitivanja, incidenca pojave srčane insuficijencije bila je niska ($\leq 1\%$) i razlikovala se između kliničkih ispitivanja (videti odeljak 5.1).

Uticao na vrednost prostata specifičnog antigena (PSA) i dijagnostiku karcinoma prostate

Pre početka terapije lekom Datust mora se sprovesti digitalni rektalni pregled pacijenta, kao i drugi pregledi u cilju dijagnostike karcinoma prostate, uz periodično ponavljanje navedenih pregleda.

Koncentracija prostata specifičnog antigena (PSA) u serumu je važan faktor u otkrivanju karcinoma prostate. Primena dutasterida, nakon 6 meseci terapije, dovodi do smanjenja nivoa PSA u serumu muškaraca za približno 50%.

Neophodno je da se kod pacijenata na terapiji dutasteridom nakon primene leka u periodu od 6 meseci ustanovi nova inicijalna vrednost PSA. Nakon navedenog perioda, preporučuje se redovno praćenje vrednosti PSA. Svako potvrđeno povećanje vrednosti PSA kod pacijenata koji su na terapiji dutasteridom, može ukazati na postojanje karcinoma prostate (naročito karcinoma visokog stepena maligniteta) ili na lošu komplijansu i stoga mora biti pažljivo procenjeno, čak i ukoliko su navedene vrednosti PSA u okviru uobičajenog opsega vrednosti za muškarace, koji nisu na terapiji inhibitorima 5-alfa reduktaze (videti odeljak 5.1). Prilikom interpretacije PSA vrednosti kod pacijenata koji su na terapiji dutasteridom potrebno je zahtevati rezultate prethodnih ispitivanja PSA vrednosti, radi poređenja.

Kada se ustanovi nova početna vrednost PSA, terapija dutasteridom ne utiče na primenu PSA kao testa koji može biti od pomoći u dijagnostifikovanju karcinoma prostate (videti odeljak 5.1).

Nivo ukupnog PSA u serumu se vraća na osnovnu vrednost najduže 6 meseci nakon prekida terapije. Odnos slobodnog i ukupnog PSA ostaje nepromenjen čak i pod uticajem dutasterida. Ukoliko se lekari odluče za korišćenje procenta slobodnog PSA kao parametra pri otkrivanju karcinoma prostate kod muškaraca podvrgnutih terapiji dutasteridom, nije neophodno prilagođavanje vrednosti.

Karcinom prostate i tumori visokog stepena maligniteta

Rezultati kliničkog ispitivanja (REDUCE studija) kod muškaraca sa povećanim rizikom od pojave karcinoma prostate pokazali su veću incidencu pojave karcinoma prostate Gleason-ovog skora 8-10 kod muškaraca koji su bili na terapiji dutasteridom u odnosu na placebo. Nije razjašnjena povezanost primene dutasterida i karcinoma prostate visokog stepena maligniteta. Potrebno je redovno pregledati pacijente muškog pola koji uzimaju terapiju dutasteridom u cilju procene rizika od pojave karcinoma prostate, uključujući i PSA testiranje (videti odeljak 5.1).

Oštećenja kapsula

S obzirom na to da se dutasterid resorbuje preko kože, žene, deca i adolescenti moraju da izbegavaju kontakt sa oštećenim kapsulama (videti odeljak 4.6). Ukoliko dođe do kontakta sa oštećenim kapsulama, potrebno je odmah oprati sapunom i vodom predeo kože koji je bio u kontaktu sa sadržajem kapsule.

Oštećenje funkcije jetre

Nije ispitana primena dutasterida kod pacijenata sa oboljenjem jetre. Dutasterid treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.2, 4.3 i 5.2).

Neoplazija dojke

Karcinom dojki je prijavljen kod muškaraca koji su primenjivali dutasterid tokom kliničkih ispitivanja (videti odeljak 5.1) i u toku post-marketingškog praćenja. Neophodno je da lekari upozore pacijente koji su na terapiji ovim lekom da obavezno prijave svaku promenu na tkivu dojke, kao što su kvržice ili pojave curenja, iscedka iz bradavica. Međutim, ne postoji jasna povezanost između dugotrajne primene dutasterida i karcinoma dojke kod muškaraca.

Lek Datust sadrži lecitin (soja). U slučaju alergije na kikiriki ili soju (kikirikijevo ili sojino ulje), pacijent ne sme se koristiti ovaj lek (videti odeljak 4.3).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Za informacije o smanjenju nivoa PSA u serumu u toku terapije dutasteridom i smernicama za otkrivanje karcinoma prostate, videti odeljak 4.4.

Uticaj drugih lekova na farmakokinetiku dutasterida

Istovremena primena sa CYP3A4 i/ili P-glikoprotein inhibitorima:

Dutasterid se metaboliše u visokom stepenu. *In vitro* ispitivanja pokazuju da je metabolizam dutasterida katalizovan sa CYP3A4 i CYP3A5. Nisu sprovedena formalna ispitivanja interakcije sa snažnim CYP3A4 inhibitorima. Ipak, u populacionoj farmakokinetičkoj studiji, koncentracije dutasterida u serumu bile su u proseku 1,6 do 1,8 puta veće kod malog broja pacijenata koji su istovremeno lečeni verapamilom ili diltiazemom (umereni inhibitori CYP3A4 i inhibitori P-glikoproteina) u poređenju sa ostalim pacijentima.

