

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Deridust 0,5 mg capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține dutasteridă 0,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lecitină (care poate conține ulei de soia) (E322)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule moi.

Deridust capsule sunt capsule moi gelatinoase, oblongi, (aproximativ 16.5 x 6.5.mm) de culoare galben deschis, umplute cu lichid transparent.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomelor moderate până la severe ale hiperplaziei benigne de prostată (HBP).

Reducerea riscului de retenție acută de urină (RAU) și a necesității intervențiilor chirurgicale la pacienții cu simptome moderate până la severe de HBP.

Pentru informații referitoare la efectele tratamentului și la grupele de pacienți incluse în studiile clinice, vezi pct. 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Deridust poate fi administrat în monoterapie sau asociat cu medicamentul alfa-blocant, tamsulosin (0,4 mg) (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

Doze

Adulți (inclusiv vârstnici):

Doza recomandată de Deridust este o capsulă moale (0,5 mg) administrată oral, zilnic, în priză unică. Capsulele moi trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate sau deschise, deoarece contactul cu conținutul capsulei poate determina iritarea mucoasei orofaringiene. Capsulele pot fi administrate cu sau fără alimente. Cu toate că o ameliorare poate fi observată încă dintr-un stadiu precoce, obținerea răspunsului la tratament poate dura până la 6 luni. La vârstnici nu este necesară ajustarea dozelor.

Insuficiență renală

Nu a fost studiat efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii dutasteridei. La pacienții cu insuficiență renală, nu se preconizează necesitatea ajustării dozelor (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu a fost studiat efectul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii dutasteridei, prin urmare, este necesară precauție în administrarea la pacienții cu insuficiența hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență hepatică severă, administrarea dutasteridei este contraindicată (vezi pct. 4.3).

4.3 Contraindicații

Deridust este contraindicat la:

- pacienți cu hipersensibilitate la dutasteridă, la alți inhibitori ai 5-alfa reductazei, soia, arahide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- femei, copii și adolescenți (vezi pct. 4.6).
- pacienți cu insuficiență hepatică severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul asociat trebuie prescris după o atentă evaluare a raportului beneficiu/risc, din cauza potențialului crescut de apariție a reacțiilor adverse (inclusiv insuficiența cardiacă) și după ce au fost luate în considerare opțiunile alternative de tratament, inclusiv monoterapia (vezi pct. 4.2).

Acest medicament conține lecitină (poate conține ulei de soia). Dacă sunteți alergic la alune sau la soia, nu utilizați acest medicament.

Insuficiență cardiacă

În două studii clinice cu durata de 4 ani, incidența insuficienței cardiace (un termen compozit al evenimentelor raportate, în primul rând insuficiența cardiacă și insuficiența cardiacă congestivă) a fost mai mare în cazul pacienților cărora li s-a administrat dutasteridă în asociere cu un alfa-blocant, în principal tamsulosin, decât în cazul pacienților cărora nu li s-a administrat această asociere. În aceste două studii clinice, incidența insuficienței cardiace a fost scăzută ($\leq 1\%$) și variabilă (vezi pct. 5.1).

Efecte asupra antigenului prostatic specific (PSA) și asupra depistării neoplasmului de prostată

Tușeul rectal, precum și alte investigații pentru neoplasmul de prostată trebuie efectuate pacienților înainte de începerea tratamentului cu dutasteridă și periodic după aceea.

Concentrația plasmatică a antigenului prostatic specific (PSA) reprezintă o componentă importantă în cadrul screening-ului pentru depistarea neoplasmului de prostată. Dutasterida determină scăderea concentrației plasmatică medii a PSA cu aproximativ 50% după 6 luni de tratament.

La pacienții cărora li se administrează dutasteridă trebuie stabilită o nouă valoare inițială a PSA după 6 luni de tratament cu dutasteridă. Ulterior, se recomandă monitorizarea regulată a valorilor PSA. În timpul tratamentului cu dutasteridă, orice creștere confirmată de la cea mai scăzută concentrație plasmatică a PSA, poate semnala prezența neoplasmului de prostată (în special neoplasm cu grad înalt) sau lipsa complianței la tratamentul cu dutasteridă și trebuie evaluată cu atenție, chiar dacă acele valori se regăsesc în intervalul normal de valori pentru bărbații la care nu se administrează tratament cu un inhibitor al 5-alfa reductazei (vezi pct. 5.1). În scopul interpretării unei valori a PSA pentru un pacient care este tratat cu dutasteridă, trebuie urmărite și valorile anterioare ale PSA, pentru a fi comparate.

Tratamentul cu dutasteridă nu interferează cu utilizarea PSA ca instrument ajutător în diagnosticarea neoplasmului de prostată după ce a fost stabilită o nouă valoare inițială (vezi pct. 5.1).

Concentrațiile plasmatică totale ale PSA revin la valoarea inițială în decurs de șase luni de la întreruperea tratamentului. Raportul PSA liber/PSA total rămâne constant, chiar sub influența tratamentului cu dutasteridă. La bărbații la care se administrează dutasteridă, dacă medicii aleg utilizarea fracției libere a PSA în depistarea neoplasmului de prostată, nu pare să fie necesară ajustarea valorilor acestuia.

