

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AVODART® 0.5 mg yumuşak kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir yumuşak kapsül 0.5 mg dutasterid içerir.

Yardımcı maddeler:

Gliserol.....	89.9 mg/kapsül
Propilen glikol.....	<0.28 mg/kapsül
Butilhidroksi toluen	0.035 mg/kapsül

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Yumuşak kapsül.

Kapsüller, kırmızı baskı mürekkebi ile bir yüzüne GX CE2 yazılmış, sarı, opak, oblong yumuşak jelatin kapsüllerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

AVODART prostat büyüklüğünü azaltmak, semptomları hafifletmek, üriner akışı iyileştirmek ve akut üriner retansiyon (AUR) ve iyi huylu prostat hiperplazisi (BPH) ile ilgili cerrahi riskini azaltmak suretiyle, BPH'yi tedavi eder ve ilerlemesini durdurur.

AVODART ayrıca, bir alfa- bloker olan tamsulosin ile kombinasyon şeklinde kullanıldığında, prostat büyüklüğünü azaltmak, semptomları hafifletmek, üriner akışı iyileştirmek ve akut idrar retansiyonu (AUR) riskini ve BPH ilişkili cerrahi ihtiyacını azaltmak suretiyle iyi huylu prostat hiperplazisi BPH'yi tedavi eder ve ilerlemesini durdurur ("Klinik Çalışmalar"a bakınız).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkin erkekler (yaşlılar dahil)

AVODART'ın tavsiye edilen dozu günde bir kez oral yolla alınan bir kapsüldür (0.5 mg).

Erken safhalarda bir iyileşme görülse de, tedaviye tatmin edici bir yanıt alınıp alınmadığını objektif olarak değerlendirebilmek için en az 6 aylık bir tedavi gerekebilir.

BPH tedavisinde, AVODART bir alfa-bloker olan tamsulosin (0.4 mg) ile kombine olarak uygulanabilir.

Uygulama şekli:

AVODART aç veya tok karnına alınabilir (*Bkz bölüm 5.2*).

Kapsül içeriği ile temas edilmesi orofaringeal mukozada iritasyona neden olabileceğinden, kapsüller bütün olarak yutulmalı ve çiğnenmemeli veya açılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliğinin dutasterid farmakokinetiği üzerindeki etkisi incelenmemiştir. Bununla beraber, böbrek yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir (*bkz: bölüm 5.2-Böbrek yetmezliği*).

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliğinin dutasterid farmakokinetiği üzerindeki etkisi incelenmemiştir, bu sebeple hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (*bkz: bölüm 4.4 ve bölüm 5.2*). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, dutasterid kullanımı kontrendikedir (*bkz. bölüm 4.3*).

Pediyatrik popülasyon: Çocuklarda kullanımı kontrendikedir.

Geriatrik popülasyon: Özel bir kullanıma gerek yoktur (*bkz: Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi*).

4.3 Kontrendikasyonlar

AVODART, dutasteride, diğer 5- α redüktaz inhibitörlerine veya preparatın herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

AVODART'ın kadınlar, çocuklar ve adolesanlarda kullanımı kontrendikedir (*bkz: bölüm 4.6*).

AVODART, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Dutasterid deriden absorbe olur, bu yüzden de kadınlar ve çocuklar çatlak kapsüllerle temastan kaçınılmalıdır. Çatlak kapsüllerle temas gerçekleştiğinde, temas eden bölge derhal su ve sabunla yıkanmalıdır (*bkz: 4.6 Gebelik ve laktasyon*).

Karaciğer yetmezliğinin dutasterid farmakokinetiği üzerindeki etkisi incelenmemiştir. Dutasterid geniş ölçüde metabolize olduğundan ve yarı ömrü 3 ile 5 hafta arası olduğundan, karaciğer hastalarına dutasterid verilirken dikkatli olunmalıdır. (*bkz: bölüm 4.2 ve bölüm 5.2*).

Tamsulosin ile kombine tedavi ve kalp yetmezliği

İki adet 4 yıllık çalışmada kalp yetmezlik insidansı (raporlanmış olayların, primer olarak kalp yetmezliği ve konjestif kalp yetmezliği birleşiminden oluşan bir terim) kombinasyon tedavisi almayan kişilere oranla, bir alfa bloker (asıl olarak tamsulosin) ile dutasterid kombinasyonu alan kişilerde daha yüksektir. Bu iki çalışmada, kalp yetmezliği insidansı düşüktür ($\leq 1\%$) ve çalışmalar arasında değişkenlik göstermiştir. Her iki çalışmada tüm kardiyovasküler advers etkilerin insidansında dengesizliğin olmadığı gözlenmiştir. Dutasterid (tek başına veya bir alfa blokerle kombine olarak) ve yetmezlik arasında nedensel bir ilişki saptanmamıştır (*bkz. Klinik çalışmalar*).

AVODART, ihmal edilebilir miktarda gliserol ve propilen glikol ihtiva etmektedir, bu yardımcı maddelere bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

AVODART, bütül hidroksitoluen ihtiva etmektedir. Lokal deri reaksiyonlarına (örneğin kontak dermatite) ya da gözlerde ve mukoz membranlarda iritasyona sebebiyet verebilir.

Prostat Spesifik Antijen (PSA) ve prostat kanseri teşhisi üzerindeki etkileri

AVODART tedavisine başlamadan önce ve sonrasında periyodik olarak, prostat kanseri değerlendirmelerinin yanında dijital rektal muayene yapılmalıdır.