Dugotrajna, istovremena primena dutasterida sa lekovima koji su snažni inhibitori enzima CYP3A4 (kao što su ritonavir, indinavir, nefazodon, itrakonazol, ketokonazol koji se primenjuju oralnim putem) može povećati koncentraciju dutasterida u serumu. Malo je verovatna dalja inhibicija 5-alfa reduktaze pri produženoj izloženosti dutasteridu. Međutim, ukoliko dođe do pojave neželjenih dejstava, potrebno je razmotriti mogućnost smanjenja doznog intervala dutasterida. U slučaju enzimske inhibicije, dugo poluvreme eliminacije može se dodatno produžiti i može biti potrebno više od 6 meseci istovremene terapije do ponovnog postizanja stanja dinamičke ravnoteže.

Primena 12 g holestiramina jedan sat nakon primene pojedinačne doze dutasterida od 5 mg nije uticala na farmakokinetiku dutasterida.

Uticaj dutasterida na farmakokinetiku drugih lekova

Dutasterid nema uticaj na farmakokinetiku varfarina ili digoksina. Iz navedenog se može zaključiti da dutasterid ne inhibira/indukuje CYP2C9 niti transportni P-glikoprotein. Studije interakcija *in vitro* ukazuju da dutasterid ne inhibira enzime CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 ili CYP3A4.

In vitro, dutasterid se ne metaboliše putem izoenzima citohroma P450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 i CYP2D6.

U malom ispitivanju na zdravim muškarcima (N=24) u trajanju od dve nedelje, nije primećen uticaj dutasterida (dnevna doza 0,5 mg) na farmakokinetiku tamsulosina ili terazosina. U navedenom ispitivanju nisu primećene farmakodinamske interakcije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Primena dutasterida je kontraindikovana kod žena.

Trudnoća

Kao i drugi inhibitori 5-alfa reduktaze, dutasterid inhibira konverziju testosterona u dihidrotestosteron i može, ukoliko ga upotrebi žena koja nosi fetus muškog pola, sprečiti razvoj spoljašnjih genitalija fetusa (videti odeljak 4.4). Pronađene su male količine dutasterida u spermi pacijenata koji primenjuju 0,5 mg dutasterida dnevno. Nije poznato da li će doći do pojave neželjenih dejstava na fetus muškog pola ukoliko je majka izložena spermi pacijenta koji je na terapiji dutasteridom (rizik je najveći tokom prvih 16 nedelja trudnoće).

Kao i kod svih inhibitora 5-alfa reduktaze, ukoliko je partnerka pacijenta koji je na terapiji dutasteridom u drugom stanju ili postoji mogućnost da je u drugom stanju, preporučuje se upotreba kondoma radi sprečavanja kontakta partnerke sa spermom pacijenta.

Za podatke dobijene u pretkliničkim ispitivanjima videti odeljak 5.3.

Dojenje

Nije poznato da li se dutasterid izlučuje u majčino mleko.

Fertilitet

Postoje izveštaji o uticaju dutasterida na karakteristike sperme (smanjenje broja spermatozoida, zapremine sperme i pokretljivosti spermatozoida) kod zdravih muškaraca (videti odeljak 5.1). Ne može se isključiti mogućnost smanjenja plodnosti kod muškaraca.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Na osnovu farmakodinamskih svojstava dutasterida, ne očekuje se da terapija dutasteridom utiče na sposobnost upravljanja motornim vozilom ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Primena dutasterida u monoterapiji

Kod približno 19% od ukupno 2167 pacijenata koji su uzimali dutasterid unutar perioda od dve godine u fazi III placebo-kontrolisanih kliničkih ispitivanja, tokom prve godine terapije došlo je do pojave neželjenih dejstava. Većina neželjenih dejstava javila se u reproduktivnom sistemu i bila je blage do umerene težine. Nije došlo do promene profila neželjenih dejstava tokom naredne 2 godine u okviru produženih otvorenih kliničkih ispitivanja.

U dole navedenoj tabeli data su neželjena dejstva dobijena iz kontrolisanih kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja. Navedena neželjena dejstva, evidentirana u kliničkim ispitivanjima, a procenjena od strane istraživača kao povezana sa primenom leka (sa incidencom većom ili jednakom 1%), javljala su se sa većom incidencom kod pacijenata koji su bili na terapiji dutasteridom u odnosu na placebo, tokom prve godine terapije. Neželjena dejstva tokom postmarketinškog praćenja dobijena su iz pojedinačnih postmarketinških izveštaja, stoga je prava incidenca nepoznata:

Veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), retka ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), veoma retka ($< 1/10\ 000$), nepoznata (ne može biti procenjena na osnovu dostupnih podataka).