Neoplasm de prostată și tumori cu grad înalt

Rezultatele unui studiu clinic (studiul REDUCE) efectuat la bărbați cu risc crescut de neoplasm, de prostată, a arătat o mai mare incidență a neoplasmelor de prostată cu scor Gleason 8 – 10 la bărbații tratați cu dutasteridă, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Nu este clară legătura dintre administrarea de dutasteridă și neoplasmul de prostată cu grad înalt. Bărbații la care se administrează dutasteridă trebuie

evaluați în mod regulat pentru riscul de apariție a neoplasmului de prostată, incluzând testarea PSA (vezi pct. 5.1).

Capsule care prezintă scurgeri

Dutasterida se absoarbe cutanat, de aceea femeile, copiii și adolescenții trebuie să evite contactul cu capsulele care prezintă scurgeri (vezi pct. 4.6). Dacă se realizează un contact cu capsulele care prezintă scurgeri, zona de contact trebuie spălată imediat cu apă și săpun.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică nu a fost studiată administrarea dutasteridei. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, administrarea dutasteridei se va face cu precauție (vezi pct. 4.2, pct. 4.3 și pct. 5.2).

Neoplasm mamar

Neoplasmul mamar a fost raportat la pacienții de sex masculin la care s-a administrat dutasterida în timpul studiilor clinice (vezi pct. 5.1) precum și după punerea pe piață. Medicii trebuie să instruiască pacienții să raporteze imediat orice modificări la nivelul țesutului mamar, cum sunt turgescența sânilor sau scurgeri la nivelul mameloanelor. În prezent, nu este clar dacă există o legătură între apariția neoplasmului mamar la pacienții de sex masculin și utilizarea pe termen lung a dutasteridei.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pentru informații referitoare la scăderea valorilor concentrațiilor plasmatice ale PSA în timpul tratamentului cu dutasteridă și recomandări cu privire la investigațiile pentru depistarea neoplasmului de prostată, vezi pct. 4.4.

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii dutasteridei

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai izoenzimei CYP3A4 și/sau inhibitori ai glicoproteinei P:

Dutasterida este eliminată în principal prin metabolizare. Studiile *in vitro* indică faptul că această metabolizare este catalizată de către izoenzimele CYP3A4 și CYP3A5. Nu au fost efectuate studii specifice de interacțiune cu inhibitorii potenți ai izoenzimei CYP3A4. Cu toate acestea, într-un studiu farmacocinetic populațional, concentrațiile plasmatice ale dutasteridei au fost în medie de 1,6 ori până la respectiv de 1,8 ori mai mari la un număr mic de pacienți tratați concomitent cu verapamil sau diltiazem (inhibitori moderați ai izoenzimei CYP3A4 și inhibitori ai glicoproteinei P), decât la alți pacienți.

Administrarea concomitentă pe termen lung a dutasteridei cu inhibitori potenți ai izoenzimei CYP3A4 (de exemplu ritonavir, indinavir, nefazodonă, itraconazol, ketoconazol administrat pe cale orală) poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale dutasteridei. Nu se așteaptă inhibarea ulterioară a 5-alfa reductazei la expuneri crescute la dutasteridă. Cu toate acestea, dacă sunt observate reacții adverse, poate fi luată în considerare reducerea frecvenței de administrare a dutasteridei. Trebuie remarcat că în cazul inhibării enzimatică, timpul de înjumătățire plasmatică lung poate fi prelungit suplimentar și până la atingerea unei noi concentrații plasmatice la starea de echilibru pot să treacă mai mult de 6 luni de tratament concomitent.

Administrarea a 12 g colestiramină la o oră după administrarea unei doze unice de 5 mg dutasteridă nu a modificat farmacocinetica dutasteridei.

Efectele dutasteridei asupra farmacocineticii altor medicamente

Dutasterida nu a avut efect asupra farmacocineticii warfarinei și digoxinei. Aceasta indică faptul că dutasterida nu inhibă/induce izoenzima CYP2C9 sau glicoproteina P transportoare. Studiile de interacțiune efectuate *in vitro* indică faptul că dutasterida nu inhibă enzimele CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP3A4.

În cadrul unui studiu restrâns (N=24) cu durata de două săptămâni, efectuat la voluntari sănătoși, dutasterida (0,5 mg zilnic) nu a avut efect asupra farmacocineticii tamsulosinului sau a terazosinului. De asemenea, nu a existat nicio dovadă de interacțiune farmacodinamică în acest studiu.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Este contraindicată administrarea dutasteridei la femei.

Sarcina

Similar altor inhibitori ai 5-alfa reductazei, dutasterida inhibă conversia testosteronului în dihidrotestosteron și, în cazul administrării la o gravidă al cărei făt este de sex masculin, poate inhiba dezvoltarea organelor genitale externe ale acestuia (vezi pct. 4.4). Cantități mici de dutasteridă au fost regăsite în sperma subiecților la care s-au administrat 0,5 mg dutasteridă pe zi. Nu se cunoaște dacă un făt de sex masculin va fi afectat în cazul expunerii mamei la sperma unui pacient tratat cu dutasteridă (risc care este mai mare în timpul primelor 16 săptămâni de sarcină).

Similar celorlalți inhibitori ai 5-alfa reductazei, în cazul în care partenera pacientului este sau poate fi gravidă, se recomandă ca pacientul să evite expunerea partenerei la spermă prin utilizarea unui prezervativ.

Pentru informații referitoare la datele preclinice, vezi pct. 5.3.

Alăptarea

La om, nu se cunoaște dacă dutasterida se excretă în laptele matern.