Prostat spesifik antijenin (PSA) serum konsantrasyonu, prostat kanserinin teşhis edilmesi için yapılan taramanın önemli bir unsurudur. AVODART ortalama serum PSA seviyelerinde, tedaviden altı ay sonra yaklaşık % 50'lik bir düşüşe neden olur.

Dutasterid alan hastalarda, dutasterid tedavisinden altı ay sonra yeni bir PSA başlangıç düzeyi saptanmalıdır. Daha sonrasında da düzenli olarak PSA değerlerinin takip edilmesi tavsiye edilir. Dutasterid kullanırken en düşük PSA seviyesine göre kesinleşmiş herhangi bir artış, prostat kanserinin (özellikle yüksek derecedeki kanser) varlığına veya dutasterid tedavisinin uyumsuzluğuna işaret edebilir ve eğer bu değerler, 5 α -redüktaz inhibitörü almayan erkekler için normal olsa dahi dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (bkz: Klinik çalışmalar). Dutasterid kullanan bir hastada PSA değeri yorumlanırken, daha önceki ölçümlerde elde edilen PSA değerleri ile karşılaştırma yapılarak yorumlanmalıdır.

Dutasterid tedavisi, yeni bir başlangıç düzeyi saptandıktan sonra prostat kanserinin teşhisinde yardımcı bir araç olan PSA'nın kullanımını engellemez (bkz: Klinik çalışmalar).

Toplam serum PSA seviyeleri, tedavi kesildikten sonraki 6 ay içinde başlangıç değerlerine geri döner.

Serbest PSA'nın toplam PSA'ya oranı AVODART etkisi altında dahi sabit kalır. Doktorlar AVODART tedavisindeki erkeklerde prostat kanserinin teşhisine yardımcı olması için serbest PSA yüzdesini seçtikleri takdirde, bunun değerinde herhangi bir ayarlama yapmak gerekmez.

Prostat kanseri ve yüksek gradlı tümörler

Daha önce prostat kanseri yönünden negatif biyopsi sonucu alınmış ve başlangıçtaki PSA değerleri 2.5 ng/mL ile 10.0 ng/mL arasında olan 50 ila 75 yaşlarındaki 8000'den fazla erkeği kapsayan 4 yıl süreli bir çalışmada (REDUCE çalışması), 1517 erkeğe prostat kanseri tanısı konulmuştur. Dutasterid grubunda Gleason skoru 8-10 olan prostat kanseri insidansı (n= 29, %0.9), plasebo grubundaki insidansın (n= 19, %0.6) daha yüksek bulunmuştur. Gleason 5-6 ya da Gleason 7-10 prostat kanserlerinin insidansında ise bir artış görülmemiştir. Dutasterid ile yüksek gradlı prostat kanseri arasında nedensel bir ilişki saptanmamıştır. İnsidans için gruplar arasındaki bu sayısal dengesizliğin klinik anlamı bilinmemektedir. Dutasterid kullanan erkekler, PSA testi dahil olmak üzere, düzenli aralıklarla prostat kanseri riski için değerlendirilmelidir (bkz. Klinik Çalışmalar bölümü).

Diğer üriner sistem hastalıklarının değerlendirilmesi

BPH'nin alt üriner sistem semptomları prostat kanseri gibi diğer üriner sistem hastalıklarının belirtileri olabilir. Hastalar AVODART ile tedaviye başlamadan önce ve periyodik olarak tedavi süresince prostat kanseri veya diğer üriner sistem hastalıkları açısından kontrol edilmelidir. Geniş rezidüel üriner hacime sahip ve/veya üriner akışı aşırı derecede azalmış hastalar 5- α redüktaz inhibitör tedavisi için uygun olmayabilirler ve obstrüktif üropatiye karşı takip edilmeleri gerekir.

Kan nakli

Dutasterid ile tedavi gören erkekler, tedavilerinin sona ermesinden en az 6 ay sonrasına kadar kan vermemelelidirler. Bu 6 aylık erteleme süresinin amacı kan nakline bağlı olarak hamile bir kadının dutasteride maruziyetini önlemektir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro ilaç metabolizması çalışmaları dutasteridin insan sitokrom P450 izoenzimi CYP3A4 tarafından metabolize olduğunu göstermektedir. Bu yüzden, CYP3A4 inhibitörlerinin mevcut olduğu durumlarda kan konsantrasyonlarında yükselme görülebilir.

Faz II verileri, CYP3A4 inhibitörleri olan verapamil (%37) ve diltiazem (%44) ile birlikte verildiğinde dutasteridin klerensinde bir düşüş olduğunu göstermektedir. Bunun tersine, bir başka kalsiyum kanalı antagonisti olan amlodipin dutasterid ile beraber verildiğinde, klerenste herhangi bir düşüş görülmemiştir. Güvenlik aralığının genişliği nedeniyle (hastalara altı aya kadar, tavsiye edilen dozun on katına kadar dozlar verilmiştir), CYP3A4 inhibitörlerinin varlığında dutasteridin klerensinde bir azalma ve bunun sonucunda dutasteride daha fazla maruz kalmanın, klinik olarak önemli sonuçlar doğurması olası değildir. Bu nedenle herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Dutasterid *in vitro* olarak, insan sitokrom P450 izoenzimleri CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2D6 tarafından metabolize edilmemektedir.

Dutasterid ne insanlarda *in vitro* olarak sitokrom P450 ilaç metabolize edici enzimlerini inhibe etmekte, ne de sıçanlar ve köpeklerde *in vivo* olarak sitokrom P450 enzimleri CYP1A, CYP2B ve CYP3A'yı uyarmaktadır.