Sistem organa	Neželjena reakcija	Incidenca na osnovu podataka dobijenih iz kliničkih ispitivanja	
		Incidenca tokom prve godine terapije (n=2167)	Incidenca tokom druge godine terapije (n=1744)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Impotencija*	6,0%	1,7%
	Izmenjen (smanjen) libido*	3,7%	0,6%
	Poremećaji ejakulacije*	1,8%	0,5%
	Poremećaji dojki ⁺	1,3%	1,3%
Poremećaji imunskog sistema	Alergijske reakcije uključujući osip, pruritus, urtikariju, lokalizovani edem i angioedem	Incidenca procenjena na osnovu postmarketinških podataka	
		Nepoznata učestalost	
Psihijatrijski poremećaji	Depresivno raspoloženje	Nepoznata učestalost	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija (primarno smanjenje maljavosti tela), hipertrichoza	Povremena	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Bol i oticanje testisa	Nepoznata učestalost	

* Ovi neželjeni događaji su povezani sa primenom dutasterida (i kao monoterapije i u kombinaciji sa tamsulosinom). Ovi neželjeni događaji se mogu zadržati i nakon prekida primene terapije. Uloga dutasterida u perzistenciji ovih neželjenih događaja i nakon obustave primene leka nije poznata.

⁺ Uključuje osetljivost dojki i uvećanje dojki

Primena dutasterida u kombinovanoj terapiji sa alfa-blokatorom tamsulosinom

Podaci dobijeni iz četvorogodišnjeg kliničkog ispitivanja CombAT, u kom je poređena primena 0,5 mg dutasterida (n=1623) i 0,4 mg tamsulosina (n=1611) jednom dnevno kao monoterapija i u kombinovanoj terapiji (n=1610), pokazali su da je incidenca neželjenih dejstava, procenjenih od strane istraživača kao povezanih sa primenom leka, tokom prve, druge, treće i četvrte godine terapije iznosila 22%, 6%, 4% i 2% tim redom, za kombinovanu dutasterid/tamsulosin terapiju, 15%, 6%, 3% i 2% za monoterapiju dutasteridom i 13%, 5%, 2% i 2% za monoterapiju tamsulosinom. Veća incidenca neželjenih dejstava u grupi kojoj je primenjena kombinovana terapija tokom prve godine terapije, bila je posledica veće incidence reproduktivnih poremećaja, uglavnom poremećaja ejakulacije, koji su primećeni u ovoj grupi.

Tokom prve godine CombAT kliničkog ispitivanja, prijavljena su neželjena dejstva navedena ispod, koja su procenjena od strane istraživača kao povezana sa primenom leka, sa incidencom većom ili jednakom 1%. Incidence pojave navedenih dejstava tokom četiri godine terapije prikazane su u sledećoj tabeli:

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Incidenca pojave neželjene reakcije tokom terapije			
		1. godina	2. godina	3. godina	4. godina
	Kombinacija ^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	Dutasterid	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Tamsulosin	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica				
	Kombinacija ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,2%
	Dutasterid	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Tamsulosin	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
Kardiološki poremećaji	Srčana insuficijencija (skup prijavljenih događaja ^b)				
	Kombinacija ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Dutasterid	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Tamsulosin	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki, psihijatrijski poremećaji i laboratorijska ispitivanja	Impotencija ^c				
	Kombinacija ^a	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Dutasterid	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Tamsulosin	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	Izmenjen (smanjen) libido ^c				
	Kombinacija ^a	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Dutasterid	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Tamsulosin	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
	Poremećaji ejakulacije ^c				
	Kombinacija ^a	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
	Dutasterid	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Tamsulosin	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	Poremećaji na nivou dojki ^d				
	Kombinacija ^a	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%
	Dutasterid	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%
	Tamsulosin	0,8%	0,4%	0,2%	0%

^a Kombinacija = dutasterid 0,5 mg jednom dnevno i tamsulosin 0,4 mg jednom dnevno

^b Srčana insuficijencija je skup prijavljenih događaja koji obuhvata: kongestivnu srčanu insuficijenciju, srčanu insuficijenciju, insuficijenciju leve komore, akutnu srčanu insuficijenciju, kardiogeni šok, akutnu insuficijenciju leve komore, insuficijenciju desne komore, akutnu insuficijenciju desne komore, insuficijenciju komore, kardiopulmonarnu insuficijenciju, kongestivnu kardiomiopatiju.

^c Ovi neželjeni događaji su povezani sa primenom dutasterida (uključujući monoterapiju i kombinaciju sa tamsulosinom). Oni mogu biti prisutni i nakon prestanka terapije. Uticaj dutasterida na njihovo trajanje nije poznat.

^d Uključuje osetljivost dojki i uvećanje dojki

Ostali podaci

REDUCE klinička studija pokazuje da je incidenca pojave kancera prostate *Gleason*-ovog skora 8-10, veća kod pacijenata koji su na terapiji dutasteridom u odnosu na one koji su primali placebo (videti odeljke 4.4 i 5.1). Nije utvrđeno da li dutasterid ima efekat na smanjenje veličine prostate ili su faktori povezani sa kliničkim ispitivanjem uticali na rezultate navedene studije.

