

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dutalan 0,5 mg měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje dutasteridum 0,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: lecithin (může obsahovat sójový olej).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka. Tobolky jsou neprůhledné, žluté, podlouhlé, měkké, želatinové tobolky bez potisku obsahující olejovitou a nažloutlou tekutinu. Velikost měkké tobolky je: $19 \pm 0,8$ mm x $6,9 \pm 0,4$ mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba středně těžkých až těžkých příznaků benigní hyperplazie prostaty (BHP).
Snížení rizika akutní retence moči (ARM) a chirurgického výkonu u pacientů se středně těžkými až těžkými příznaky BHP. Pro informace o účincích léčby a souborech pacientů zkoumaných v klinických studiích viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dutasterid může být užíván samostatně nebo v kombinaci s alfa-blokátorem tamsulosinem (0,4 mg) (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Dospělí (včetně starších pacientů):

Doporučená dávka dutasteridu je jedna tobolka (0,5 mg) perorálně jednou denně. I když určité zlepšení může být pozorováno i v počáteční fázi, může trvat až 6 měsíců, než se dosáhne léčebné odezvy. U starších pacientů není nutno upravovat dávku.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku dutasteridu nebyl studován. Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin se nepředpokládá (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku dutasteridu nebyl studován, a proto u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je třeba opatrnosti (viz body 4.4 a bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je dutasterid kontraindikován (viz bod 4.3).

Způsob podání

Tobolky se mají polykat celé a nemají se žvýkat nebo otvírat, protože kontakt s obsahem tobolky může vést k podráždění orofaryngeální sliznice. Tobolky lze užívat s jídlem i nalačno.

4.3 Kontraindikace

Dutasterid je kontraindikován:

- u žen, dětí a dospívajících (viz bod 4.6);
- u pacientů s hypersenzitivitou na dutasterid, na jiné inhibitory 5-alfa-reduktázy, sóju, arašidy nebo na kteroukoli jinou pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k možnému zvýšení rizika nežádoucích účinků (včetně srdečního selhání) a po zvážení možností alternativní léčby, včetně monoterapie, má být kombinovaná léčba předepsána po pečlivém zvážení přínosu a rizika (viz bod 4.2).

Srdeční selhání:

V dvou 4letých klinických studiích byla incidence srdečního selhání (souhrnné označení pro zaznamenané nežádoucí účinky, zejména srdeční selhání a městnavé srdeční selhání) vyšší mezi jedinci, kteří užívali kombinaci dutasteridu a alfa-blokátoru, především tamsulosinu, než mezi jedinci, kteří tuto kombinaci neužívali. V těchto dvou klinických studiích byla incidence srdečního selhání nízká ($\leq 1\%$) a variabilní mezi jednotlivými studiemi (viz bod 5.1).

Vliv na prostatický specifický antigen (PSA) a detekci karcinomu prostaty:

Před zahájením terapie dutasteridem a pak pravidelně v jejím průběhu je u pacientů nutno provádět digitální rektální vyšetření a ostatní vyšetření na karcinom prostaty.

Významnou součástí průkazu karcinomu prostaty je koncentrace prostatického specifického antigenu (PSA) v séru. Dutasterid způsobuje pokles středních koncentrací PSA v séru po šesti měsících léčby přibližně o 50 %.

Pacienti užívací dutasterid mají mít stanovenou novou výchozí hodnotu PSA po 6 měsících léčby dutasteridem. Poté se doporučuje hodnoty PSA pravidelně monitorovat. Každé potvrzené zvýšení koncentrací PSA v séru od nejnižší hodnoty během léčby dutasteridem může signalizovat přítomnost karcinomu prostaty (zejména high-grade karcinomu) nebo non-compliance pacienta s léčbou dutasteridem a je třeba jej pečlivě vyhodnotit a to i v případě, kdy jsou hodnoty stále ještě v rozmezí hodnot normálních pro muže neužívající inhibitor 5-alfa-reduktázy (viz bod 5.1). Při interpretaci hodnot PSA u pacientů užívací dutasterid je třeba zkontrolovat předchozí hodnoty PSA pro porovnání.

Léčba dutasteridem nenarušuje použití PSA jako pomocného nástroje při stanovení diagnózy karcinomu prostaty po stanovení nových výchozích hodnot PSA (viz bod 5.1).

Celkové koncentrace PSA v séru se do 6 měsíců po přerušení terapie vracejí k výchozím hodnotám před začátkem této terapie. Poměr volného k vázanému PSA zůstává konstantní i pod vlivem dutasteridu. Jestliže lékaři zvolí jako prostředek k odhalení karcinomu prostaty u mužů léčených dutasteridem procento volného PSA, tuto hodnotu není nutno upravovat.

Karcinom prostaty a high-grade tumory:

Výsledky jedné klinické studie (studie REDUCE) u mužů se zvýšeným rizikem karcinomu prostaty ukázaly vyšší incidenci karcinomů prostaty s Gleason skóre 8-10 u mužů léčených dutasteridem ve srovnání s placebem. Vztah mezi dutasteridem a high-grade karcinomem prostaty není zatím objasněn. Muži užívací dutasterid mají být pravidelně vyšetřováni s ohledem na riziko karcinomu prostaty, včetně pravidelného testování hodnot PSA (viz bod 5.1).