In vitro çalışmalar dutasteridin varfarin, diazepam veya fenitoini plazma proteinlerinden ayırmadığını veya bu model bileşiklerin dutasteridin yerini almadığını göstermektedir. İnsanda klinik ilaç etkileşim çalışmaları tamsulosin, terazosin, varfarin, digoksin ve kolestiramini içerir ve bunlarla klinik açıdan önemli herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir.

Diğer bileşiklerle spesifik etkileşim çalışmaları yapılmamasına rağmen, büyük faz III çalışmalarında dutasterid alan kişilerin yaklaşık %90'ı beraberinde başka ilaçlar da almışlardır. AVODART ile beraber anti-hiperlipidemikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, beta-adrenerjik blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, kortikosteroidler, diüretikler, nonsteroidal anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİD'ler), fosfodiesteraz Tip V inhibitörleri ve kinolon antibiyotikler kullanıldığında, beraber kullanımdan kaynaklanan klinik açıdan önemli herhangi bir advers etkileşim gözlenmemiştir.

İki hafta boyunca AVODART ile kombine halde tamsulosin ve terazosin verilerek bir ilaç etkileşim çalışması yapılmıştır. Sonucunda herhangi bir farmakokinetik veya farmakodinamik etkileşim görülmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi X.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Dutasterid kadınlarda çalışılmamıştır, çünkü klinik öncesi verilere göre, dolaşımdaki dihidrotestosteron seviyesinin baskılanması AVODART'a maruz kalan annenin karnındaki erkek fetüsün dış genital gelişimini inhibe etmektedir (bkz. bölüm 5.3).

Gebelik dönemi:

AVODART'ın kadınlarda kullanımı kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

AVODART'ın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Avodart emziren kadınlar tarafından kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

0.5 mg/gün dutasteridin semen karakteristikleri üzerine etkisi 18-52 yaş arası sağlıklı gönüllülerde (dutasterid: n=27, plasebo: n=23) 52 haftalık tedavi boyunca ve 24 haftalık tedavi sonrası takip döneminde değerlendirilmiştir. Dutasterid grubunda 52 haftada, toplam sperm sayısında, semen hacminde ve sperm motilitesinde başlangıca göre ortalama azalma, plasebo grubunda başlangıca göre oluşan değişimler için ayarlama yapıldığında sırasıyla % 23, % 26 ve % 18 olmuştur. Sperm konsantrasyonu ve sperm morfolojisi etkilenmemiştir. 24 haftalık takip dönemi sonrasında, dutasterid grubunda toplam sperm sayısındaki ortalama yüzde değişiklik başlangıca göre % 23 oranında kalmıştır. Tüm semen parametreleri için ortalama değerler tüm zaman noktalarında normal aralıkta kalarak, klinik olarak önemli değişiklik (% 30) için daha önceden belirlenmiş kriterleri karşılamamış; ancak dutasterid grubunda 2 kişide 24 haftalık takip döneminde kısmi düzelme ile 52 haftada başlangıca göre %90'dan daha fazla azalma olmuştur. Dutasteridin semen karakteristikleri üzerine etkisinin klinik önemi bireysel hasta fertilitesi bakımından bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

AVODART'ın farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine dayanılarak, araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etkisi beklenmez.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışma verileri

BPH için Dutasterid Monoterapisi

AVODART ile yapılan plasebo kontrollü üç faz III çalışmada araştırmacı tarafından ilaçla ilgili olduğu düşünülen şu advers olaylar (insidans \geq % 1), plaseboya kıyasla daha sık olarak bildirilmiştir:

Advers olay	Tedavinin ilk yılındaki insidans		Tedavinin ikinci yılındaki insidans	
	Plasebo N = 2158	Dutasterid N = 2167	Plasebo N = 1736	Dutasterid N = 1744
İmpotans	% 3	% 6	% 1	% 2
Libido değişimi (düşüş)	% 2	% 4	< % 1	< % 1
Ejakülasyon düzensizlikleri	< % 1	% 2	< % 1	< % 1
Meme bozuklukları*	< % 1	% 1	< % 1	% 1

*Meme büyümesi ve/veya meme hassasiyeti de dahil

Daha sonraki 2 yılda yapılan açık-etiketli takip çalışmalarında advers olay profilinde bir değişiklik görülmemiştir.

BPH için Dutasterid ve Tamsulosin Kombinasyon Tedavisi

Günde bir kez uygulanan dutasterid 0.5 mg ve tamsulosin 0.4 mg'ın kombinasyon şeklinde ve monoterapi olarak 4 yıl boyunca uygulamasının karşılaştırıldığı CombAT (AVODART ve Tamsulosin Kombinasyonu) Çalışmasında, araştırmacı tarafından ilaca bağlı olduğu düşünülen şu advers olaylar (kümülatif insidans \geq % 1) bildirilmiştir:

Advers reaksiyon	Tedavi periyodu süresince insidans			
	1. yıl	2. yıl	3. yıl	4.yıl
Kombinasyon ^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)
İmpotens				
Kombinasyon ^a	%6	%2	< %1	< %1
Dutasterid	%5	%2	< %1	< %1
Tamsulosin	%3	%1	< %1	%1
Libido değişimi (azalma)				
Kombinasyon ^a	%5	< %1	< %1	%0
Dutasterid	%4	%1	< %1	%0
Tamsulosin	%2	< %1	< %1	< %1
Ejakulasyon bozuklukları				
Kombinasyon ^a	%9	%1	< %1	< %1
Dutasterid	%1	< %1	< %1	< %1
Tamsulosin	%3	< %1	< %1	< %1
Meme bozuklukları ^b				
Kombinasyon ^a	%2	< %1	< %1	< %1
Dutasterid	%2	%1	< %1	< %1
Tamsulosin	< %1	< %1	< %1	%0
Baş dönmesi				
Kombinasyon ^a	%1	< %1	< %1	< %1
Dutasterid	< %1	< %1	< %1	< %1
Tamsulosin	%1	< %1	< %1	%0

^a kombinasyon : günde 0.5 mg dutasterid ve günde 0.4 mg tamsulosin

^b meme hassasiyeti ve meme büyümesini de kapsar.