U kliničkim ispitivanjima i prilikom postmarketinškog praćenja prijavljena je pojava raka dojke kod muškaraca (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U ispitivanjima sprovedenim kod dobrovoljaca kod kojih je primenjivan dutasterid, pojedinačne dnevne doze dutasterida do 40 mg/dnevno (80 puta više od terapijske doze) primenjivane su 7 dana bez značajnog uticaja na bezbednost pacijenata. U kliničkim studijama, doze od 5 mg dnevno primenjivane su kod ispitanika tokom 6 meseci bez pojave dodatnih neželjenih dejstava, u odnosu na neželjena dejstva uočena nakon primene terapijskih doza od 0,5 mg. Ne postoji specifični antidot za dutasterid, stoga pri sumnji na predoziranje treba primeniti odgovarajuću simptomatsku i suportivnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Inhibitori testosteron-5-alfa reduktaze

ATC šifra: G04CB02

Dutasterid redukuje nivo cirkulišućeg dihidrotestosterona (DHT) inhibicijom tipa 1 i tipa 2 izoenzima 5-alfa-reduktaze, koji su odgovorni za konverziju testosterona u 5-alfa-DHT.

Primena dutasterida u monoterapiji

Uticaj na DHT/testosteron:

Uticaj dnevne doze dutasterida na smanjenje nivoa DHT je dozno zavistan i može se primetiti unutar perioda od 1 do 2 nedelje (smanjenje iznosi 85%, odnosno 90%).

Kod pacijenata sa BHP lečenih dutasteridom u dozi od 0,5 mg/dnevno, srednje smanjenje nivoa DHT u serumu iznosilo je 94% u prvoj godini i 93% u drugoj godini, dok je srednje povećanje nivoa testosterona u serumu iznosilo 19% u prvoj i drugoj godini.

Uticao na veličinu prostate:

Zapaženo je značajno smanjenje veličine prostate već mesec dana nakon početka terapije i smanjivanje se nastavilo tokom 24 meseca ($p < 0,001$). Primena dutasterida je dovela do prosečnog smanjenja veličine prostate od 23,6% (sa početnih 54,9 mL na 42,1 mL) u 12. mesecu, u poređenju sa prosečnim smanjenjem od 0,5% (sa 54,0 mL na 53,7 mL) u placebo grupi. Zapaženo je i značajno ($p < 0,001$) smanjenje veličine prelazne zone prostate od 17,8% (sa početnih 26,8 mL na 21,4 mL) u grupi u kojoj je primenjen dutasterid počevši od 1. meseca nakon početka terapije, tokom naredna 24 meseca, u poređenju sa prosečnim povećanjem od 7,9% (sa početnih 26,8 mL na 27,5 mL) u placebo grupi u 12. mesecu. Trend smanjenja veličine prostate, koji je uočen tokom prve 2 godine dvostruko-slepog terapijskog režima, nastavljen je tokom dodatne 2 godine produženih otvorenih kliničkih ispitivanja. Smanjenje veličine prostate dovodi do poboljšanja simptoma i smanjenja rizika za nastanak AUR i hirurške terapije BHP.

Klinička ispitivanja

Primena dutasterida u dozi od 0,5 mg dnevno ili placebo ispitivana je kod 4325 muških ispitanika sa umerenim do teškim simptomima BHP, veličine prostate ≥ 30 mL i PSA vrednostima u rasponu od 1,5 - 10 nanograma/mL tokom tri primarna dvogodišnja multicentrična, multinacionalna, placebo-kontrolisana, dvostruko-slepa klinička ispitivanja efikasnosti. Istraživanja su nastavljena u vidu produženih otvorenih kliničkih ispitivanja do perioda od 4 godine. Svi pacijenti, i dalje uključeni u istraživanje, dobijali su istu dozu od 0,5 mg dutasterida. Na kraju četvorogodišnjeg kliničkog ispitivanja bilo je 37% inicijalno placebo-randomizovanih pacijenata i 40% dutasterid-randomizovanih pacijenata. Većina (71%) od 2340 ispitanika u produženom otvorenom kliničkom ispitivanju, učestvovala je do kraja dodatnog dvogodišnjeg otvorenog terapijskog tretmana.

Najvažniji parametri kliničke efikasnosti bili su Indeks simptoma Američke urološke asocijacije (AUA-SI), maksimalni urinarni protok (Q_{max}) i incidenca akutne urinarne retencije i hirurške intervencije u vezi sa BHP.

AUA-SI je upitnik koji se sastoji iz sedam delova, o simptomima povezanim sa BHP sa maksimalnim rezultatom od 35. Na početku ispitivanja prosečni rezultat iznosio je približno 17. Nakon šest meseci, godinu dana i dve godine terapije, placebo grupa imala je prosečno poboljšanje od 2,5; 2,5 i 2,3 poena tim redom, dok je poboljšanje u grupi kod koje je primenjen dutasterid iznosilo 3,2; 3,8 i 4,5 poena tim redom. Razlike između grupa bile su statistički značajne. Poboljšanje u rezultatima AUA-SI koje je uočeno tokom prve 2 godine dvostruko-slepog terapijskog režima se održavalo tokom dodatne 2 godine produženih otvorenih kliničkih ispitivanja.