Prosakující tobolky:

Dutasterid se vstřebává kůží, proto se ženy, děti a dospívající musí vyhnout kontaktu s prosakujícími

tobolkami (viz bod 4.6). Dojde-li ke kontaktu s prosakujícími tobolkami, zasaženou oblast je nutno ihned umýt vodou a mýdlem.

Porucha funkce jater:

Dutasterid nebyl studován u pacientů s onemocněním jater. Při podávání dutasteridu pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je nutná opatrnost (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Neoplazie prsu:

U mužů užívajících dutasterid v klinických studiích (viz bod 5.1) a po uvedení dutasteridu na trh byl hlášen karcinom prsu. Lékaři mají poučit své pacienty, aby jakékoli změny prsní tkáně, jako jsou bulky nebo výtok z bradavky, neprodleně nahlásili. V současné době není zřejmé, zda mezi výskytem karcinomu prsu u mužů a dlouhodobým užíváním dutasteridu existuje kauzální souvislost.

Tento léčivý přípravek obsahuje lecitin získaný ze sojového oleje. Jestliže jste alergický(á) na arašídý nebo sóju, neužívejte tento léčivý přípravek (viz bod 4.3).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Informace o poklesu koncentrace PSA v séru během terapie dutasteridem a pokyny týkající se průkazu karcinomu prostaty – viz bod 4.4.

Vlivy jiných léčiv na farmakokinetiku dutasteridu

Souběžné podávání dutasteridu s inhibitory CYP3A4 a/nebo inhibitory P-glykoproteinu:

Dutasterid je eliminován hlavně metabolizací. Studie *in vitro* naznačují, že tato metabolizace je katalyzována izoenzymy CYP3A4 a CYP3A5. Formální interakční studie se silnými inhibitory CYP3A4 nebyly provedeny. V populační farmakokinetické studii však byly u malého počtu pacientů léčených souběžně verapamilem nebo diltiazemem (středně silnými inhibitory CYP3A4 a inhibitory P-glykoproteinu) zaznamenány průměrně 1,6krát (při současné léčbě verapamilem) až 1,8krát (při současné léčbě diltiazemem) vyšší koncentrace dutasteridu v séru než u ostatních pacientů.

Dlouhodobé souběžné podávání dutasteridu s léčivy, která jsou silnými inhibitory izoenzymu CYP3A4 (např. ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol, perorálně podávaný ketokonazol), může zvýšit sérové koncentrace dutasteridu. Při zvýšené expozici dutasteridu není větší inhibice 5-alfa-reduktázy pravděpodobná. Zaznamenají-li se však nežádoucí účinky, má se zvážit snížení frekvence dávkování dutasteridu. Je třeba poznamenat, že v případě inhibice enzymu se dlouhý poločas může ještě více prodloužit a může trvat více než 6 měsíců souběžné terapie, než se dosáhne nového ustáleného stavu.

Podání 12 g kolestyraminu jednu hodinu po užití 5 mg jednorázové dávky dutasteridu neovlivnilo farmakokinetiku dutasteridu.

Vlivy dutasteridu na farmakokinetiku jiných léčiv

Dutasterid nemá vliv na farmakokinetiku warfarinu ani digoxinu. To svědčí o tom, že dutasterid neinhibuje/neindukuje izoenzym CYP2C9 ani transportérový P-glykoprotein. Interakční studie *in vitro* svědčí o tom, že dutasterid neinhibuje izoenzymy CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP3A4.

V malé (n = 24) dvoutýdenní studii u zdravých mužů dutasterid (0,5 mg denně) neovlivňoval farmakokinetiku tamsulosinu nebo terazosinu. Rovněž v této studii nebyly pozorovány žádné signály farmakodynamické interakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Podávání dutasteridu ženám je kontraindikováno.

Fertilita

Bylo hlášeno, že dutasterid ovlivňuje u zdravých mužů vlastnosti spermatu (snížení počtu spermií,

objem spermatu a pohyblivost spermií) (viz bod 5.1). Možnost snížení mužské fertility nelze vyloučit.

Těhotenství

Tak jako ostatní inhibitory 5-alfa-reduktázy, dutasterid inhibuje přeměnu testosteronu na dihydrotestosteron a, je-li podán těhotné ženě s plodem mužského pohlaví, může inhibovat vývoj vnějšího mužského pohlavního ústrojí plodu (viz bod 4.4). U subjektů užívajících dutasterid v dávkování 0,5 mg denně byla nalezena malá množství dutasteridu ve spermatu. Není známo, zda by došlo k nepříznivému ovlivnění plodu mužského pohlaví, jestliže by jeho matka přišla do styku se spermatem pacienta léčeného dutasteridem (toto riziko je největší v prvních 16 týdnech těhotenství).

Stejně jako u všech inhibitorů 5-alfa-reduktázy, je-li nebo může-li být pacientova sexuální partnerka těhotná, doporučuje se, aby pacient zabránil kontaktu své partnerky se spermatem tím, že bude používat kondom.

Informace týkající se preklinických údajů viz bod 5.3.