Fertilitatea

Există rapoarte care indică afectarea caracteristicilor spermei de către dutasteridă (reducere a numărului de spermatozoizi, a volumului seminal și a motilității spermatozoizilor) la bărbați sănătoși (vezi pct. 5.1). Posibilitatea reducerii fertilității masculine nu poate fi exclusă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Având în vedere proprietățile farmacodinamice ale dutasteridei, nu este de așteptat ca tratamentul cu dutasteridă să influențeze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Dutasterida în monoterapie

În studiile clinice de fază III, controlate cu placebo, aproximativ 19% din cei 2167 pacienți la care s-a administrat dutasteridă pe o perioadă de 2 ani, au dezvoltat reacții adverse în decursul primului an de tratament. Majoritatea reacțiilor au fost ușoare până la moderate și au apărut la nivelul aparatului reproducător. Nu a fost evidențiată nicio modificare în profilul reacțiilor adverse în următorii 2 ani, în cadrul studiilor deschise extinse.

Următorul tabel arată reacțiile adverse rezultate din studiile clinice controlate și din experiența de după punerea pe piață a medicamentului. Reacțiile adverse enumerate din cadrul studiilor clinice sunt evenimente pe care investigatorul le-a considerat asociate medicamentului (cu incidență mai mare sau egală cu 1%) raportate cu incidență mai mare la pacienții tratați cu dutasteridă comparativ cu grupurile la care s-a administrat placebo, în decursul primului an de tratament. Reacțiile adverse rezultate din experiența de după punerea pe piață a medicamentului au provenit din raportările spontane după punerea pe piață a medicamentului; prin urmare, incidența reală a acestora nu este cunoscută:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Incidență rezultată din studiile clinice	
		Incidența în primul an de tratament (n=2167)	Incidența în timpul celui de al doilea an de tratament (n=1744)
Tulburări ale aparatului genital și sânnului	Impotență*	6,0%	1,7%
	Alterare a (scădere) libidoului*	3,7%	0,6%
	Tulburări de ejaculare*	1,8%	0,5%

	Tulburări la nivelul sânilor ⁺	1,3%	1,3%
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții alergice, inclusiv erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie, edem localizat și angioedem	Incidență estimată din datele după punerea pe piață a medicamentului	
		Cu frecvență necunoscută	
Tulburări psihice	Stare depresivă	Cu frecvență necunoscută	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie (în principal căderea părului de pe suprafața corpului), hipertricoză	Mai puțin frecventă	
Tulburări ale aparatului genital și sânilui	Durere și tumefiere la nivelul testiculelor	Cu frecvență necunoscută	

* Aceste reacții adverse de natură sexuală sunt asociate cu tratamentul cu dutasteridă (incluzând administrarea în monoterapie și în asociere cu tamsulosin). Aceste reacții adverse pot persista și după încetarea tratamentului. Rolul dutasteridei în această persistență nu este cunoscut.

⁺ include mărirea sânilor și sensibilitate la nivelul sânilor.

Dutasterida administrată concomitent cu alfa-blocantul tamsulosin

Datele colectate pe o perioadă de 4 ani din studiul CombAT, care a comparat utilizarea de dutasteridă în doză de 0,5 mg (n=1623) și tamsulosin în doză de 0,4 mg (n=1611), administrate o dată pe zi, în monoterapie și în asociere (n=1610), au arătat că incidența oricărei reacții adverse pe care investigatorul a considerat-o asociată medicamentului, în cadrul primului, celui de-al doilea, al treilea și al patrulea an de tratament a fost de 22%, 6%, 4% și respectiv 2% pentru asocierea dutasteridă/tamsulosin, de 15%, 6%, 3% și respectiv 2% pentru dutasteridă în monoterapie și de 13%, 5%, 2% și respectiv 2% pentru tamsulosin în monoterapie. Cea mai mare incidență a reacțiilor adverse, în cadrul tratamentului asociat, în primul an de tratament, a fost determinată de incidența mai mare a tulburărilor la nivelul aparatului reproducător, în special tulburări de ejaculare, observate la acest grup.

Următoarele reacții adverse pe care investigatorul le-a considerat asociate medicamentului au fost raportate cu o incidență mai mare sau egală cu 1% în timpul primului an de tratament în cadrul studiului CombAT; incidența acestor reacții adverse pe parcursul celor 4 ani de tratament este prezentată în tabelul de mai jos:

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Incidența pe durata perioadei de tratament			
		Anul 1	Anul 2	Anul 3	Anul 4
	Administrare concomitentă ^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	Dutasteridă	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Tamsulosin	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli				
	Administrare concomitentă ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,20%
	Dutasteridă	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Tamsulosin	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
Tulburări cardiace	Insuficiență cardiacă (criteriu compozit ^b)				
	Administrare concomitentă ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Dutasteridă	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%

	Tamsulosin	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
Tulburări ale aparatului genital și sânului, Tulburări psihice, Investigații diagnostice	Impotență ^c				
	Administrare concomitentă ^a	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Dutasteridă	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Tamsulosin	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	Alterare a (scădere) libidoului ^c				
	Administrare concomitentă ^a	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Dutasteridă	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Tamsulosin	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
	Tulburări de ejaculare ^c				
	Administrare concomitentă ^a	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
	Dutasteridă	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Tamsulosin	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	Tulburări la nivelul sânilor ^d				
	Administrare concomitentă ^a	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%
Dutasteridă	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%	
Tamsulosin	0,8%	0,4%	0,2%	0%	

^a Administrare concomitentă = dutasteridă 0,5 mg în doză unică zilnică plus tamsulosin 0,4 mg în doză unică zilnică.

