KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ADUTAX 0,5 mg yumuşak kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde(ler): Her bir yumuşak kapsül 0,5 mg dutasterid içerir.

Yardımcı madde(ler):

Gün batımı (sunset) sarısı FD&C (E110)

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Yumuşak kapsül.

Berrak, renksiz çözelti içeren sarı sarımsı renkli, opak oval yumuşak kapsüllerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

ADUTAX ayrıca, bir alfa-bloker olan tamsulosin ile kombinasyon şeklinde kullanıldığında, prostat büyüklüğünü azaltmak, semptomları hafifletmek, üriner akışı iyileştirmek ve akut idrar retansiyonu (AÜR) riskini ve BPH ilişkili cerrahi ihtiyacını azaltmak suretiyle 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)

ADUTAX'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, ADUTAX bir alfa-bloker olan tamsulosin (0,4 mg) ile kombine olarak uygulanabilir.

Uygulama şekli:

ADUTAX 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. Böbrek yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

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 kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon: Çocuklarda kullanımı kontrendikedir.

Geriyatrik popülasyon: Özel bir kullanıma gerek yoktur (bkz.Bölüm 4.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

ADUTAX, dutasteride, diğer 5-α redüktaz inhibitörlerine veya ilacın içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir.

ADUTAX'ın kadınlar, çocuklar ve adölesanlarda kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.6).

ADUTAX, gebelik doneminde kontrendikedir.

ADUTAX, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

ADUTAX, soya yağı içerebilen soya lesitini içerir. Yer fıstığı veya soyaya karşı alerjisi olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sızan kapsüller

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

Karaciğer yetmezliği

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).

Prostat kanseri ve yüksek dereceli tümörler

4 yıl süreli, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan REDUCE çalışmasında günde bir kez dutasterid 0,5 mg'ın etkisi, prostat kanseri açısından yüksek riske sahip hastalarda (PSA düzeyleri 2,5-10 ng/mL olan ve çalışmaya kayıt edilmeleri öncesindeki 6 ayda negatif prostat biyopsisi olan 50-75 yaş erkekleri içeren) plasebo ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, plasebo ile karşılaştırıldığında (n=19, %0,6) dutasterid ile tedavi edilen (n=29, %0,9) erkeklerde daha yüksek bir Gleason 8 – 10 prostat kanseri insidansı ortaya koymuştur. Dutasterid ile Gleason 8 - 10 prostat kanserleri arasındaki ilişki net değildir. 5-alfa redüktaz inhibitörleri yüksek Gleason skorlu prostat kanser gelişim riskini arttırabilir. Bu nedenle, ADUTAX alan hastalar prostat kanseri açısından düzenli olarak değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

Prostat spesifik antijen (PSA)

Serum prostat spesifik antijen (PSA) konsantrasyonu, prostat kanserinin tespitinde önemli bir unsurdur. ADUTAX, 6 aylık tedavi sonrasında ortalama serum PSA düzeylerinde yaklaşık %50'lik bir azalmaya neden olur.

ADUTAX alan hastalarda, ADUTAX ile 6 aylık tedaviden sonra yeni bir PSA başlangıç değeri ölçülmelidir. Sonrasında PSA değerlerinin düzenli takibi önerilir. ADUTAX tedavisindeyken en düşük PSA düzeyinde doğrulanmış herhangi bir artış, prostat kanserine ya da hastanın ADUTAX tedavisine uyumsuzluğuna işaret edebilir ve bir 5-alfa redüktaz inhibitörü almayan hastaların normal aralığı dahilinde seyrediyor olsa dahi bu değerlerin dikkatle değerlendirilmesi gerekir (bkz. Bölüm 5.1). Dutasterid almakta olan bir hastada PSA değeri yorumlanırken, karşılaştırma yapabilmek için önceki PSA değerleri araştırılmalıdır.

ADUTAX ile tedavi, yeni bir başlangıç değeri belirlendikten sonra prostat kanseri tanısına yardımcı bir araç olarak PSA kullanımını etkilemez.

Tedavi kesildikten sonraki 6 ay içerisinde toplam serum PSA düzeyleri başlangıç değerlerine döner. Serbest-toplam PSA oranı, ADUTAX etkisi altında dahi sabit kalır. Klinisyenlerin ADUTAX tedavisi görmekte olan erkeklerde prostat kanserinin tespitinde yardımcı olarak serbest PSA yüzdesini kullanmayı tercih etmeleri halinde bu değerde herhangi bir düzeltmenin gerekli olmadığı görülmektedir.