Kojení

Není známo, zda se dutasterid vylučuje do lidského mléka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě farmakodynamických vlastností dutasteridu se neočekává, že by léčba dutasteridem mohla ovlivňovat schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

DUTASTERID V MONOTERAPII

V dvouletých placebem kontrolovaných studiích III. fáze klinického hodnocení se nežádoucí účinky vyskytly během prvního roku léčby přibližně u 19 % z 2 167 pacientů, kteří užívali dutasterid. Většina nežádoucích účinků byla mírná až středně závažná a vyskytla se v oblasti reprodukčního systému. V otevřených rozšířených studiích nebyly během dalších 2 let pozorovány žádné změny profilu nežádoucích účinků.

Následující tabulka ukazuje nežádoucí účinky, které byly zjištěny v kontrolovaných klinických studiích a na základě postmarketingových zkušeností. Níže uvedené nežádoucí účinky z klinických studií jsou zkoušejícím posouzené jako nežádoucí účinky související s léčbou léčivým přípravkem (s výskytem rovnajícím se 1 % a vyšším), které byly hlášené s vyšší incidencí u pacientů léčených dutasteridem ve srovnání s placebem během prvního roku terapie. Nežádoucí účinky z období po uvedení přípravku na trh byly rozpoznány na základě spontánního hlášení, proto jejich skutečná incidence není známa.

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Orgánový systém	Nežádoucí účinek	Incidence z dat klinických studií	
		Incidence v průběhu 1. roku léčby (n=2167)	Incidence v průběhu 2. roku léčby (n=1744)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Impotence*	6,0 %	1,7 %
	Ovlivnění (snížení) libida*	3,7 %	0,6 %
	Poruchy ejakulace*	1,8 %	0,5 %
	Poruchy prsu ⁺	1,3 %	1,3 %
Poruchy imunitního systému	Alergické reakce, včetně kožní vyrážky, svědění, kopřivky, lokalizovaného otoku a angiodému	Incidence odhadována z postmarketingových údajů	
		Není známo	
Psychiatrické poruchy	Depresivní nálada	Není známo	

Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (zejména ztráta tělesného ochlupení), hypertrichóza	Méně časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Bolest a otok varlat	Není známo

* Tyto sexuální nežádoucí účinky jsou spojeny s léčbou dutasteridem (včetně monoterapie a kombinace s tamsulosinem). Tyto nežádoucí účinky mohou přetrvávat i po ukončení léčby. Role dutasteridu v tomto přetrvávání není známa.

⁺ Včetně citlivosti prsů a jejich zvětšení.

DUTASTERID V KOMBINACI S ALFA-BLOKÁTOREM TAMSULOSINEM

Údaje ze 4leté klinické studie CombAT, která porovnávala dutasterid v dávce 0,5 mg (n = 1623) a tamsulosin v dávce 0,4 mg (n = 1611) jednou denně podávané samostatně a v kombinaci (n = 1610), ukázaly, že výskyt jakýchkoli nežádoucích účinků posouzených zkoušejícím jako související s užíváním léčivého přípravku během prvního, druhého, třetího a čtvrtého roku léčby byl 22 %, 6 %, 4 % a 2 % při kombinované léčbě dutasterid/tamsulosin, 15 %, 6 %, 3 % a 2 % při monoterapii dutasteridem a 13 %, 5 %, 2 % a 2 % při monoterapii tamsulosinem. Vyšší výskyt nežádoucích účinků ve skupině s kombinovanou léčbou během prvního roku léčby byl způsoben vyšším výskytem reprodukčních poruch, zvláště poruch ejakulace, pozorovaných v této skupině.

Následující nežádoucí účinky zkoušejícím posouzené jako související s léčivým přípravkem byly hlášeny s výskytem rovnajícím se 1 % a vyšším v průběhu prvního roku léčby ve studii CombAT. Výskyt těchto nežádoucích účinků během 4 let léčby ukazuje následující tabulka:

	Nežádoucí účinek	Incidence v průběhu období léčby			
		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
Třída orgánových systémů	kombinace ^a (n) dutasterid tamsulosin	(n = 1610) (n = 1623) (n = 1611)	(n = 1428) (n = 1464) (n = 1468)	(n = 1283) (n = 1325) (n = 1281)	(n = 1200) (n = 1200) (n = 1112)
Poruchy nervového systému	Závrať				
	kombinace ^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 %
Srdeční poruchy	Srdeční selhání (souhrnný pojem) ^b				
	kombinace ^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 %
	Impotence ^c				
	kombinace ^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 %

Poruchy reprodukčního systému a prsu, Psychiatrické poruchy, Vyšetření	Narušení (snížení) libida ^c				
	kombinace ^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 %
	Poruchy ejakulace ^c				
	kombinace ^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 %
	Poruchy prsu ^d				
	kombinace ^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) Kombinace = dutasterid 0,5 mg jednou denně plus tamsulosin 0,4 mg jednou denně.
- b) Souhrnný pojem srdeční selhání zahrnuje městnavé srdeční selhání, srdeční selhání, selhání levé srdeční komory, akutní srdeční selhání, kardiogenní šok, akutní selhání levé srdeční komory, selhání pravé srdeční komory, akutní selhání pravé srdeční komory, ventrikulární selhání, kardiopulmonální selhání, městnavou kardiomyopatii.
- c) Tyto sexuální nežádoucí účinky jsou spojeny s léčbou dutasteridem (včetně monoterapie a kombinace s tamsulosinem). Tyto nežádoucí účinky mohou přetrvávat i po ukončení léčby. Role dutasteridu v jejich přetrvávání není známa.
- d) Včetně citlivosti prsu a jejich zvětšení.