^b Criteriul compozit de „insuficiență cardiacă” constă din insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență cardiacă, insuficiență ventriculară stângă, insuficiență cardiacă acută, șoc cardiogen, insuficiență ventriculară stângă acută, insuficiență ventriculară dreaptă acută, insuficiență ventriculară, insuficiență cardiopulmonară, cardiomiopatie congestivă.

^c Aceste reacții adverse de natură sexuală sunt asociate cu tratamentul cu dutasteridă (incluzând monoterapie și combinație cu tamsulosin). Aceste reacții adverse pot persista și după încetarea tratamentului. Rolul dutasteridei în această persistență este necunoscut.

^d Include sensibilitate la nivelul sânilor și mărire a sânilor.

Alte date

Studiul clinic REDUCE a arătat o mai mare incidență a neoplasmelor de prostată cu scor Gleason 8 – 10 la bărbații tratați cu dutasteridă, comparativ cu placebo (vezi pct. 4.4 și 5.1). Nu s-a stabilit dacă rezultatele acestui studiu au fost influențate de efectul dutasteridei de reducere a volumului prostatei sau de factorii asociați studiului.

În timpul studiilor clinice și în timpul utilizării după punerea pe piață a fost raportată următoarea reacție adversă: neoplasm mamar la pacienții de sex masculin (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor cu dutasteridă efectuate la voluntari, a fost administrată timp de 7 zile o doză zilnică unică de până la 40 mg dutasteridă (de 80 de ori mai mare decât doza terapeutică) fără probleme semnificative de siguranță. În cadrul studiilor clinice, au fost administrate doze de 5 mg dutasteridă zilnic, timp de 6 luni, fără să fie observate reacții adverse suplimentare față de cele care apar la doze terapeutice de 0,5 mg dutasteridă. Nu există un antidot specific pentru dutasteridă, prin urmare, în cazul suspiciunii de supradozaj, trebuie administrat tratament simptomatic și de susținere adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai testosteron 5-alfa-reductazei, codul ATC: G04C B02.
Dutasterida reduce valorile circulante de dihidrotestosteron (DHT) prin inhibarea ambelor izoenzime, de tip 1 și tip 2 ale 5 α -reductazei, care sunt responsabile pentru conversia testosteronului în DHT.

Dutasterida în monoterapie

Efecte asupra DHT/testosteronului:

Efectul dozelor zilnice de dutasteridă de reducere a valorilor DHT este dependent de doză și este observat într-un interval de 1-2 săptămâni (reducere de 85%, respectiv 90%).

La pacienții cu HBP tratați cu 0,5 mg dutasteridă pe zi, scăderea medie a concentrației plasmatice a DHT a fost de 94% la 1 an și de 93% la doi ani și creșterea medie a concentrației plasmatice a testosteronului a fost de 19% atât la 1 an, cât și la doi ani de tratament.

Efecte asupra volumului prostatei:

La o lună de la inițierea tratamentului, au fost detectate reduceri semnificative ale volumului prostatei și acestea au continuat până în luna 24 ($p < 0,001$). Dutasterida a determinat o reducere medie a volumului total al prostatei de 23,6% (de la 54,9 ml inițial, la 42,1 ml) în luna 12, comparativ cu o reducere medie de 0,5% (de la 54,0 ml la 53,7 ml) la grupul la care s-a administrat placebo. De asemenea, au apărut reduceri semnificative ($p < 0,001$) ale volumului zonei tranzitionale a prostatei la o lună, continuând până în luna 24, cu o reducere medie a volumului zonei tranzitionale a prostatei de 17,8% (de la 26,8 ml inițial, la 21,4 ml) la grupul tratat cu dutasteridă, comparativ cu o creștere medie de 7,9% (de la 26,8 ml la 27,5 ml) la grupul la care s-a administrat placebo, în luna 12. Reducerea volumului prostatei observată în decursul primilor 2 ani de tratament dublu-orb s-a menținut și pe parcursul a încă doi ani de studii extinse deschise. Reducerea dimensiunilor prostatei determină ameliorarea simptomelor și scăderea riscului de RAU (retenție acută de urină) sau a necesității intervențiilor chirurgicale pentru HBP.

Eficacitate și siguranță clinică

În trei studii de eficacitate principală, dublu-orb, controlate cu placebo, multinaționale, multicentrice, cu durata de 2 ani, a fost evaluată administrarea de dutasteridă 0,5 mg pe zi sau placebo la 4325 subiecți de sex masculin cu simptome moderate până la severe de HBP, care au avut volumul prostatei > 30 ml și valori ale ASP în intervalul 1,5-10 ng/ml. Studiile au fost apoi continuate cu un studiu extensiv deschis până la 4 ani, la care au participat toți pacienții rămași în studiu, cărora li s-a administrat aceleași doze de dutasteridă de 0,5 mg. 37% dintre pacienții la care s-a administrat placebo – randomizați și 40% dintre pacienții tratați cu dutasteridă – randomizați inițial au rămas în studiu la 4 ani. Majoritatea (71%) din cei 2340 subiecți din studiul extins deschis au urmat tratamentul încă 2 ani până la sfârșitul studiului.

Cei mai importanți parametri de eficacitate clinică au fost Indexul Simptomelor al Asociației Americane de Urologie (American Urological Association Symptom Index - AUA-SI), debitul urinar maxim (Qmax) și incidența retenției acute de urină și a necesității intervenției chirurgicale pentru HBP.