Pazarlama sonrası veriler

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları organ sistemi sınıflandırması ve sıklıklara göre verilmiştir. Sıklıklar, çok yaygın (\geq 1/10), yaygın (\geq 1/100 ve $<$ 1/10), yaygın olmayan (\geq 1/1.000 ve $<$ 1/100), seyrek (\geq 1/10.000 ve $<$ 1/1.000) ve izole raporlar dahil çok seyrek ($<$ 1/10.000) şeklinde tanımlanmıştır. Pazarlama sonrası veriler gerçek sıklıktan çok raporlama oranına göre saptanmıştır.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Döküntü, kaşıntı, ürtiker, lokalize ödem ve anjiyoödem dahil alerjik reaksiyonlar

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Seyrek: Alopesi (özellikle vücut tüylerinde dökülme), hipertrikoz

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar ve belirtiler: AVODART ile yapılan gönüllü çalışmalarında, dutasteridin 40 mg/gün'e (terapötik dozun 80 katı) kadar olan dozları önemli güvenilirlik kaygıları olmaksızın 7 gün boyunca uygulanmıştır. Klinik çalışmalarda, günde 5 mg'lık dozlar 6 ay boyunca verildiğinde, 0.5 mg'lık terapötik dozlarda meydana gelen advers etkilere ilave herhangi bir etki meydana gelmemiştir.

Tedavi: AVODART için belirli bir antidot bulunmamaktadır, bu yüzden doz aşımından şüphelenildiği durumlarda uygun şekilde semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Testosteron-5-alfa-redüktaz inhibitörleri.
ATC kodu: G04C B02

Etki mekanizması

Dutasterid 5 α -redüktazın dual inhibitörüdür. Dutasterid, testosteronun dihidrotestosterona (DHT) dönüşmesinden sorumlu olan tip 1 ve tip 2 5 α -redüktaz izoenzimlerini inhibe eder. DHT, glandüler prostat dokusunun hiperplazisinden sorumlu primer androjendir.

Farmakodinamik etkiler

Dutasteridin günlük dozlarının DHT'nin azalması üzerindeki maksimum etkisi doza bağlıdır ve 1-2 hafta içinde gözlenir. 1 hafta ve 2 hafta boyunca alınan günlük 0.5 mg dutasterid dozlarından sonra, ortanca serum DHT konsantrasyonları sırasıyla % 85 ve % 90 düşüş göstermiştir.

Dutasterid 0.5 mg/gün'le tedavi edilen BPH'li hastalarda, serum DHT'deki ortanca düşüş 1 yılda % 94, 2 yılda % 93 olmuş ve serum testosteronundaki artış ortancası 1 ve 2 yılda % 19 olmuştur. Bu durum 5 α -redüktaz inhibisyonun beklenen bir sonucudur ve bilinen herhangi bir advers olaya yol açmamıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Dutasteridin farmakokinetiği, birinci dereceden absorpsiyon prosesi ve bir doyurulabilir (konsantrasyona bağlı) ve bir doyurulamaz (konsantrasyondan bağımsız) olmak üzere iki paralel eliminasyon yolağı olarak tanımlanabilir.

Emilim:

Dutasterid yumuşak jelatin kapsüller içinde çözelti şeklinde oral yoldan uygulanır. Tek bir 0.5 mg'lık dutasterid yumuşak kapsülün oral yoldan uygulanmasının ardından dutasteridin doruk serum konsantrasyonlarına ulaşması için geçen süre 1 ile 3 saat arasındadır.

Mutlak biyoyararlanım 2 saatlik intravenöz infüzyona göre yaklaşık olarak % 60'tır. Yemekle birlikte alınması dutasteridin biyoyararlanımını etkilemez.

Dağılım:

Tek ve tekrarlayan oral dozları takiben bildirilen farmakokinetik veriler, dutasteridin geniş bir dağılım hacmi (300-500 mL) olduğunu göstermiştir. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (> % 99.5).

Günlük doz sonrasında, dutasterid serum konsantrasyonları 1 ay sonra kararlı durum konsantrasyonunun % 65'ine, 3 ay sonra ise yaklaşık % 90'ına ulaşır. 6 ay boyunca günde bir defa 0.5 mg'lık doz sonrası yaklaşık 40 ng/ml'lik kararlı durum serum konsantrasyonlarına (C_{ss}) ulaşılır. Aynı serumdaki gibi, semendeki dutasterid konsantrasyonları da 6 ayda kararlı duruma ulaşır. 52 haftalık tedavi sonrasında semen dutasterid konsantrasyonları 3.4 ng/ml'lik bir ortalama ulaşır (0.4 – 14 ng/ml aralığı). Serum semen dutasterid oranı ortalama %11.5'dir.