DALŠÍ ÚDAJE

Studie REDUCE odhalila vyšší incidenci karcinomů prostaty s Gleason skóre 8-10 u mužů léčených dutasteridem ve srovnání s placebem (viz body 4.4 a 5.1). Zda na výsledky této studie měl vliv účinek dutasteridu na snížení objemu prostaty, nebo další faktory související se studií, nebylo zatím stanoveno.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v klinických studiích a po uvedení dutasteridu na trh:

- karcinom prsu u mužů (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Ve studiích s dobrovolníky byly podávány jednorázové denní dávky dutasteridu až 40 mg/den (osmdesátinásobek terapeutické dávky) po dobu 7 dnů, aniž by se vyskytly významné problémy s bezpečností. V klinických studiích byly subjektům podávány dávky 5 mg denně po dobu 6 měsíců, aniž by se vyskytly nějaké další nežádoucí účinky, než jaké byly pozorovány při terapeutických dávkách

0,5 mg denně. Dutasterid nemá specifické antidotum, a proto se při suspektním předávkování má poskytovat náležitá symptomatická a podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: urologika, inhibitory testosteron-5-alfa-reduktázy
ATC kód: G04CB02.

Dutasterid snižuje cirkulující hladiny dihydrotestosteronu (DHT) tím, že inhibuje izoenzymy 5-alfa-reduktázy typu 1 i typu 2, jež jsou zodpovědné za přeměnu testosteronu na 5 α -DHT.

DUTASTERID V MONOTERAPII

Účinek na DHT/testosteron:

Účinek denních dávek dutasteridu spočívající ve snížení hladiny DHT, je závislý na velikosti dávky a je pozorován za 1 (85% pokles) až 2 (90% pokles) týdny.

U pacientů s BHP léčených dutasteridem v dávce 0,5 mg denně činil medián snížení sérového DHT po 1 roce 94 %, po 2 letech 93 %, zatímco medián zvýšení sérového testosteronu po 1 roce i po 2 letech byl 19 %.

Účinek na objem prostaty:

Významná zmenšení objemu prostaty byla pozorována již za jeden měsíc po zahájení terapie a zmenšování pokračovala až do 24. měsíce ($p < 0,001$). Po 12 měsících vedl dutasterid k průměrnému zmenšení celkového objemu prostaty o 23,6 % (z výchozí hodnoty 54,9 ml na 42,1 ml), oproti průměrnému 0,5% zmenšení ve skupině s placebem (z 54,0 ml na 53,7 ml). Již za jeden měsíc se vyskytla také významná ($p < 0,001$) zmenšení objemu přechodové zóny prostaty, která rovněž pokračovala až do 24. měsíce. Po 12 měsících vedl dutasterid k průměrnému zmenšení objemu přechodové zóny prostaty o 17,8 % (z výchozí hodnoty 26,8 ml na 21,4 ml), oproti průměrnému zvětšení objemu přechodové zóny prostaty o 7,9 % ve skupině s placebem (z 26,8 ml na 27,5 ml). Snížení objemu prostaty pozorované během prvních dvou let dvojité zaslepené fáze léčby se udrželo během dalších 2 let v otevřené rozšířené fázi studií. Zmenšení velikosti prostaty vede ke zlepšení příznaků a ke snížení rizika akutní retence moči (ARM) a chirurgického výkonu souvisejícího s BHP.

KLINICKÉ STUDIE

Ve třech dvouletých, primární účinnost hodnotících, multicentrických, multinárodních, placebem kontrolovaných, dvojité zaslepených studiích byly dutasterid v dávce 0,5 mg/den nebo placebo hodnoceny u 4 325 mužských subjektů se středně těžkými nebo těžkými příznaky BHP, s objemem prostaty > 30 ml a hodnotou PSA v rozmezí 1,5- 10 ng/ml. Studie poté pokračovaly otevřeným rozšířením do 4 let a všichni pacienti, kteří ve studii zůstali, dostávali dutasterid ve stejné dávce 0,5 mg. Do 4 let zůstalo ve studii 37 % pacientů původně randomizovaných do skupiny s placebem a 40 % pacientů původně randomizovaných do skupiny léčené dutasteridem. Většina (71 %) z 2 340 jedinců v otevřené rozšířené fázi studie dokončila další 2 roky otevřené fáze léčby.

Nejdůležitějšími parametry klinické účinnosti byly index příznaků podle Americké urologické asociace (American Urological Association Symptom Index, zkratkou AUA-SI), maximální proud moči (Q_{max}) a incidence akutní retence moči (ARM) a chirurgického výkonu souvisejícího s BHP.