AUA-SI este un chestionar cu șapte puncte referitor la simptomele HBP, cu un scor de maximum 35. La momentul inițial, scorul mediu a fost de aproximativ 17. După șase luni, un an și doi ani de tratament, grupul la care s-a administrat placebo a prezentat o ameliorare medie de 2,5, 2,5, respectiv 2,3 puncte, în timp ce

grupul tratat cu dutasteridă a prezentat o ameliorare medie de 3,2, 3,8, respectiv 4,5 puncte. Diferențele dintre grupuri au fost semnificative statistic. Ameliorarea observată în cadrul AUA-SI în primii 2 ani ai tratamentului dublu-orb a continuat și în următorii 2 ani ai studiilor extinse deschise.

Debitul urinar maxim (Qmax):

Inițial, valoarea medie a Qmax a fost de aproximativ 10 ml/sec (normal, Qmax \geq 15 ml/sec). După unul și doi ani de tratament, în cazul grupului la care s-a administrat placebo, debitul s-a îmbunătățit cu 0,8, respectiv 0,9 ml/sec și în cazul grupului tratat cu dutasteridă cu 1,7, respectiv 2,0 ml/sec. Diferența dintre cele două grupuri a fost semnificativă statistic, din luna 1 până în luna 24. Creșterea debitului urinar maxim observată pe parcursul primilor 2 ani ai tratamentului dublu-orb a continuat și în următorii 2 ani ai studiilor extinse deschise.

Retenția urinară acută și necesitatea intervenției chirurgicale

După doi ani de tratament, incidența RAU a fost de 4,2% în grupul la care s-a administrat placebo, comparativ cu 1,8% în grupul tratat cu dutasteridă (reducerea riscului cu 57%). Această diferență este semnificativă statistic și înseamnă că 42 pacienți (ÎI 95%: 30-73) trebuie tratați pentru doi ani, pentru a evita un caz de RAU.

După doi ani, incidența necesității intervențiilor chirurgicale pentru HBP a fost de 4,1% în grupul la care s-a administrat placebo și de 2,2 % în grupul tratat cu dutasteridă (reducerea riscului cu 48%). Această diferență este semnificativă statistic și înseamnă că 51 pacienți (ÎI 95%: 33-109) trebuie tratați timp de doi ani pentru a evita o intervenție chirurgicală.

Distribuția pilozității

În timpul studiilor de fază III, efectul dutasteridei asupra distribuției pilozității nu a fost studiat specific; cu toate acestea, la pacienții cu alopecie de tip masculin (alopecie androgenică masculină), inhibitorii 5-alfa reductazei ar putea reduce pierderea părului și pot induce creșterea părului.

Funcția tiroidiană:

Funcția tiroidiană a fost evaluată în cadrul unui studiu cu durată de 1 an, la voluntari sănătoși. La sfârșitul primului an de tratament cu dutasteridă, concentrațiile plasmatiche ale tiroxinei libere au fost stabile, dar valorile TSH au fost ușor crescute (cu 0,4 MCIU/ml), comparativ cu placebo. Cu toate acestea, în timp ce valorile TSH au fost variabile, intervalele TSH medii (1,4-1,9 MCIU/ml) au rămas în limite normale (0,5-5/6 MCIU/ml), valorile tiroxinei libere au fost stabile în limitele normale și similare atât pentru administrarea placebo, cât și a dutasteridei; modificările TSH nu au fost considerate semnificative clinic. În toate studiile clinice, nu au existat date care să sugereze că dutasterida afectează funcția tiroidiană.

Neoplasmul mamar:

În cadrul studiilor clinice cu durată de 2 ani, care au asigurat o expunere la dutasteridă de 3374 pacienți-ani, la momentul înrolării în studiul extins deschis cu durată de 2 ani, au existat 2 cazuri de neoplasm mamar la pacienți tratați cu dutasteridă și 1 caz la un pacient la care s-a administrat placebo. În cadrul studiilor clinice cu durată de 4 ani CombAT și REDUCE, care au asigurat o expunere la dutasteridă de 17489 pacienți-ani și o expunere la asocierea dutasteridă-tamsulosin de 5027 pacienți-ani, nu s-a raportat nici un caz de neoplasm mamar în niciunul dintre grupele de tratament.

În prezent, nu este clar dacă există o relație cauză-efect între apariția neoplasmului mamar la pacienții de sex masculin și utilizarea pe termen lung a dutasteridei.

Efecte asupra fertilității masculine

Efectele dutasteridei (0,5 mg pe zi) asupra caracteristicilor spermei au fost evaluate într-un studiu la voluntari sănătoși cu vârsta cuprinsă între 18 și 52 de ani (n=27 la care s-a administrat dutasteridă și n=23 la care s-a administrat placebo), pe durată de 52 de săptămâni de tratament și 24 de săptămâni de urmărire după tratament. La 52 de săptămâni, reducerea procentuală medie față de valoarea inițială a numărului total de spermatozoizi, a volumului spermatic și a motilității spermatozoizilor a fost de 23%, 26%, respectiv 18% în grupul tratat cu dutasteridă față de valoarea inițială din grupul la care s-a administrat placebo. Concentrația spermei și morfologia spermatozoizilor nu au fost modificate. După 24 de săptămâni de urmărire după tratament, valoarea medie procentuală a numărului total de spermatozoizi rămăsese cu 23% mai mică decât valoarea inițială. Cu toate că valorile medii ale parametrilor la toate momentele au rămas în intervalul normal

și nu au îndeplinit criteriul predefinit pentru o modificare clinic semnificativă (30%), doi subiecți din grupul de tratament cu dutasteridă au avut scăderi mai mari de 90% față de valoarea inițială la 52 de săptămâni, cu o revenire parțială în săptămâna 24 după tratament. Posibilitatea reducerii fertilității masculine nu poate fi exclusă.