ADUTAX tedavisine başlanmadan önce ve sonrasında periyodik olarak dijital rektal muayene ve ayrıca prostat kanserinin ya da BPH ile aynı semptomlara neden olan diğer hastalıkların değerlendirmeleri yapılmalıdır.

Kardiyovasküler advers olaylar

İki adet 4 yıllık klinik çalışmada kalp yetmezliği (temelde kalp yetmezliği ve konjestif kalp yetmezliği olaylarından oluşan, bildirilen olaylara ait birleşik terim) insidansı, dutasterid ile bir alfa1-adrenoseptör antagonisti, özellikle de tamsulosin kombinasyonu alan hastalarda, kombinasyon almayan hastalar ile karşılaştırıldığında, marjinal daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte bu çalışmalarda kalp yetmezliğinin insidansı, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında tüm aktif tedavi gören gruplarda daha düşük olmuştur ve dutasterid ya da alfa1-adrenoseptör antagonistleri hakkında mevcut diğer veriler daha yüksek kardiyovasküler risk sonucunu desteklememektedir (bkz. Bölüm 5.1).

Meme neoplazisi

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası dönemde dutasterid kullanan erkeklerde erkek meme kanserine ilişkin seyrek bildirimler alınmıştır. Ancak epidemiyolojik çalışmalar 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin kullanımı ile erkek meme kanseri gelişimi riskinde herhangi bir artış göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.1). Hekimler hastalarını, meme dokularında yumrular ve meme başı akıntısı gibi herhangi bir değişiklik olması durumunda hızla bilgi vermeleri konusunda bilgilendirmelidirler.

Diğer üriner sistem hastalıklarının değerlendirilmesi

BPH'nin alt üriner sistem semptomları prostat kanseri gibi diğer üriner sistem hastalıklarının belirtileri olabilir. Hastalar ADUTAX 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-alfa 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 bağışında bulunmamalıdırlar. Bu 6 aylık erteleme süresinin amacı kan nakline bağlı olarak hamile bir kadının dutasteride maruziyetini önlemektir.

Gün batımı (sunset) sarısı FD&C (E110)

Her bir yumuşak kapsül gün batımı (sunset) sarısı FD&C (E110) içermekte olup, alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Dutasterid ile tedavi sırasında serum PSA düzeylerinde düşüş hakkında bilgi ve prostat kanseri teşhisi ile ilgili bilgi için Bölüm 4.4' bakınız.

Diğer ilaçların dutasteridin farmakokinetiği üzerindeki etkileri

CYP3A4 ve/veya P-glikoprotein inhibitörleri ile birlikte kullanım:

Dutasterid temelde metabolizma aracılığıyla elimine olur. *İn vitro* çalışmalar bu metabolizmanın CYP3A4 ve CYP3A5 tarafından katalize edildiğini düşündürmektedir. Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile resmi etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Diğer yandan, bir popülasyon farmakokinetiği çalışmasında dutasterid serum konsantrasyonları, verapamil veya diltiazem (CYP3A4'ün orta dereceli inhibitörleri ve P-glikoprotein inhibitörleri) ile eşzamanlı tedavi gören az sayıda hastada, diğer hastalara kıyasla sırasıyla ortalama 1,6 ila 1,8 kat daha yüksek bulunmuştur.

Dutasteridin CYP3A4 enziminin kuvvetli inhibitörleri (örn. oral uygulanan ritonavir, indinavir, nefazodon, itrakonazol, ketokonazol) ile uzun süreli kombinasyonu, dutasteridin serum konsantrasyonlarını artırabilir. Daha yüksek dutasterid maruziyetinde daha fazla 5-alfa redüktaz inhibisyonu olası değildir. Ancak yan etkiler görülürse, dutasteridin doz uygulama sıklığında bir azaltma göz önünde bulundurulabilir. Enzim inhibisyonu durumunda uzun yarılanma ömrünün daha da uzayabileceği ve yeni bir kararlı duruma ulaşılması için 6 aydan uzun bir süre gerekebileceği unutulmamalıdır.

Dutasteridin 5 mg'lık tek bir dozundan bir saat sonra 12 g kolestiraminin uygulanması, dutasteridin farmakokinetiğini etkilememiştir.