AUA-SI je sedmipoložkový dotazník na příznaky související s BHP s maximálním dosažitelným skóre 35. Výchozí průměrné skóre bylo přibližně 17. Po šesti měsících, po jednom roce a po dvou letech byla ve skupině užívající placebo dosažena průměrná zlepšení o 2,5; 2,5 a 2,3 bodu, zatímco ve skupině užívající dutasterid byla dosažena průměrná zlepšení o 3,2; 3,8 a 4,5 bodu. Rozdíly mezi oběma skupinami byly statisticky významné. Zlepšení v AUA-SI pozorované během prvních 2

let dvojité zaslepené fáze léčby se udrželo i během dalších 2 let otevřené rozšířené fáze studie.

Q_{max} (maximální proud moči):

Průměrná výchozí hodnota Q_{max} ve studiích byla přibližně 10 ml/s (normální hodnoty Q_{max} jsou ≥ 15 ml/s). Po jednom roce a dvou letech léčby se proud ve skupině s placebem zlepšil o 0,8 a 0,9 ml/s, zatímco ve skupině užívající dutasterid o 1,7 a 2,0 ml/s. Rozdíl mezi skupinami byl statisticky významný od 1. do 24. měsíce. Zvýšení rychlosti maximálního proudu moči pozorované během prvních 2 let dvojité zaslepené fáze léčby se udrželo i během dalších 2 let otevřené rozšířené fáze studie.

Akutní retence moči a chirurgická intervence

Po dvou letech léčby byla incidence ARM ve skupině s placebem 4,2 %, ve skupině s dutasteridem 1,8 % (57% snížení rizika). Tento rozdíl je statisticky významný a znamená, že 42 pacientů musí být léčeno po dobu dvou let (95% interval spolehlivosti 30-73), aby se zabránilo jednomu případu ARM.

Incidence chirurgického výkonu souvisejícího s BHP po dvou letech léčby byla ve skupině s placebem 4,1 %, ve skupině s dutasteridem 2,2 % (48% snížení rizika). Tento rozdíl je statisticky významný a znamená, že 51 pacientů musí být léčeno po dobu dvou let (95% interval spolehlivosti 33-103), aby se předešlo jedné chirurgické intervenci.

Účinek na vlasový porost

Účinek dutasteridu na vlasový porost nebyl ve studiích III. fáze klinického hodnocení formálně studován, inhibitory 5-alfa-reduktázy by však mohly omezit vypadávání vlasů a podpořit růst vlasů u subjektů s mužskou androgenní alopecii.

Funkce štítné žlázy

Funkce štítné žlázy byla hodnocena v jednorocní studii u zdravých mužů. Při užívání dutasteridu byly hladiny volného thyroxinu stabilní, ale na konci jednorocní aplikace dutasteridu byly v porovnání s placebem mírně zvýšené hladiny TSH (o 0,4 MCIU/ml). Hladiny TSH byly variabilní, ale mediány hladin TSH (1,4-1,9 MCIU/ml) zůstaly v normálním rozmezí hodnot (0,5-5/6 MCIU/ml), hladiny volného thyroxinu byly stabilní v normálním rozmezí hodnot a byly podobné při podávání dutasteridu jako při podávání placeba, a proto změny TSH nebyly pokládány za klinicky významné. V žádné z klinických studií nebyly zjištěny jakékoli známky svědčící o tom, že by dutasterid nepříznivě ovlivňoval funkci štítné žlázy.

Neoplazie prsu

Ve dvouletých klinických studiích skýtajících 3 374 pacientoroků expozice dutasteridu, a v době registrace dvouletého prodlouženého, otevřeně uspořádaného období, byly ohlášeny 2 případy karcinomu prsu u pacientů léčených dutasteridem a 1 případ u pacienta, který užíval placebo. Ve 4letých klinických studiích CombAT a REDUCE, které poskytl 17 489 pacientoroků expozice dutasteridu a 5 027 pacientoroků expozice kombinaci dutasteridu a tamsulosinu, nebyl hlášen žádný případ karcinomu prsu v žádné z léčebných skupin.

V současné době není jasné, zda mezi výskytem karcinomu prsu u mužů a dlouhodobým užíváním dutasteridu existuje kauzální souvislost.

Vliv na mužskou fertilitu

Účinky dutasteridu v dávce 0,5 mg/den na vlastnosti spermatu byly hodnoceny u zdravých dobrovolníků ve věku od 18 do 52 let (n = 27 u dutasteridu, n = 23 u placeba) v průběhu 52 týdnů léčby a 24 týdnů sledování po léčbě. Po 52 týdnech bylo pozorováno průměrné procentuální snížení ze základní hodnoty celkového počtu spermií, objemu spermatu a pohyblivosti spermií o 23 %, 26 % a 18 % ve skupině s dutasteridem po srovnání se změnami od základních hodnot skupiny s placebem. Koncentrace spermií a morfologie spermií nebyly ovlivněny. Po 24 týdnech sledování po léčbě zůstala průměrná procentuální změna celkového počtu spermií ve skupině s dutasteridem o 23 % nižší než výchozí hodnota. Zatímco průměrné hodnoty pro všechny parametry ve všech časových bodech zůstaly v

normálním rozsahu a nedosáhly předem definovaného kritéria pro klinicky signifikantní změnu (30 %), dva jednotlivci ve skupině s dutasteridem měli po 52 týdnech léčby počet spermií snížen o více než 90 % oproti svým výchozím hodnotám s tím, že ve 24. týdnu následného sledování došlo k částečné úpravě hodnot. Možnost snížení fertility u mužů nelze vyloučit.