Dutasterida administrată concomitent cu alfa-blocantul tamsulosin

Într-un studiu randomizat dublu-orb, cu grupuri paralele, multinațional, multicentric (studiul CombAT), au fost evaluate administrarea de dutasteridă 0,5 mg pe zi (n=1623), tamsulosin 0,4 mg pe zi (n=1611) sau asocierea dutasteridă 0,5 mg cu tamsulosin 0,4 mg (n=1610), la subiecți de sex masculin cu simptome moderate până la severe de HBP, care au avut volumul prostatei ≥ 30 ml și valori ale ASP în intervalul 1,5-10 ng/ml. Aproximativ 53 % dintre subiecți fuseseră tratați anterior cu un inhibitor de 5-alfa-reductază sau li se administrase tratament cu un alfa-blocant. Criteriul principal final de eficacitate în decursul primilor 2 ani de tratament, a fost modificarea Scorului Internațional al Simptomelor Prostatei (International Prostate Symptom Score-IPSS), un instrument de măsurare cu 8 întrebări, bazat pe AUA-SI, care include și o întrebare suplimentară asupra calității vieții. Criteriile secundare de eficacitate, la doi ani, au inclus debitul urinar maxim (Qmax) și volumul prostatei. Tratamentul asociat a atins semnificație statistică la nivelul Scorului Internațional al Simptomelor Prostatei (International Prostate Symptom Score - IPSS) comparativ cu monoterapia cu dutasteridă din luna a treia și comparativ cu monoterapia cu tamsulosin din luna a noua. Pentru Qmax tratamentul asociat a atins semnificație statistică comparativ atât cu monoterapia cu dutasteridă cât și cu monoterapia cu tamsulosin din luna 6.

Criteriul principal de eficacitate, la 4 ani de tratament, a fost timpul până la primul eveniment de RAU sau de intervenție chirurgicală pentru HBP. După 4 ani de tratament, tratamentul asociat a redus semnificativ statistic riscul de RAU sau necesitatea intervenției chirurgicale pentru HBP (65,8% reducere a riscului $p < 0,001$ [95% ÎI 54,7% până la 74,1%]) comparativ cu tamsulosin administrat în monoterapie. Incidența RAU sau a necesității intervenției chirurgicale pentru HBP, în anul 4, a fost de 4,2% pentru tratamentul asociat și de 11,9% pentru monoterapia cu tamsulosin ($p < 0,001$). Comparativ cu monoterapia cu dutasteridă, tratamentul asociat a redus riscul de RAU sau necesitatea intervenției chirurgicale pentru HBP cu 19,6 % ($p = 0,18$ [95% ÎI – 10,9% până la 41,7%]). Incidența RAU sau a necesității intervenției chirurgicale pentru HBP în anul 4 a fost de 4,2% pentru tratamentul asociat și de 5,2 % pentru monoterapia cu dutasteridă.

Criteriile secundare de eficacitate, după 4 ani de tratament, au inclus timpul până la progresia clinică (definită ca: scăderea Scorului Internațional al Simptomelor Prostatei cu ≥ 4 puncte, evenimente de RAU cauzate de HBP, incontinență, infecții ale tractului urinar (ITU) și insuficiență renală), modificări ale Scorului Internațional al Simptomelor Prostatei (International Prostate Symptom Score-IPSS), debitul urinar maxim (Qmax) și volumul prostatei. Rezultatele după 4 ani de tratament sunt prezentate mai jos:

Parametrul	Momentul evaluării	Asocierea celor două medicamente	Dutasteridă	Tamsulosin
RAU sau intervenție chirurgicală pentru HBP (%)	Incidența la Luna 48	4,2	5,2	11,9 ^a
Progresia clinică* (%)	Luna 48	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a
IPSS (unități)	[Valoarea inițială] Luna 48 (modificare față de valoarea inițială)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^b	[16,4] -3,8 ^a
Qmax (mL/sec)	[Valoarea inițială] Luna 48 (modificare față de valoarea inițială)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a
Volumul prostatei (ml)	[Valoarea inițială] Luna 48 (modificare procentuală față de valoarea inițială)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a

Volumul zonei de tranziție a prostatei (ml)#	[Valoarea inițială] Luna 48 (modificare procentuală față de valoarea inițială)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
Indexul HBP (BPH Impact Index-BII) (unități)	[Valoarea inițială] Luna 48 (modificare față de valoarea inițială)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a
IPSS Întrebarea 8 (starea de sănătate raportată la HBP) (unități)	[Baseline] Luna 48 (modificare față de valoarea inițială)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

Valorile inițiale sunt valori medii și modificările față de valoarea inițială reprezintă schimbări medii ajustate.
* Progresia clinică a fost definită ca o combinație a: deteriorarea IPSS cu ≥ 4 puncte, evenimente de RAU cauzate de HBP, incontinență, ITU și insuficiență renală.

Determinată la centrele selectate (13% din pacienții randomizați).

^a Tratamentul asociat a atins semnificație statistică ($p < 0,001$) comparativ cu monoterapia cu tamsulosin la luna 48.