Q_{max} (maksimalni urinarni protok)

Prosečna početna vrednost Q_{max} tokom ispitivanja je iznosila približno 10 mL/s (normalni $Q_{max} \geq 15$ mL/s). Nakon godinu dana, odnosno dve godine terapije, protok u placebo grupi se poboljšao za 0,8 i 0,9 mL/s tim redom i za 1,7 i 2,0 mL/s u grupi kod koje je primenjen dutasterid. Razlika između grupa je bila statistički značajna tokom perioda između 1. i 24. meseca. Porast do maksimalne brzine urinarnog protoka uočeno je tokom prve dve godine dvostruko-slepog terapijskog režima i održavan je tokom dodatne 2 godine produženih otvorenih kliničkih ispitivanja.

Akutna urinarna retencija i hirurška intervencija

Nakon dve godine terapije, incidenca AUR iznosila je 4,2% u placebo grupi, u odnosu na 1,8% u grupi koja je dobijala dutasterid (smanjenje rizika od 57%). Navedena razlika je statistički značajna i podrazumeva da 42 pacijenta (95% CI 30-73) treba da bude podvrgnuto dvogodišnjoj terapiji, kako bi se izbegao jedan slučaj AUR.

Incidenca hirurških intervencija povezanih sa BHP nakon dve godine iznosila je 4,1% u placebo grupi i 2,2% u grupi koja je dobijala dutasterid (smanjenje rizika od 48%). Navedena razlika je statistički značajna i podrazumeva da 51 pacijent (95% CI 33-109) treba da bude podvrgnut dvogodišnjoj terapiji, kako bi se izbegla jedna hirurška intervencija.

Gustina kose

Efekat dutasterida na gustinu kose nije formalno ispitivan tokom faze III, međutim inhibitori 5-alfa reduktaze mogu smanjiti opadanje kose i indukovati rast kose kod ispitanika sa muškim tipom gubitka kose (muška androgena alopecija).

Funkcija tireoidne žlezde

Funkcija tireoidne žlezde praćena je tokom jednogodišnjeg ispitivanja, kod zdravih muškaraca. Na kraju jednogodišnje terapije nivoi slobodnog tiroksina bili su stabilni pri terapiji dutasteridom, ali su nivoi TSH bili blago povišeni (za 0,4 MCIU/mL) u poređenju sa placebo. Međutim, iako su nivoi TSH bili promenljivi, srednje vrednosti TSH (1,4 – 1,9 MCIU/mL) ostale su u okviru očekivanih vrednosti (0,5 – 5/6 MCIU/mL), nivoi slobodnog tiroksina ostali su unutar granica očekivanih vrednosti i bili su slični za placebo i dutasterid terapijsku grupu. Promene TSH nisu bile klinički značajne. Ni u jednom kliničkom ispitivanju nije dokazano da dutasterid nepovoljno utiče na tireoidnu funkciju.

Neoplazma dojki

U dvogodišnjim kliničkim ispitivanjima, u okviru kojih je izloženost dutasteridu bila 3374 pacijent-godina, kao i u vreme registracije u dvogodišnjem produženom otvorenom kliničkom ispitivanju, zabeležena su 2 slučaja karcinoma dojki kod pacijenata lečenih dutasteridom i 1 slučaj kod pacijenta koji je primao placebo. U četvorogodišnjim CombAT i REDUCE kliničkim ispitivanjima u okviru kojih je izloženost dutasteridu bila 17489 pacijent-godina, a izloženost kombinaciji dutasterida i tamsulosina 5027 pacijent-godina, ni u jednoj od navedenih grupa nije bila zabeležena pojava karcinoma dojki kod muškaraca.

Trenutno, nije poznato da li postoji uzročna povezanost pojave karcinom dojke kod muškaraca i dugotrajne primene dutasterida.

Uticaj na plodnost kod muškaraca:

Uticaj 0,5 mg/dnevno dutasterida na karakteristike semene tečnosti, ispitivan je kod zdravih ispitanika starosti od 18 do 52 godine (n=27 dutasterid, n=23 placebo) tokom 52 nedelje terapije i 24 nedelje post-terapijskog praćenja. U 52. nedelji ispitivanja, u grupi koja je primala dutasterid, prosečni procenat redukcije ukupnog broja spermatozoida u odnosu na početne vrednosti, zapremine sperme i pokretljivosti spermatozoida iznosio je 23%, 26% i 18%, tim redom, nakon usklađivanja sa promenama u placebo grupi u odnosu na početne vrednosti. Nije bilo promena u koncentraciji i morfologiji sperme. Nakon 24 nedelje praćenja, srednji procenat promene ukupnog broja spermatozoida u grupi kojoj je primenjen dutasterid ostao je 23% niži od početne vrednosti. Srednje vrednosti svih parametara, u svim vremenskim tačkama ostale su unutar očekivanih vrednosti i nisu dostigle unapred određeni kriterijum za klinički značajnu promenu (30%). Kod dva ispitanika u dutasterid grupi je u 52. nedelji došlo do smanjenja broja spermatozoida više od 90% u odnosu na početnu vrednost, uz delimični oporavak tokom 24 nedelje praćenja. Ne može se isključiti mogućnost smanjenja plodnosti muškaraca.