Biyotransformasyon:

İn vitro, dutasterid insan sitokrom P450 izoenzimi CYP3A4 tarafından metabolize edilerek iki minör monohidroksilli metabolitine dönüştürülür, ancak CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 veya CYP2D6 tarafından metabolize edilmez.

Doz sonrası kararlı duruma ulaşmayı takiben insan serumunda, değişmemiş dutasterid, 3 majör metabolit (4'-hidroksidutasterid, 1,2-dihidroksidutasterid ve 6-hidroksidutasterid) ve iki minör metabolit (6,4'-dihidroksidutasterid ve 15-hidroksidutasterid) kütle spektrometrik yanıtla değerlendirilerek gösterilmiştir. Dutasteridin beş insan serumu metaboliti sıçan serumunda teşhis edilmiştir; ancak insan ve sıçan metabolitlerinin 6. ve 15. konumlarındaki hidroksil ilavelerinin stereokimyası bilinmemektedir.

Eliminasyon:

Dutasterid geniş ölçüde metabolize edilir. İnsanlarda kararlı duruma kadar oral yoldan verilen 0.5 mg/gün dutasterid sonrası, uygulanan dozun % 1.0-% 15.4'ü (ortalama % 5.4) feçesle dutasterid olarak atılır. Geri kalan, her biri ilaçla ilgili madde olan % 39, % 21, % 7 ve % 7 oranlarında 4 majör metabolit ve 6 minör metabolit (her biri % 5'ten az) şeklinde feçesle atılır.

İnsan idrarında değişmemiş dutasterid sadece eser miktarda (dozun % 0.1'den az) bulunur.

Dutasterid, düşük serum konsantrasyonlarında (3 ng/ml'den az), hem konsantrasyona bağlı hem de konsantrasyondan bağımsız olarak iki eliminasyon yolu ile atılır. 5 mg veya daha az miktardaki tek dozlar, hızlı klerens ve 3 ile 9 gün arasında kısa bir yarı ömür göstermiştir.

3 ng/mL nin üstündeki serum konsantrasyonlarında dutasterid, başlıca lineer, sature olmayan eliminasyonla, 3-5 haftalık yarılanma ömrü ile, yavaş olarak (0.35-0.58 L/s) atılır. Terapötik konsantrasyonlarda, dutasteridin terminal yarılanma ömrü 3-5 haftadır ve 0.5 mg/gün tekrarlanan dozundan sonra daha yavaş bir klerens söz konusudur, total klerens lineer ve konsantrasyona bağımlıdır. Serum konsantrasyonları tedavinin kesilmesinden 4 ile 6 ay sonraya kadar saptanabilir düzeyde (0.1 ng/mL'den daha yüksek) kalır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar: Dutasteridin farmakokinetiği ve farmakodinamiği tek bir 5 mg'lık dutasterid dozu sonrası 24 ve 87 yaş arası 36 sağlıklı erkek üzerinde değerlendirilmiştir. Dutasterid AUC ve C_{max} değerleriyle gösterilen maruz kalma derecesi yaş grupları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan farklı değildir. 50-69 yaş grubunu, erkeklerin çoğunluğunun BPH tehdidi altında olduğu 70'ten büyük yaş grubuyla karşılaştırdığımızda, dutasteridin yarı ömrü istatistiksel açıdan farklı

olmamıştır. DHT'daki düşüğe bakılarak, yaş grupları arasında ilaç etkisinde bir fark gözlenmemiştir. Sonuçlar yaşa bağlı olarak herhangi bir doz ayarlaması gerekmediğini göstermiştir.

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliğinin dutasterid farmakokinetiği üzerindeki etkisi incelenmemiştir. Bununla birlikte, dutasteridin kararlı durumdaki 0.5 mg'lık dozunun % 0.1'inden azı insan idrarında bulunur, bu yüzden de böbrek yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliğinin dutasterid farmakokinetiği üzerindeki etkisi incelenmemiştir (bkz: bölüm 4.4 ve bölüm 4.2).

Klinik çalışmalar:

BPH için dutasterid monoterapisi

AVODART 0.5 mg/gün veya plasebo, prostatı > 30 cc olan 4325 erkek hastanın katıldığı üç primer 2 yıl süreli çok merkezli, plasebo kontrollü, çift kör etkililik çalışmasında değerlendirilmiştir.

BPH'li erkeklerde, AVODART, akut üriner retansiyon (AUR) ve cerrahi müdahale (SI) ihtiyacı riskini azaltarak ve alt üriner sistem semptomları (LUTS) ve maksimum üriner akış hızı (Qmaks) ve prostat hacminin plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede iyileşmesini sağlayarak hastalık ilerlemesini tedavi eder ve önler. LUTS, Qmaks ve prostat hacmindeki bu iyileşmeler 24 ay boyunca görülmüştür ve LUTS ve Qmaks açısından iyileşme, daha sonraki 2 yılda yürütülen açık- etiketli çalışmalarda da devam etmiştir. Ayrıca, daha sonra yürütülen açık etiketli çalışmalarda prostat hacmindeki azalma 2 yıl boyunca devam etmiştir.

BPH için dutasterid ve tamsulosin kombinasyon tedavisi

Dutasterid 0.5 mg/gün, tamsulosin 0.4 mg/gün veya dutasterid 0.5 mg + tamsulosin 0.4 mg kombinasyonu, büyük prostatı (≥ 30 cc) olan 4844 erkek hastanın katıldığı 4 yıllık çok merkezli, çift kör, paralel grup çalışmasında değerlendirilmiştir. 2 yıllık tedavinin primer etkinlik son noktası uluslararası prostat semptom skorunda (IPSS) başlangıca göre iyileşme seviyesidir.