DUTASTERID V KOMBINACI S ALFA-BLOKÁTOREM TAMSULOSINEM

V multicentrické, multinárodní, randomizované, dvojité zaslepené studii paralelních skupin (studie CombAT) byl hodnocen dutasterid v dávce 0,5 mg/den (n = 1623), tamsulosin v dávce 0,4 mg/den (n = 1611) nebo kombinace dutasteridu 0,5 mg s tamsulosinem 0,4 mg (n = 1 610) u mužských jedinců se středně těžkými až těžkými příznaky BHP, s objemem prostaty ≥ 30 ml a hodnotami PSA v rozmezí 1,5-10 ng/ml. Přibližně 53 % jedinců bylo již dříve léčeno inhibitory 5-alfa-reduktázy nebo alfa-blokátorem. Primárním koncovým parametrem účinnosti během prvních dvou let studie byla změna v Mezinárodní stupnici prostatických symptomů (IPSS), osmipoložkovém dotazníku založeném na AUA-SI s doplňující otázkou na kvalitu života. Sekundární parametry účinnosti ve 2 letech zahrnovaly rychlost maximálního proudu moči (Q_{max}) a objem prostaty.

V hodnocení změny ve skóre IPSS dosáhla kombinovaná léčba signifikantního zlepšení oproti dutasteridu od 3. měsíce a oproti tamsulosinu od 9. měsíce. V hodnocení změny Q_{max} dosáhla kombinovaná léčba signifikantního zlepšení oproti dutasteridu i tamsulosinu od 6. měsíce.

Primárním koncovým parametrem účinnosti ve 4 letech léčby byla doba do prvního výskytu ARM nebo nutnosti chirurgického zákroku z důvodu BHP. Po 4 letech léčby snižovala kombinovaná léčba statisticky významně riziko ARM nebo chirurgického zákroku z důvodu BHP (65,8% snížení rizika p<0,001 [95% CI 54,7 % až 74,1 %]) ve srovnání s monoterapií tamsulosinem. Incidence ARM nebo chirurgického výkonu v důsledku BHP do 4. roku léčby byla 4,2 % ve skupině s kombinovanou léčbou a 11,9 % při léčbě tamsulosinem (p < 0,001). Ve srovnání s monoterapií dutasteridem snižovala kombinovaná léčba riziko ARM nebo chirurgického zákroku v důsledku BHP o 19,6 % (p = 0,18 [95% CI -10,9 % až 41,7%]). Incidence ARM nebo chirurgického zákroku v důsledku BHP do 4. roku byla 4,2 % při kombinované léčbě a 5,2 % při léčbě dutasteridem.

Sekundární koncové parametry účinnosti po 4 letech léčby zahrnovaly dobu do klinické progresse (definovanou jako souhrn těchto parametrů: zhoršení IPSS o ≥ 4 body, nežádoucí účinky související s BHP, ARM, inkontinence, infekce močových cest (IMC) a renální insuficience), změnu v IPSS (International Prostate Symptom Score), rychlost maximálního proudu moči (Q_{max}) a objem prostaty. Výsledky po 4 letech léčby jsou shrnuty níže:

Parametr	Časový úsek	Kombinace	Dutasterid	Tamsulosin
ARM nebo chirurgický zákrok v důsledku BHP (%)	Incidence ve 48 měsících	4,2	5,2	11,9 ^{a)}
Klinická progresse (%)*)	48. měsíc	12,6	17,8 ^{b)}	21,5 ^{a)}
IPSS (jednotky)	[vstupní hodnota] 48. měsíc (změna ze vstupní hodnoty)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^{b)}	[16,4] -3,8 ^{a)}
Q _{max} (ml/s)	[vstupní hodnota] 48. měsíc (změna ze vstupní hodnoty)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^{a)}

Objem prostaty (ml)	[vstupní hodnota] 48. měsíc (% změna ze vstupní hodnoty)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^{a)}
Objem tranzitorní zóny prostaty (ml) [#]	[vstupní hodnota] 48. měsíc (% změna ze vstupní hodnoty)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^{a)}
BPH Impact Index (BII) (jednotky)	[vstupní hodnota] 48. měsíc (změna ze vstupní hodnoty)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^{b)}	[5,3] -1,2 ^{a)}
IPSS otázka 8 (zdravotní stav související s BHP) (jednotky)	[vstupní hodnota] 48. měsíc (změna ze vstupní hodnoty)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^{b)}	[3,6] -1,1 ^{a)}

Vstupní hodnoty jsou průměrné hodnoty a změny od vstupních hodnot jsou upravené průměrné změny.

^{*)} Klinická progresa byla definována jako souhrn těchto parametrů: zhoršení IPSS o ≥ 4 body, ARM související s BHP, inkontinence, IMC a renální insuficience.