Primena dutasterida u kombinovanoj terapiji sa alfa-blokatorom tamsulosinom

U multicentričnom, multinacionalnom, randomizovanom dvostruko-slepom kliničkom ispitivanju na paralelnim grupama (CombAT ispitivanje), procenjena je primena dutasterida u dozi od 0,5 mg/dnevno (n=1623), tamsulosina u dozi od 0,4 mg/dnevno (n=1611) ili kombinovana primena dutasterida 0,5 mg i tamsulosin 0,4 mg (n=1610) kod muških ispitanika sa umerenim do teškim simptomima BHP, veličine prostate ≥ 30 mL i vrednosti PSA u rasponu od 1,5 – 10 nanograma/mL. Približno 53% ispitanika prethodno je bilo izloženo dejstvu inhibitora 5-alfa reduktaze ili terapiji alfa-blokatorima. Primarni parametar efikasnosti tokom prve 2 godine terapije ogledao se u promeni vrednosti Internacionalnog prostata simptom skora (IPSS - *International Prostate Symptom Score*), standardizovanog upitnika od 8 delova, zasnovanog na AUA-SI sa dodatnim pitanjima koja se odnose na kvalitet života. Sekundarni parametri efikasnosti tokom prve dve godine terapije uključivali su vrednosti maksimalnog urinarnog protoka (Qmax) i veličine prostate. Kombinovana terapija je postigla statističku značajnost za IPSS u trećem mesecu u poređenju sa dutasteridom i u devetom mesecu u poređenju sa tamsulosinom. Kombinacija je pokazala značajne vrednosti za Qmax, u šestom mesecu u poređenju sa dutasteridom i u poređenju sa tamsulosinom.

Primarni parametar efikasnosti tokom četvorogodišnje terapije bio je vreme do prve pojave AUR ili operacije u vezi sa BHP. Nakon četvorogodišnje terapije, primena kombinovane terapije je statistički značajno smanjila rizik od AUR ili operacije u vezi sa BHP (65,8% smanjenje rizika $p < 0,001$ [95% CI 54,7% do 74,1%]) u poređenju sa monoterapijom tamsulosinom. Incidenca AUR ili operacije u vezi sa BHP nakon kliničkog ispitivanja u trajanju od 4 godine bila je 4,2% kod kombinovane terapije i 11,9% kod primene tamsulosina ($p < 0,001$). U poređenju sa monoterapijom dutasteridom, kombinovana terapija je smanjila rizik od AUR ili operacije u vezi sa BHP za 19,6% ($p = 0,18$ [95% CI -10,9% do 41,7%]). Incidenca AUR ili operacije u vezi sa BHP nakon kliničkog ispitivanja u trajanju od 4 godine, bila je 4,2% kod kombinovane terapije i 5,2% kod primene dutasterida.

Sekundarni parametri efikasnosti nakon terapije u trajanju od 4 godine podrazumevaju vreme kliničke progresije (definisane kao kombinacija parametara: pogoršanje IPSS za ≥ 4 poena, pojava AUR povezana sa BHP, inkontinencija, infekcija urinarnog trakta (IUT) i renalna insuficijencija), promenu IPSS, maksimalni urinarni protok (Q_{max}) i volumen prostate.

Rezultati nakon četvorogodišnje terapije navedeni su u sledećoj tabeli:

Parametar	Vremenska odrednica	Kombinovana terapija	Dutasterid	Tamsulosin
AUR ili operacija u vezi sa BHP (%)	Incidenca u 48. mesecu	4,2	5,2	11,9a
Klinička progresija* (%)	48. mesec	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (jedinice)	[početni nivo] 48. mesec (promena u odnosu na početni nivo)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Q_{max} (mL/s)	[početni nivo](mL) 48. mesec (promena u odnosu na početni nivo)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Veličina prostate (mL)	[početni nivo] 48. mesec (% promena u odnosu na početni nivo)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Veličina prelazne zone prostate (mL)#	[početni nivo] 48. mesec (% promena u odnosu na početni nivo)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
Indeks BHP uticaja (BII) (jedinice)	[početni nivo] 48. mesec (promena u odnosu na početni nivo)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
IPSS pitanje broj 8 (zdravstveno stanje u vezi sa BHP) (jedinice)	[početni nivo] 48. mesec (promena u odnosu na početni nivo)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Vrednosti početnih nivoa su srednje vrednosti i promene u odnosu na početne nivoe su prilagođene srednje vrednosti.

* Klinička progresija se definiše kao kombinacija parametara: pogoršanje IPSS za > 4 poena, pojava AUR povezana sa BHP, inkontinencija, infekcija urinarnog trakta (IUT) i bubrežna insuficijencija

#Merenje na određenim mestima (13% randomizovanih ispitanika)

- Kombinovana terapija dostigla je statističku značajnost ($p < 0,001$) u poređenju sa primenom tamsulosina, u 48. mesecu terapije
- Kombinovana terapija dostigla je statističku značajnost ($p < 0,001$) u poređenju sa primenom dutasterida, u 48. mesecu terapije

Srčana insuficijencija

U četvorogodišnjoj BPH kliničkoj sudiji sprovedenoj kod 4844 muškaraca koji su primali kombinovanu terapiju dutasterida sa tamsulosinom (CombAT studija), incidenca prijavljenih događaja srčane insuficijencije (engl. *composite term cardiac failure*) u grupi koja je primala kombinovanu terapiju (14/1610,

0,9%) je bila veća nego u grupama koje su primale monoterapiju: dutasterid (4/1623, 0,2%) i tamsulosin (10/1611, 0,6%).