2 yıllık tedavi sonrası, kombinasyon tedavisi, semptom skorlarında, başlangıca göre -6.2 birimlik istatistiksel olarak anlamlı bir ayarlanmış ortalama iyileşme göstermiştir. Herbir tedavi ile semptom skorundaki ayarlanmış ortalama iyileşme, dutasterid için -4.9 birim ve tamsulosin için -4.3 birimdir. Akış hızındaki ayarlanmış ortalama iyileşme, başlangıca göre, kombinasyon için 2.4 ml/sn, dutasterid için 1.9 ml/sn ve tamsulosin için 0.9 ml/sn'dir. BPH Etki İndeksi'ndeki (BEI) ayarlanmış ortalama iyileşme, başlangıca göre, kombinasyon için - 2.1, dutasterid için - 1.7 ve tamsulosin için - 1.5'dir.

2 yıl tedaviden sonra toplam prostat hacmi ve geçiş zonu hacmindeki azalma, tamsulosin monoterapisine kıyasla, kombinasyon tedavisi için istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tedavinin 4. yılında primer etkinlik son noktası ilk akut üriner retansiyon veya BPH ilişkili cerrahidir. 4 yıllık tedaviden sonra tamsulosin monoterapisi ile kıyaslandığında kombinasyon tedavisi, AUR riskini ve BPH ilişkili cerrahi riskini istatistiksel açıdan belirgin derecede düşürür (% 65.8 risk azalması, $p < 0.001$ [%95 CI % 54.7 ila % 74.1]). 4. yıl itibarıyla AUR veya BPH ilişkili cerrahi insidansı kombinasyon tedavisi için %4.2, tamsulosin için %11.9'dur ($p < 0.001$). Dutasterid monoterapisi ile karşılaştırıldığında, kombinasyon tedavisi AUR veya BPH ilişkili cerrahi riskini %19.6 azaltır; tedavi grupları arasındaki fark anlamlı değildir ($p=0.18$ [%95 CI-%

10.9 ila %41.7]). 4. yıl itibarıyla AUR veya BPH ilişkili cerrahi insidansı, kombinasyon tedavisi için % 4.2, dutasterid tedavisi için %5.2'dir.

Klinik progresyon, ağırlaşan semptomlar, (IPSS) ve AUR'nin BPH ile ilgili olaylar, idrar tutamama, UTI ve böbrek yetmezliğinin bileşimi olarak tanımlanmıştır. 4 yılın sonunda kombinasyon tedavisi, tamsulosin ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük oranda klinik progresyon ile bağlantılıdır ($p < 0.001$, %44.1 risk azalması [%95 CI : %33.6 ila %53.0]). Kombinasyon tedavisi, tamsulosin ve dutasterid için klinik progresyon oranları sırasıyla % 12.6, %21.5 ve %17.8'dir.

2. yıldan 4. yıla kadar semptom skorlarındaki istatistiksel anlamlı ayarlanmış ortalama iyileşme (IPSS) sürdürülmüştür. 4. yılda, semptom skorlarında gözlenen ayarlanmış ortalama iyileşme kombinasyon tedavisi için -6.3 birim, dutasterid monoterapisi için -5.3 birim e tamsulosin monoterapisi için -3.8 birimdir.

4 yıllık tedaviden sonra akış hızında (Qmaks.) başlangıca göre ayarlanmış ortalama iyileşme, kombinasyon tedavisi için 2.4 ml/sn, dutasterid monoterapisi için 2.0 ml/sn, tamsulosin monoterapisi için 0.7 ml/sn'dir. Tamsulosin ile kıyaslandığında Qmaks'ta başlangıca göre ayarlanmış ortalama iyileşme, 6. aydan 48. aya kadar her 6 aylık değerlendirmede kombinasyon tedavisi ile istatistiksel açıdan anlamlı derecede büyüktür ($p < 0.001$). Dutasterid ile kıyaslandığında, Qmaks'ta başlangıca göre ayarlanmış ortalama iyileşme kombinasyon tedavisine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık göstermemektedir (48. ayda $p = 0.050$).

4. yılda sağlık sonucu parametreleri BII ve BPH ilişkili Sağlık Durumunda (BHS) iyileşme açısından kombinasyon terapisi, tamsulosin monoterapisi ve dutasterid monoterapisine göre anlamlı derecede üstün bulunmuştur ($p < 0.001$). Başlangıca göre BII'da ayarlanmış ortalama iyileşme, kombinasyon için -2.2 birim, dutasterid için -1.8 birim e tamsulosin için -1.2 birimdir. Başlangıca göre BHS'de ayarlanmış ortalama iyileşme, kombinasyon için -1.5 birim, dutasterid için -1.3 ve tamsulosin için -1.1 birimdir.