^{#)} Hodnocené ve vybraných místech (13 % randomizovaných pacientů)

^{a)} Kombinovaná léčba dosáhla signifikantní významnosti ($p < 0,001$) při srovnání s tamsulosinem ve 48. měsíci.

^{b)} Kombinovaná léčba dosáhla signifikantní významnosti ($p \leq 0,006$) při srovnání s dutasteridem ve 48. měsíci.

SRDEČNÍ SELHÁNÍ:

Ve 4leté studii hodnotící dutasterid v kombinaci s tamsulosinem u 4 844 mužů s BHP (studie CombAT) byla incidence souhrnného parametru srdeční selhání ve skupině s kombinovanou léčbou (14/1 610; 0,9 %) vyšší než v obou skupinách s monoterapií: dutasterid (4/1 623; 0,2 %) a tamsulosin (10/1 611; 0,6 %).

V oddělené čtyřleté studii hodnotící 8 231 mužů ve věku 50 až 75 let s předchozí negativní biopsií pro karcinom prostaty a výchozí hodnotou PSA v rozmezí 2,5 ng/ml až 10,0 ng/ml u mužů ve věku 50 až 60 let, nebo 3,0 ng/ml až 10,0 ng/ml v případě mužů starších 60 let (studie REDUCE) byla vyšší incidence souhrnného pojmu srdeční selhání u subjektů užívajících dutasterid v dávce 0,5 mg jednou denně (30/4 105; 0,7 %) ve srovnání se subjekty užívajícími placebo (16/4 126; 0,4 %).

Post-hoc analýza této studie ukázala vyšší incidenci souhrnného pojmu srdeční selhání u subjektů užívajících dutasterid společně s alfa-blokátorem (12/1 152; 1,0 %) ve srovnání se subjekty užívajícími dutasterid bez alfa-blokátoru (18/2 953; 0,6 %), placebo s alfa-blokátorem (1/1 399, < 0,1 %), nebo placebo bez alfa-blokátoru (15/2 727; 0,6 %) (viz bod 4.4).

Karcinom prostaty a high-grade tumory

Ve čtyřletém srovnání placebo a dutasteridu u 8 231 mužů ve věku 50 až 75 let s předchozí negativní biopsií pro karcinom prostaty a výchozí hodnotou PSA v rozmezí 2,5 ng/ml až 10,0 ng/ml u mužů ve věku 50 až 60 let, nebo 3,0 ng/ml až 10,0 ng/ml v případě mužů starších 60 let (studie REDUCE) byly k dispozici údaje z jehlové biopsie (primárně vyžadované protokolem) u 6 706 subjektů k analýze pro stanovení Gleasonova skóre. V této studii byl u 1 517 subjektů diagnostikován karcinom prostaty. Většina karcinomů prostaty detekovatelných biopsií v obou léčebných skupinách byla diagnostikována jako low-grade (Gleason skóre 5-6, 70%).

Ve skupině s dutasteridem ($n = 29$; 0,9 %) byla vyšší incidence karcinomů prostaty s Gleason skóre

8-10 ve srovnání se skupinou s placebem ($n = 19$; 0,6 %) ($p = 0,15$). V 1. a 2. roce byl počet subjektů s karcinomem s Gleason skóre 8-10 podobný ve skupině léčené dutasteridem ($n = 17$; 0,5 %) a ve skupině s placebem ($n = 18$; 0,5 %). Ve 3. a 4. roce bylo ve skupině léčené dutasteridem ($n = 12$; 0,5%) diagnostikováno více karcinomů s Gleason skóre 8-10 ve srovnání se skupinou s placebem ($n = 1$; < 0,1 %) ($p = 0,0035$). K dispozici nejsou žádné dostupné údaje týkající se vlivu dutasteridu na riziko karcinomu prostaty u mužů po 4 letech. Procento subjektů, u kterých byl diagnostikován karcinom prostaty s Gleason skóre 8-10 bylo v průběhu období studie (1. a 2. rok a 3. a 4. rok) shodné ve skupině s dutasteridem (0,5 % v každém období léčby), zatímco ve skupině s placebem bylo procento subjektů s diagnostikovaným karcinomem prostaty s Gleason skóre 8-10 nižší během 3. a 4. roku ve srovnání s 1. a 2. rokem (< 0,1% vs. 0,5 %) (viz bod 4.4). V incidenci karcinomů s Gleason skóre 7-10 nebyl žádný rozdíl ($p = 0,81$).

V 4leté studii benigní hyperplazie prostaty (CombAT), kde provedení biopsie nebylo vyžadováno protokolem, a všechny diagnózy karcinomů prostaty byly založené na odůvodněných biopsiích, byl výskyt karcinomu prostaty s Gleason skóre 8-10 ($n = 8$; 0,5 %) u dutasteridu, ($n = 11$; 0,7 %) u tamsulosinu a ($n = 5$; 0,3 %) při kombinované léčbě.

Vztah mezi dutasteridem a high-grade karcinomem prostaty není zatím objasněn.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání jednotlivé dávky 0,5 mg dutasteridu činí čas dosažení maximálních sérových koncentrací 1 až 3 hodiny. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 60 %. Biologická dostupnost dutasteridu není ovlivňována potravou.