U okviru drugog četvorogodišnjeg ispitivanja kod 8231 ispitanika muškog pola starosti od 50 do 75 godina, sa prethodno negativnim nalazom biopsije na karcinom prostate i početnom PSA vrednošću između 2,5 nanograma/mL i 10,0 nanograma/mL kod muškaraca starosti između 50 i 60 godina ili između 3 nanograma/mL i 10,0 nanograma/mL kod muškaraca starijih od 60 godina (REDUCE ispitivanje) zabeležena je veća incidenca prijavljenih događaja srčane insuficijencije (engl. *composite term cardiac failure*) kod pacijenata koji su primali 0,5 mg dutasterida jednom dnevno (30/4105, 0,7%), u poređenju sa onima koji su primali placebo (16/4126, 0,4%). Post-hok analiza ovog ispitivanja je pokazala da je incidenca prijavljenih događaja srčane insuficijencije veća kod pacijenata koji su pored dutasterida primali i alfa-blokator (12/1152, 1,0%) u poređenju sa pacijentima koji su primali samo dutasterid (18/2953, 0,6%), placebo i alfa-blokator (1/1399, <0,1%), ili placebo bez alfa-blokatora (15/2727, 0,6%) (videti odeljak 4.4).

Karcinom prostate i tumori visokog stepena maligniteta

U okviru četvorogodišnjeg ispitivanja poređenja primene placeba i dutasterida kod 8231 ispitanika muškog pola starosti od 50 do 75 godina, sa prethodno negativnim nalazom biopsije na karcinom prostate i početnom PSA vrednošću između 2,5 nanograma/mL i 10,0 nanograma/mL kod muškaraca starosti između 50 i 60 godina ili između 3 nanograma/mL i 10,0 nanograma/mL kod muškaraca starijih od 60 godina (REDUCE ispitivanje), 6706 pacijenata je radilo biopsiju prostate kako bi dobili rezultate koji su potrebni za određivanje *Gleason-ovog* skora. Karcinom prostate je dijagnostifikovan kod 1517 pacijenata koji su učestvovali u studiji. Većina karcinoma prostate koji su dijagnostifikovani biopsijom je bila niskog stepena maligniteta (*Gleason* 5-6, 70%).

Veća incidenca kancera prostate *Gleason-ovog* skora 8-10 zabeležena je u grupi ispitanika koja je primala dutasterid (n=29, 0,9%) u poređenju sa placebo grupom (n=19, 0,6%) (p=0,15). Tokom prve dve godine ispitivanja, broj ispitanika sa kancerom prostate *Gleason-ovog* skora 8-10 je bio isti u grupi koja je primala dutasterid (n=17, 0,5%) i placebo grupi (n=18, 0,5%). Tokom treće i četvrte godine ispitivanja, veći broj karcinoma *Gleason-ovog* skora 8-10 zabeležen je u grupi koja je primala dutasterid (n=12, 0,5%) u poređenju sa placebo grupom (n=1, <0,1%) (p=0,0035). Nema dostupnih podataka o uticaju dutasterida nakon 4 godine primene kod muškaraca koji imaju rizik od pojave kancera prostate. Procenat ispitanika kojima je dijagnostifikovan karcinom prostate *Gleason-ovog* skora 8-10 je bio konstantan tokom sprovođenja studije (u toku 1.-2. godine, kao i 3.-4. godine) u grupi koja je primala dutasterid (0,5% u toku celog perioda ispitivanja), dok je kod placebo grupe, procenat ispitanika kojima je dijagnostifikovan karcinom prostate *Gleason-ovog* skora 8-10 bio niži tokom treće i četvrte godine, nego tokom prve dve godine (<0,1% u odnosu na 0,5%, tim redom) (videti odeljak 4.4). Nije bilo razlike u incidenci pojave karcinoma *Gleason-ovog* skora 7-10 (p=0,81).

U četvorogodišnjoj studiji (CombAT) protokolom nije bila predviđena biopsija i sve dijagnoze karcinoma prostate su bile bazirane na nalazima prethodno sprovedenih biopsija; kod pacijenata koji su primali dutasterid karcinom *Gleason-ovog* skora 8-10 je bio dijagnostifikovan kod (n=8, 0,5%), kod pacijenata koji su primali tamsulosin (n=11, 0,7%) i kod pacijenata koji su primali kombinovanu terapiju (n=5, 0,3%)

Nije utvrđeno da li postoji uzročna povezanost primene dutasterida i pojave karcinoma prostate visokog stepena maligniteta.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon primene jedne doze dutasterida u pojedinačnoj dozi od 0,5 mg oralnim putem, vreme dostizanja maksimalne koncentracije dutasterida u serumu iznosi 1 do 3 sata. Apsolutna biološka raspoloživost je približno 60%. Hrana ne utiče na biološku raspoloživost dutasterida.