^b Tratamentul asociat a atins semnificație statistică ($p < 0,001$) comparativ cu monoterapia cu dutasteridă la luna 48

Insuficiență cardiacă:

Într-un studiu HBP cu durata de 4 ani, de evaluare a administrării de dutasteridă în asociere cu tamsulosin la 4844 bărbați (studiul CombAT), incidența termenului compozit de insuficiență cardiacă în cazul grupului cărui i s-a administrat tratamentul asociat (14/1610, 0,9%) a fost mai mare decât în cazul celorlalte grupuri cărora li s-a administrat monoterapie: dutasteridă (4/1623, 0,2%) și tamsulosin (10/1611, 0,6%).

Într-un alt studiu cu durata de 4 ani efectuat la 8231 bărbați cu vârste cuprinse între 50 și 75 de ani, cu un rezultat anterior negativ al biopsiei pentru neoplasm de prostată și cu valori inițiale ale PSA cuprinse între 2,5 ng/ml și 10 ng/ml în cazul bărbaților cu vârste cuprinse între 50 și 60 de ani, sau între 3 ng/ml și 10 ng/ml în cazul bărbaților cu vârsta mai mare de 60 de ani (studiul REDUCE), s-a observat o incidență mai mare a termenului compozit de insuficiență cardiacă la subiecții tratați cu 0,5 mg dutasteridă în doză unică zilnică (30/4105, 0,7%) comparativ cu subiecții la care s-a administrat placebo (16/4126, 0,4%). O analiză post-hoc a acestui studiu a arătat o incidență mai mare a termenului compozit de insuficiență cardiacă la subiecții la care se administrează concomitent dutasteridă și un alfa blocant (12/1152, 1,0%) comparativ cu subiecții tratați doar cu dutasteridă, fără administrare de alfa blocant (18/2953, 0,6%) sau față de cei la care sa administrat placebo și un alfa blocant (1/1399, <0,1%) sau cei la care s-a utilizat placebo, fără administrare de alfa blocant (15/2727, 0,6%) (vezi pct. 4.4).

Neoplasm de prostată și tumori cu grad înalt

Într-un studiu cu durata de 4 ani, la care s-a comparat administrarea de dutasteridă și de placebo, efectuat la 8231 bărbați cu vârste cuprinse între 50 și 75 de ani, cu un rezultat anterior negativ al biopsiei pentru neoplasm de prostată și cu valori inițiale ale PSA cuprinse între 2,5 ng/ml și 10 ng/ml în cazul bărbaților cu vârste cuprinse între 50 și 60 de ani, sau între 3 ng/ml și 10 ng/ml în cazul bărbaților cu vârsta mai mare de 60 de ani (studiul REDUCE), pentru 6706 subiecți au fost disponibile rezultate ale biopsiei prin puncție pentru neoplasm de prostată (în principal specificate în protocol) pentru analizare în scopul determinării scorului Gleason. În studiu au fost diagnosticați cu neoplasm de prostată 1517 subiecți. Majoritatea cazurilor de neoplasm de prostată detectabile prin biopsie în ambele grupuri de tratament au fost diagnosticate ca fiind cu grad mic (scor Gleason 5-6, 70%).

În grupul tratat cu dutasteridă a fost observată o incidență mai mare a neoplasmelor de prostată cu scor Gleason 8-10 ($n=29$, 0,9%) comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo ($n=19$, 0,6%) ($p=0,15$). În primii 2 ani de studiu (anii 1-2), numărul de subiecți cu neoplasme scor Gleason 8-10 a fost similar în grupul tratat cu dutasteridă ($n=17$, 0,5%) și în grupul la care s-a administrat placebo ($n=18$, 0,5%). În anii 3-4 de studiu, au fost diagnosticate mai multe cazuri de neoplasm, scor Gleason 8-10 în grupul tratat cu dutasteridă ($n=12$, 0,5%) comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo ($n=1$, < 0,1%) ($p=0,0035$). Nu sunt disponibile date referitoare la bărbații cu risc de neoplasm de prostată tratați cu dutasteridă pe o perioadă mai mare de 4 ani. Procentul de subiecți diagnosticați cu neoplasme scor Gleason 8-10 a fost consistent în decursul perioadelor de timp ale studiului (anii 1-2 și anii 3-4) în grupul tratat cu dutasteridă (0,5% în fiecare

perioadă de timp), în timp ce în grupul la care s-a administrat placebo, procentul de subiecți diagnosticați cu neoplasme scor Gleason 8-10 a fost mai mic în anii 3-4 de studiu (<0,1%) decât în anii 1-2 de studiu (0,5%) (vezi pct. 4.4). Nu a fost observată nicio diferență în ceea ce privește incidența neoplasmelor cu scor Gleason 7-10 (p=0,81).

Într-un studiu HBP cu durata de 4 ani (CombAT), în care biopsia nu a fost specificată în protocolul de studiu și toate diagnosticele de neoplasm de prostată s-au bazat pe biopsii solicitate de investigatori, incidențele de apariție ale neoplasmului cu scor Gleason 8-10 au fost de 0,5% (n=8) în cazul tratamentului cu dutasteridă, de 0,7% (n=11) în cazul tratamentului cu tamsulosin și de 0,3% (n=5) în cazul dutasteridă administrat în asociere cu tamsulosin.

Nu este clară legătura dintre administrarea de dutasteridă și neoplasmul de prostată cu grad înalt.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea pe cale orală a unei doze unice de 0,5 mg dutasteridă, timpul până la atingerea concentrațiilor plasmatiche maxime este de 1 până la 3 ore. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 60%. Biodisponibilitatea dutasteridei nu este influențată de ingestia de alimente.