Dutasteridin diğer ilaçların farmakokinetiği üzerindeki etkisi

Dutasterid, varfarin ya da digoksinin farmakokinetiği üzerinde etki göstermemiştir. Bu durum, dutasteridin CYP2C9'u ya da taşıyıcı P-glikoproteini inhibe etmediğini/indüklemediğini göstermektedir. İn vitro etkileşim çalışmaları dutasteridin CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 veya CYP3A4 enzimini inhibe etmediğini göstermektedir.

Sağlıklı erkeklerde 2 hafta süreli küçük bir çalışmada (N=24) dutasterid (0,5 mg/gün), tamsulosin ya da terazosinin farmakokinetiği üzerinde etki göstermemiştir. Bu çalışmada

ayrıca farmakokinetik etkileşime dair bir işaret de söz konusu olmamıştır.

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)

Tüm 5-alfa redüktaz inhibitörleri ile olduğu gibi, eğer hastanın partneri hamile ise ya da hamile olma olasılığı varsa, hastanın kondom kullanarak, menisine partnerinin maruz kalmasını önlemesi önerilir.

Gebelik dönemi:

ADUTAX'ın kadınlarda kullanımı kontrendikedir.

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Dutasterid'in sağlıklı erkeklerde sperm sayısı, semen hacmi ve sperm hareketliliği gibi semen özelliklerini etkilediği bildirilmiştir. Bu nedenle erkekte üreme yeteneğini azaltma ihtimali göz ardı edilemez.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları organ sistemi sınıflandırması ve sıklıklara göre verilmiştir. Sıklıklar, çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ve <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ve <1/100), seyrek (≥1/10.000 ve <1/1.000) ve izole raporlar dahil çok seyrek (<1/10.000) şeklinde tanımlanmıştır.

Klinik çalışma verileri

BPH için Dutasterid Monoterapisi

2 yıllık Faz III plasebo kontrollü çalışmada dutasterid almış olan 2167 hastanın yaklaşık %19'unda, tedavinin ilk yılı sırasında advers reaksiyonlar gelişmiştir. Olayların çoğu hafiften ortaya değişen düzeyde olmuş ve üreme sisteminde meydana gelmiştir. Daha sonraki 2 yıllık açık-etiketli uzatma çalışmalarında advers olay profilinde değişiklik görülmemiştir.

Aşağıdaki tablo, kontrollü klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimden elde edilen advers reaksiyonları göstermektedir. Klinik çalışmalarda listelenen advers olaylar, araştırmacılar tarafından belirlenen, tedavinin ilk yılı sırasında plasebo ile karşılaştırıldığında dutasterid ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek bir insidansla bildirilen ilaçla ilişkili olaylardır (%1'e eşit ya da daha fazla indidans ile birlikte). Pazarlama sonrası deneyimden elde edilen advers olaylar, spontan pazarlama sonrası bildirimlerden belirlenmiştir ve bu nedenle gerçek insidans bilinmemektedir:

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları organ sistemi sınıflandırması ve sıklıklara göre verilmiştir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır:

Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥ 1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Organ sistemi	**Advers reaksiyon**	**Klinik çalışma verilerindeki insidans**	
		Tedavinin 1. yılı sırasındaki insidans (n=2167)	**Tedavinin 2. yılı sırasındaki insidans (n=1744)**
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	İmpotans *	%6,0	%1,7
	Libido değişimi (azalma) *	%3,7	%0,6
	Ejakülasyon hastalıkları *+	%1,8	%0,5
	Meme hastalıkları**	%1,3	%1,3

Bağışıklık sistemi hastalıkları	Döküntü, kaşıntı, ürtiker, lokal ödem ve anjiyoödemi içeren alerjik reaksiyonlar	**Pazarlama sonrası verilerden hesaplanan insidans**
		Bilinmiyor
Psikiyatrik hastalıklar	Depresyon	Bilinmiyor
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Alopesi (özellikle vücut kıllarında kayıp), hipertrikozis	Seyrek
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Testiste ağrı ve şişme	Bilinmiyor

[*] Bu cinsel advers olaylar dutasterid tedavisiyle ilişkilidir (monoterapi ve tamsulosin ile kombinasyon tedavisi dahil). Bu advers olaylar tedavi sonlandırıldıktan sonra da devam edebilir. Dutasteridin bu devamlılıkta oynadığı rol bilinmemektedir.

[**] Meme büyümesi ve/veya meme hassasiyeti de dahil.

[+]Azalmış semen hacmini içerir.