Distribucija

Dutasterid ima veliki volumen distribucije (300 do 500 L) i u visokom procentu se vezuje za proteine plazme (>99,5%). U skladu sa dnevnim doziranjem, koncentracije dutasterida u serumu dostižu 65% koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže nakon mesec dana, a približno 90% nakon tri meseca.

Koncentracije u serumu u stanju dinamičke ravnoteže (C_{ss}) od približno 40 nanograma/mL, postižu se nakon 6 meseci primene 0,5 mg dnevno. Prosečna distribucija dutasterida iz seruma u spermu iznosi 11,5%.

Eliminacija

Dutasterid se intenzivno metaboliše *in vivo*. *In vitro*, citohrom P450 3A4 i 3A5 metabolišu dutasterid do tri monohidroksilna metabolita i jedan dihidroksilni metabolit.

Nakon oralne primene dutasterida u dozi od 0,5 mg/dnevno do stanja ravnoteže, u fecesu se u nepromenjenom obliku izlučuje 1,0% do 15,4% (prosečno 5,4%) dutasterida. Ostatak se izlučuje u fecesu u obliku 4 glavna metabolita čineći 39%, 21%, 7%, i 7% primenjene doze leka i 6 sporednih metabolita (svaki čine manje od 5% primenjene doze). U humanom urinu otkriveni su tragovi neizmenjenog dutasterida (manje od 0,1% primenjene doze).

Eliminacija dutasterida je dozno-zavisna i mogu se opisati dva paralelna puta eliminacije: jedan koji se može saturisati pri klinički relevantnim koncentracijama i drugi koji se ne može saturisati.

Pri niskim koncentracijama u serumu (manje od 3 nanograma/mL), dutasterid se brzo eliminiše, koncentraciono-zavisnim i koncentraciono-nezavisnim putevima eliminacije. Nakon primene pojedinačnih doza dutasterida od 5 mg ili manje, dolazi do brze eliminacije leka i poluvreme eliminacije je kratako i iznosi 3 do 9 dana.

Pri primeni leka u terapijskim koncentracijama, nakon ponovljenog doziranja od 0,5 mg/dnevno, dominira sporiji, linearni put eliminacije i poluvreme eliminacije iznosi približno 3 do 5 nedelja.

Stariji pacijenti

Farmakokinetika dutasterida ispitivana je kod 36 zdravih, muških ispitanika starosti između 24 i 87 godina, nakon primene pojedinačne doze od 5 mg dutasterida. Nije primećen značajan uticaj starosti pacijenta na izloženost dutasteridu, ali je poluvreme eliminacije dutasterida bilo kraće kod muškaraca mlađih od 50 godina. Nije utvrđena statistička značajnost razlike poluvremena eliminacije leka između starosne grupe 50 do 69 godina i grupe sa osobama starijim od 70 godina.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Nije ispitan efekat bubrežne insuficijencije na farmakokinetiku dutasterida. Međutim, u stanju ravnoteže je u urino otkriveno manje od 0,1% primenjen doze od 0,5 mg dutasterida, pa se ne očekuje klinički značajno povećanje koncentracije dutasterida u plazmi kod pacijenata sa oštećenjem bubrega (videti odeljak 4.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Nije ispitan efekat hepatičke insuficijencije na farmakokinetiku dutasterida (videti odeljak 4.3). Kako se dutasterid uglavnom eliminiše metaboličkim putem, očekuje se da će kod navedenih pacijenata biti povećana koncentracija dutasterida u plazmi, a poluvreme eliminacije dutasterida produženo (videti odeljak 4.2 i odeljak 4.4).

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Dosadašnja ispitivanja opšte toksičnosti, genotoksičnosti i kancerogenosti nisu ukazala na poseban rizik primene kod ljudi.

Studije reproduktivne toksičnosti sprovedene na mužjacima pacova, pokazale su smanjenje težine prostate i semenih kesica, smanjenu sekreciju pomoćnih genitalnih žlezda i redukciju pokazatelja plodnosti (usled farmakološkog efekta dutasterida). Nije poznata klinička relevantnost navedenih podataka.

Kao i kod primene drugih inhibitora 5-alfa reduktaze, primećena je feminizacija fetusa muškog pola kod pacova i kunića nakon primene dutasterida tokom gestacije. Dutasterid je detektovan u krvi ženki pacova nakon ukrštanja sa mužjacima koji su primali dutasterid. Nakon primene dutasterida tokom gestacije kod primata, nije primećena feminizacija fetusa muškog pola pri koncentracijama u krvi značajno većim od onih koje se mogu javiti u ljudskoj spermi. Malo je verovatno će se javiti neželjena dejstva kod fetusa muškog pola usled prenosa dutasterida putem sperme.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

Glicerolmonokaprilokapat tip I;
Butilhidroksitoluen (BHT)(E 321).

Omotač kapsule:

Želatin;
Glicerol;
Titan-dioksid (E 171);
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E 172);
Trigliceridi, srednje dužine lanca;
Lecitin (soja) (E 322);
Voda, prečišćena.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je beli neprovidni PVC/PVDC-Alu blister koji sadrži 10 kapsula, mekih. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera (ukupno 30 kapsula, mekih) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-01850-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

23.02.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar 2017.