Distribuție

Dutasterida are un volum mare de distribuție (300 până la 500 litri) și se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche (>99,5%). Consecutiv administrării zilnice, concentrațiile plasmatiche ale dutasteridei ating 65% din concentrația la starea de echilibru după o lună și aproximativ 90% după 3 luni.

Concentrațiile plasmatiche la starea de echilibru ale dutasteridei (CSE), de aproximativ 40 ng/ml, sunt obținute după aproximativ 6 luni de administrare a unei doze de 0,5 mg dutasteridă, în priză unică, zilnic. Coeficientul de distribuție al dutasteridei din plasmă în spermă este de aproximativ 11,5%.

Eliminare

In vivo, dutasterida este metabolizată în proporție mare. *In vitro*, dutasterida este metabolizată de către citocromul P450 3A4 și 3A5 în trei metaboliți monohidroxilați și un metabolit dihidroxilat.

La starea de echilibru, după administrarea orală a 0,5 mg dutasteridă pe zi, 1% până la 15,4% (în medie 5,4%) din doza administrată se elimină sub formă nemodificată prin materiile fecale. Cantitatea rămasă este excretată în materiile fecale sub forma a 4 metaboliți principali, care reprezintă 39%, 21%, 7% și 7% din substanța activă și 6 metaboliți secundari (mai puțin de 5% fiecare). În urină, la om, au fost evidențiate doar urme de dutasteridă nemetabolizată (mai puțin de 0,1% din doză).

Eliminarea dutasteridei este dependentă de doză și procesul pare să se realizeze prin două căi de eliminare paralele, una care este saturabilă la concentrații plasmatiche semnificative clinic și alta care este nesaturabilă. La concentrații plasmatiche mici (mai puțin de 3 ng/ml), dutasterida este eliminată rapid, atât pe calea de eliminare dependentă de concentrație, cât și pe calea de eliminare independentă de concentrație. Administrarea de doze unice de 5 mg dutasteridă sau mai mici a evidențiat un clearance rapid și un timp de înjumătățire plasmatică scurt, de 3 până la 9 zile.

La concentrații terapeutice, după administrarea repetată a unei doze de 0,5 mg dutasteridă pe zi, calea de eliminare mai lentă, liniară, este dominantă, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 3-5 săptămâni.

Vârșnici

După administrarea unei doze unice de 5 mg dutasteridă, farmacocinetica dutasteridei a fost evaluată la 36 voluntari sănătoși cu vârste cuprinse între 24 și 87 ani. Nu a existat o influență semnificativă a vârstei asupra expunerii la dutasteridă, dar timpul de înjumătățire plasmatică a fost mai scurt la pacienții cu vârsta mai mică de 50 ani. Timpul de înjumătățire plasmatică nu a fost diferit într-un mod semnificativ statistic la grupul cu vârste cuprinse între 50 și 69 ani, comparativ cu cel cu vârste mai mari de 70 ani.

Insuficiență renală

Efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii dutasteridei nu a fost studiat. Cu toate acestea, în urină, la om, se regăsește mai puțin de 0,1% din doza de 0,5 mg dutasteridă la starea de echilibru, astfel încât nu

se anticipează o creștere semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale dutasteridei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, efectul asupra farmacocineticii dutasteridei nu a fost studiat (vezi pct. 4.3). La acești pacienți, este de așteptat să fie crescute concentrațiile plasmatice ale dutasteridei, iar timpul de înjumătățire plasmatică să fie prelungit, deoarece dutasterida este eliminată în principal prin metabolizare (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

La om, studiile curente de toxicitate generală, genotoxicitate și carcinogenitate nu au evidențiat un risc special.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani masculi au demonstrat scăderea greutatei prostatei și veziculelor seminale, diminuarea secreției glandelor genitale accesorii și reducerea indicelui de fertilitate (determinate de efectele farmacologice ale dutasteridei). Semnificația clinică a acestor modificări nu este cunoscută.

În cazul administrării dutasteridei în timpul sarcinii, similar altor inhibitori ai 5-alfa reductazei, a fost observată feminizarea fetoșilor de sex masculin de șobolani și iepuri. La șobolani femele, după împerecherea cu șobolani masculi la care s-a administrat dutasteridă, aceasta a fost regăsită în sânge. În cazul administrării dutasteridei în timpul gestației la primat, nu a fost observată feminizarea fetoșilor de sex masculin, după expunerea la concentrații plasmatice suficient de mari, comparativ cu cele care apar în spermă la om. Este improbabil ca fetoșii de sex masculin să fie afectați negativ ca urmare a distribuției dutasteridei din plasmă în spermă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

Butilhidroxitoluen (E 321)

Monocaprilat propilenglicol (monoesteri și diesteri)

Învelișul capsulei:

Gelatină

Glicerol

Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister transparent tip Triplex din PVC-PE-PVDC/Al

10, 30, 50, 60 și 90 de capsule

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Dutasterida se absoarbe cutanat, prin urmare trebuie evitat contactul cu capsulele care prezintă scurgeri. Dacă se realizează un contact cu capsulele moi care prezintă scurgeri, zona de contact trebuie spălată imediat cu apă și săpun (vezi pct. 4.4).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Heaton k.s.

Na Pankráci 332/14, 140 00 Praga 4, Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13865/2021/01-02-03-04-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2021