4 yıllık tedavinin sonunda toplam prostat hacminde ve geçiş bölgesi hacmindeki azalma, sadece tamsulosin monoterapisi ile kıyaslandığında kombinasyon için istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

Kalp yetmezliği

BPH bulunan erkeklerde tamsulosin ile birlikte uygulanan dutasterid tedavisinin, dutasterid ya da tamsulosin monoterapisi ile karşılaştırıldığı 4 yıl süreli bir çalışmada (CombAT çalışması), kalp yetmezliği bileşik terimi insidansı kombinasyon gruplarında (14/1610, % 0.9) her iki monoterapi grubundan daha yüksektir: dutasterid 4/1623 (% 0.2) ve tamsulosin 10/1611, (% 0.6). İlk kalp yetmezliği vakası için tahmini rölatif risk; dutasterid monoterapisi ile karşılaştırıldığında kombinasyon tedavisi için 3.57 [% 95 CI 1.17, 10.8] ve tamsulosin monoterapisi ile karşılaştırıldığında kombinasyon tedavisi için 1.36 [% 95 CI 0.61, 3.07]'dir. Dutasterid (tek başına veya bir alfa bloker ile kombine olarak) ve kardiyak yetmezlik arasında nedensel bir ilişki olduğu saptanmamıştır (*Bkz: Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

Daha önce prostat kanserine ilişkin biyopsi sonucu negatif bulunan ve başlangıçtaki PSA değeri 2.5 ng/mL ile 10.0 ng/mL arasında olan, 50 ila 75 yaşlarındaki 8231 erkekte plasebo ile dutasterid tedavisinin karşılaştırıldığı 4 yıl süreli bir çalışmada (REDUCE çalışması), kalp yetmezliğinin birleşik son nokta insidansı, dutasterid kullanan hastalarda (30/4105, %0.7), plasebo grubunda yer alan hastalardakine (16/4126, %0.4) göre daha yüksek bulunmuştur; ilk kalp yetmezliği olayına

kadar geçen süreye ilişkin görece risk, 1.91 [%95 GA 1.04, 3.50] olarak hesaplanmıştır. Eşzamanlı alfa bloker kullanımının bir post hoc analizi, kalp yetmezliği birleşik son noktanın görülme insidansının, dutasterid ile bir alfa blokerin birlikte uygulandığı hastalarda (12/1152, %1.0), bu iki ilacın eşzamanlı olarak uygulanmadığı hastalara göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur: alfa bloker verilmeden dutasterid kullanan hastalarda %0.6 (18/2953), plasebo ve bir alfa bloker kullanan hastalarda < %0.1 (1/1399), alfa bloker verilmeden plasebo kullanan hastalarda %0.6 (15/2727). Dutasterid (tek başına ya da bir alfa blokerle kombinasyon şeklinde) kullanımı ile kalp yetmezliği arasında herhangi bir nedensel ilişki belirlenmemiştir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Prostat kanseri ve yüksek gradlı tümörler

Daha önce prostat kanseri yönünden negatif biyopsi sonucu alınmış ve başlangıçtaki PSA değerleri 2.5 ng/mL ile 10.0 ng/mL arasında olan, 50 ila 75 yaş aralığında 8231 erkek üzerinde plasebo ve dutasterid'in 4 yıllık bir karşılaştırma çalışmasında (REDUCE çalışması), 6,706 deneğe ait, Gleason skorlarının belirlenmesine yönelik analize uygun prostat iğne biyopsisi verileri bulunmaktadır. Çalışmada prostat kanseri tanısı konmuş 1517 kişi yer almıştır. Her iki tedavi grubunda biyopsi ile tespit edilebilir prostat kanserlerinin büyük bir bölümü, düşük gradlı olarak sınıflandırılmıştır (Gleason 5 - 6). Gleason 7 - 10 kanserlerin insidansında bir fark görülmemiştir (p=0.81).

Plasebo grubu (n=19, %0.6) ile karşılaştırıldığında dutasterid grubunda (n=29, %0.9) Gleason 8-10 prostat kanseri insidansı daha yüksektir (p=0.15). 1 ile 2. yıllarda, Gleason 8 - 10 kanserli deneklerin sayısı, dutasterid grubu (n=17, %0.5) ve plasebo grubu (n=18, %0.5) ile benzerdir. 3 ve 4. yıllarda, plasebo grubu (n=1, <%0.1) ile karşılaştırıldığında dutasterid grubunda (n=12, %0.5) daha fazla Gleason 8 - 10 kanseri tanısı konulmuştur (p=0.0035). Prostat kanseri riski taşıyan erkeklerde 4. yıldan sonra dutasterid'in etkisi ile ilgili veri bulunmamaktadır. Plasebo grubunda Gleason 8 - 10 kanseri tanısı konan deneklerin yüzdesi, 3 ve 4. yıllarda, 1 ve 2. yıllarda olduğundan daha düşük olmakla beraber (sırasıyla, %0.5 oranına karşı <%0.1); dutasterid grubunda Gleason 8 - 10 kanseri tanısı konan deneklerin yüzdesi, çalışma periyodu boyunca (1 ve 2. yıllar ve 3 ve 4. yıllar) tutarlı olmuştur. Protokolde biyopsi gerekliliği bulunmayan ve tüm prostat kanseri tanılarının bir nedene bağlı biyopsiden sonra konduğu 4 yıllık bir BPH çalışmasında (CombAT), Gleason 8-10 kanseri oranları, dutasterid için (n=8, %0.5), tamsulosin için (n=11, % 0.7) ve kombinasyon tedavisi için (n=5, %0.3) olmuştur (bkz. Uyarılar ve Önlemler).