Distribuce

Dutasterid má velký distribuční objem (300 až 500 l) a je z velké části (> 99,5 %) vázaný na plazmatické proteiny. Po každodenním podávání dosáhnou sérové koncentrace dutasteridu 65% koncentrace v ustáleném stavu po 1 měsíci a přibližně 90% koncentrace v ustáleném stavu po 3 měsících.

Koncentrace v ustáleném stavu (C_{ss}) jsou přibližně 40 ng/ml a je jich dosaženo přibližně po 6 měsících podávání dávky 0,5 mg jednou denně. Přestup dutasteridu ze séra do spermatu činí průměrně 11,5 %.

Eliminace

In vivo je dutasterid rozsáhle biotransformován. *In vitro* je biotransformován izoenzymy 3A4 a 3A5 cytochromu P450 na tři monohydroxylované a jeden dihydroxylovaný metabolit.

Po perorálním podávání 0,5 mg dutasteridu denně až do dosažení ustáleného stavu plazmatických koncentrací se 1,0 až 15,4 % (průměrně 5,4 %) podané dávky dutasteridu vyloučí v nezměněné formě stolicí. Zbytek je vylučován stolicí ve formě čtyř hlavních metabolitů (na něž připadá 39 %, 21 %, 7 % a 7 % materiálu pocházejícího z dutasteridu) a šesti podružných metabolitů (na každý z nich připadá méně než 5 %). Lidskou močí se vylučují jen stopová množství intaktního dutasteridu (méně než 0,1 % dávky).

Eliminace dutasteridu je závislá na velikosti dávky a zdá se, že její průběh lze popsat současně dvěma eliminačními cestami, z nichž jedna je při klinicky relevantních koncentracích saturabilní a druhá nesaturabilní.

Při nízkých sérových koncentracích (méně než 3 ng/ml) je dutasterid rychle odstraňován jak eliminační cestou závislou na koncentraci, tak eliminační cestou nezávislou na koncentraci.

Jednorázové dávky 5 mg nebo nižší vykázaly rychlou clearance a krátký eliminační poločas 3 až 9 dnů.

Při terapeutických koncentracích, po opakovaném podávání 0,5 mg denně, převládá pomalejší, lineární eliminační cesta a eliminační poločas činí přibližně 3-5 týdnů.

Starší pacienti

Farmakokinetika dutasteridu byla hodnocena u 36 zdravých mužských subjektů ve věku od 24 do 87 let po jednotlivé dávce 5 mg dutasteridu. Nebyl pozorován významný vliv věku na expozici dutasteridu až na to, že u mužů mladších 50 let měl dutasterid kratší eliminační poločas. Při porovnání věkové skupiny 50–69 roků s věkovou skupinou 70 a více roků nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v eliminačním poločase dutasteridu.

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku dutasteridu nebyl studován. Nicméně, lidskou močí se vylučuje méně než 0,1% dávky 0,5 mg v ustáleném stavu, takže se nepředpokládá, že by u pacientů s poruchou funkce ledvin mohlo dojít ke klinicky významnému zvýšení plazmatických koncentrací dutasteridu (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku dutasteridu nebyl studován (viz bod 4.3). Protože je dutasterid eliminován hlavně biotransformací, očekává se, že u pacientů s poruchou funkce jater budou zvýšeny plazmatické koncentrace dutasteridu a prodloužen jeho eliminační poločas (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Poslední studie obecné toxicity, genotoxicity a kancerogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie reprodukční toxicity u potkaních samců prokázaly sníženou hmotnost prostaty a semenných váčků, sníženou sekreci přídatných pohlavních žláz a pokles indikátorů fertility (způsobený farmakologickým účinkem dutasteridu). Klinický význam těchto nálezů není znám.

Tak jako u jiných inhibitorů 5-alfa-reduktázy byla po podání dutasteridu potkaním a králíciím samicím během gestace zaznamenána feminizace samčích plodů. Dutasterid byl nalezen v krvi potkaních samic po jejich spáření s dutasteridem medikovanými samci. Po podání dutasteridu samicím primátů během gestace nebyla pozorována feminizace samčích plodů při krevních expozicích dostatečně překračujících expozice, jejichž výskyt je pravděpodobný u žen cestou mužského spermatu. Je nepravděpodobné, že by plody mužského pohlaví byly nepříznivě ovlivněny po přenosu dutasteridu semenem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

butylhydroxytoluen (E321)
glycerol-monooctanodekanoát (typ I)

Plášť tobolky:

želatina,
glycerol,
oxid titaničitý (E171),

žlutý oxid železitý (E172),

Další látky:

střední nasycené triacylglyceroly

lecithin (může obsahovat sójový olej) (E322)

čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílý neprůhledný PVC/PVDC/Al blistr obsahující 10, 30, 40, 50, 60, 80, 90, 100 nebo 120 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Dutasterid se vstřebává kůží, a proto je nutno zabránit kontaktu s prosakujícími tobočkami.

Dojde-li ke kontaktu s prosakujícími tobočkami, zasaženou oblast je nutno ihned umýt vodou a mýdlem (viz bod 4.4).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

G.L.Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

87/395/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 9. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 11. 2019