<u>BPH için Dutasterid ve Tamsulosin Kombinasyon Tedavisi</u>

Tek başına günde bir kez dutasterid 0,5 mg (n=1623), tamsulosin 0,4 mg'ı (n=1611) ve kombinasyonu (n=1610) karşılaştıran 4 yıllık CombAT Çalışmasının verileri, tedavinin birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü yılı sırasında araştırmacı kararına göre herhangi bir ilaçla ilişkili advers olay insidansının sırasıyla, dutasterid/tamsulosin kombinasyonu için %22, %6, %4 ve %2 olduğunu, dutasterid monoterapisi için %15, %6, %3 ve %2 olduğunu ve tamsulosin monoterapisi için %13, %5, %2 ve %2 olduğunu göstermiştir. Tedavinin birinci yılında, kombinasyon tedavisi grubunda daha yüksek olan advers olay insidansı, bu grupta gözlemlenen özellikle ejakülasyon hastalıkları olmak üzere daha yüksek olan üreme hastalıklarına bağlı olmuştur.

CombAT çalışmasında tedavinin birinci yılı sırasında, araştırmacının kararına göre %1'e eşit ya da daha fazla bir insidans ile aşağıdaki ilaç ile ilişkili advers olaylar bildirilmiştir; bu olayların dört yıllık tedavi sırasındaki insidansı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

Sistem Organ Sınıfı	Advers Reaksiyon	Tedavi periyodu sırasındaki insidans			
		Yıl 1	Yıl 2	Yıl 3	Yıl 4
	Kombinasyon [a] 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)
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi Kombinasyon [a] Dutasterid Tamsulosin	 %1,4 %0,7 %1,3	 %0,1 %0,1 %0,4	 <%0,1 <%0,1 <%0,1	 %0,2 <%0,1 %0
Kardiyak hastalıklar	Kalp yetmezliği (karma terim [b]) Kombinasyon [a] Dutasterid Tamsulosin	 %0,2 <%0,1 %0,1	 %0,4 %0,1 <%0,1	 %0,2 <%0,1 %0,4	 %0,2 %0 %0,2
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	İmpotens [c] Kombinasyon [a] Dutasterid Tamsulosin	 %6,3 %5,1 %3,3	 %1,8 %1,6 %1	 %0,9 %0,6 %0,6	 %0,4 %0,3 %1,1
	Libido değişimi (azalma) [c+] Kombinasyon[a] Dutasterid Tamsulosin	 %5,3 %3,8 %2,5	 %0,8 %1 %0,7	 %0,2 %0,2 %0,2	 %0 %0 <%0,1
	Ejakülasyon hastalıkları [c] Kombinasyon [a] Dutasterid Tamsulosin	 %9 %1,5 %2,7	 %1 %0,5 %0,5	 %0,5 %0,2 %0,2	 <%0,1 %0,3 %0,3
	Meme hastalıkları [d] Kombinasyon [a] Dutasterid Tamsulosin	 %2,1 %1,7 %0,8	 %0,8 %1,2 %0,4	 %0,9 %0,5 %0,2	 %0,6 %0,7 %0

[a] Kombinasyon: günde bir kez dutasterid 0,5 mg artı günde bir kez tamsulosin 0,4 mg.

[b] Kalp yetmezliği birleşik terimi, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak yetmezlik, sol ventrikül yetmezliği, akut kalp yetmezliği, kardiyojenik şok, akut sol ventrikül yetmezliği, sağ ventrikül yetmezliği, akut sağ ventrikül yetmezliği, ventrikül yetmezliği, kardiyopulmoner yetmezlik, konjestif kardiyomiyopatiyi içermektedir.

[c] Bu cinsel advers olaylar dutasterid tedavisi ile ilişkilidir (monoterapi ve tamsulosin ile kombinasyon dahil). Bu advers olaylar tedavi bırakıldıktan sonra devam edebilir. Dutasteridin bu kalıcılıktaki rolü bilinmemektedir.

[d] Meme hassasiyeti ve meme büyümesini içerir.

+ Azalmış semen hacmini içerir.

Pazarlama sonrası veriler

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları organ sistemi sınıflandırması ve sıklıklara göre verilmiştir. Sıklıklar, çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ve <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ve <1/100), seyrek (≥1/10.000 ve <1/1.000) ve izole raporlar dahil çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) 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.

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Depresif duygudurum.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Alopesi (özellikle vücut tüylerinde dökülme), hipertrikoz.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok seyrek: Testislerde ağrı ve şişlik.