Prostat kanserinin belirlenmesi ve spesifik prostat antijen (PSA) üzerine etkiler

Daha önce prostat kanserine ilişkin biyopsi sonucu negatif bulunan ve başlangıçtaki PSA değeri 2.5 ng/mL ile 10.0 ng/mL arasında olan, 50 ila 75 yaşlarındaki 8231 erkekte plasebo ile dutasterid tedavisinin karşılaştırıldığı 4 yıl süreli bir çalışmada (REDUCE çalışması), dutasterid tedavisi, hastalar arasında büyük bir değişkenlik (standart sapmanın %30'u) göstermekle birlikte tedavinin 6 ayından sonra ortalama serum PSA'da yaklaşık olarak %50 oranında bir düşüşe neden olur. Çalışma boyunca biyopsiyle saptanabilir prostat kanseri gelişen veya gelişmeyen erkeklerde 6 ayda gözlenen PSA supresyonu benzerdir (Bkz: Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Meme kanseri insidansı

BPH monoterapi klinik çalışmalarında, 3374 hasta dutasteride maruz kalmıştır, dutasterid ile tedavi edilen hastalardan birinde tedaviden 10 hafta sonra, diğerinde 11 ay sonra olmak üzere 2 tane meme kanseri vakası, plasebo verilen hastalarda 1 vaka rapor ve edilmiştir. Daha sonra gerçekleştirilen BPH çalışmalarında ve prostat kanserine ilişkin daha önceki biyopsi sonucu negatif, başlangıçtaki PSA değeri ise 2.5 ng/mL ile 10.0 ng/mL arasında olan, 50 ila 75 yaşlarındaki 8231 erkekte elde edilen 17,489 hasta-yıllık dutasterid kullanımı ve 5027 hasta-yıllık

dutasterid ile tamsulosin kombinasyonu kullanımına ait veriler, tedavi gruplarının hiçbirinde vaka artışı olmadığını oraya koymuştur. Dutasteridin uzun süreli kullanımı ve erkek meme kanseri arasındaki ilişki bilinmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Karsinogenez, mutagenez

Çok sayıda mutajenisite testinde dutasterid genotoksik bulunmamıştır.

Sıçanlarda yapılan karsinojenite çalışmasında, klinik olarak maruz kalınan miktarın 158 katı yüksek dozda, testisteki iyi huylu interstisyel hücre tümörleri görülme oranlarında bir artış olmuştur. Bununla birlikte, sıçanlardaki interstisyel hücre hiperplazisi ve adenoma oluşumunda rol oynadığı düşünülen endokrin mekanizmalar insanlarla ilgili değildir. Fareler üzerinde yapılan karsinojenite çalışmasında tümör profili üzerinde klinik açıdan ilgili etkiler bulunmamıştır.

Üreme toksikolojisi

Üreme toksisite bulguları 5 alfa-redüktaz inhibisyonunun farmakolojik aktivitesi ile uyumludur. Bunlar arasında, erkek sıçan ve köpeklerde, yardımcı üreme organları üzerindeki etkiler ve erkek sıçanlarda ise dölleme yeteneğinde reversibl bir azalma yer almaktadır. Sperm gelişimi, konsantrasyonu veya motilitesi üzerinde herhangi bir etki bulunmadığından, bunun klinik açıdan ilgili olmadığına karar verilmiştir. Oral yoldan dutasterid verilen dişi sıçan ve tavşanların erkek fetüslerinde dış üreme organlarında dişileşme (feminizasyon) kaydedilmiştir. Bununla birlikte, gebe Rhesus maymunlarına embriyofetal gelişim sırasında 2010 ng/hayvan/gün dozuna kadar intravenöz yoldan verilen dutasterid advers maternal veya fetal toksisiteye neden olmamıştır. Bu doz, dutasterid verilmiş bir erkekten gelen 5 ml semene maruz kalmanın bir sonucu olarak (absorpsiyon %100 kabul edilmiştir), 50 kg'lık bir kadındaki maksimum potansiyel günlük dozun en az 186 katını (ng/kg bazında) temsil etmektedir.

Hayvan toksikolojisi ve/veya farmakolojisi

Klinik dozdan büyük ölçüde daha yüksek miktarlarda maruz kalma durumlarında, sıçanlarda (425 kat) ve köpeklerde (315 kat) merkezi sinir sistemi (MSS) ile ilgili spesifik olmayan etkiler görülmüştür.

6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kaprilik/kaprik asit monodigliseritleri

Bütül hidroksitoluen

Jelatin

Gliserol

Titanyum dioksit (E171)

Sarı demir oksit (E172)

Kırmızı baskı mürekkebi boya maddesi olarak kırmızı demir oksit (E172), polivinil asetat fitalat, polietilen glikol ve propilen glikol içerir.

Kapsül lubrikantları olarak orta zincirli trigliseritler ve lesitin bulunur.

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

30 °C'yi aşmayan sıcaklıklarda, oda sıcaklığında ve kuru bir yerde muhafaza edilmelidir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kapsüller PVDC kaplı PVC ve alüminyum folyodan oluşan blisterler içinde ambalajlanmıştır. Blisterler karton kutular içindedir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

Dutasterid deriden absorbe olur, bu yüzden kadınlar ve çocuklar çatlak kapsüllerle temastan kaçınılmalıdır. Çatlak kapsüllerle temas gerçekleştiğinde, temas eden bölge derhal su ve sabunla yıkanmalıdır (*Bkz: bölüm 4.4. ve bölüm 4.6.*).

7.RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline ilaçları San. ve Tic.A.Ş.

Büyükdere cd.No.173, 1.Levent Plaza, B Blok 34394 1.Levent/İstanbul

212 – 339 44 00

212 – 339 45 00

8.RUHSAT NUMARASI(LARI)

114/36

9.İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.08.2003

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ün YENİLENME TARİHİ