Diğer veriler

REDUCE çalışmasında, plasebo verilen erkeklerle karşılaştırıldığında, dutasterid ile tedavi edilen erkeklerde Gleason 8–10 prostat kanserleri daha sık görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1). Bu sonuca dutasterid'in prostat hacmini küçültücü etkisinin mi yoksa çalışma ile ilgili faktörlerin mi neden olduğu belirlenmemiştir.

Takip eden advers etki klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası kullanımda bildirilmiştir: Erkek meme kanseri (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar ve belirtiler: Dutasterid 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: ADUTAX 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: Testesteron 5 alfa redüktaz inhibitörleri.

ATC kodu: G04CB02

Etki mekanizması

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

Farmakodinamik etkiler

BPH için Dutasterid Monoterapisi

DHT/Testosteron üzerindeki etkiler:

ADUTAX'ın günlük dozlarının DHT'nin azalması üzerindeki etkisi doza bağlıdır ve 1-2 hafta içinde gözlenir (sırasıyla % 85 ve % 90).

Dutasterid 0,5 mg/gün ile tedavi edilen BPH'li hastalarda, serum DHT'deki medyan düşüş 1 yılda %94, 2 yılda %93 olmuş ve serum testosteronundaki medyan artış hem 1 hem de 2 yılda %19 olmuştur.

Prostat Hacmi Üzerindeki Etkisi:

Tedavi başladıktan sonraki bir ay kadar kısa bir süre içerisinde prostat hacminde anlamlı küçülmeler tespit edilmiştir ve küçülmeler 24. aya kadar devam etmiştir ($p<0,001$). Plasebo grubunda %0,5'lik ortalama küçülme (başlangıçta 54mL'den 53,7 mL'ye) ile karşılaştırıldığında, Dutasterid, 12. ayda toplam prostat hacminde %23.6'lık bir ortalama küçülmeye yol açmıştır (54,9 ml'den 42,1 mL'ye). Anlamlı ($p<0,001$) azalmalar ayrıca henüz bir ayda başlayıp 24. aya devam edecek şekilde prostat geçiş bölgesi hacminde de görülmüş olup 12. ayda Dutasterid grubunda prostat geçiş bölgesi hacminde %17,8 ortalama azalma (başlangıçta 26,8 mL'den 21,4 mL'ye) olurken, plasebo grubunda %7,9 ortalama artış

olmuştur (26,8 mL'den 27,5 mL'ye). Çift kör tedavinin ilk 2 yılında prostat hacminde görülen azalma, açık etiketli çalışmaların ek 2 yıllık sürelerinde de sürdürülmüştür. Prostat boyutunda azalma semptomlarda iyileşmeye ve AÜR ve BPH ilişkili ameliyat riskinde azalmaya yol açmaktadır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Dutasterid 0,5 mg/gün veya plasebo ≥ 30 mL prostat ve 1,5 - 10 ng/mL aralığında PSA değeri bulunan orta ila şiddetli BPH semptomları görülen 4325 erkek gönüllüde 2 yıllık çok merkezli, uluslararası, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar daha sonra çalışmada kalıp aynı 0,5 mg dozunu alan tüm hastalarda açık etiketli bir uzama fazı ile 4 yıla devam etmiştir. Başlangıçta plaseboya randomize edilen hastaların %37'si ve dutasteride randomize edilen hastaların %40'ı 4 yılda çalışmada kalmıştır. Açık etiketli uzatma fazlarındaki 2340 gönüllünün çoğunluğu (%71) 2 yıllık ek açık etiketli tedaviyi tamamlamıştır. En önemli klinik etkililik parametreleri Amerika Üroloji Derneği Semptom Endeksi (AUA-SI), maksimum idrar akışı (Qmaks), akut üriner retansiyon ve BPH-ile ilişkili cerrahi insidansı olmuştur. AUA-SI, BPH ile ilişkili semptomlara ilişkin maksimum 35 skoruna sahip yedi maddeli bir ankettir. Başlangıçta ortalama skor yaklaşık 17'dir. Altı ay sonra bir ve iki yıllık tedavide plasebo grubundaki ortalama düzelme sırasıyla 2,5, 2,5 ve 2,3 puan olurken Dutasterid grubunda sırasıyla 3,2, 3,8 ve 4,5 puandır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır. AUA-SI'da çift kör tedavinin ilk iki yılında görülen düzelme, iki yıllık ek açık uzatma fazlarında devam etmiştir.

Qmaks (maksimum idrar akışı)

Ortalama başlangıç Qmaks değeri çalışmalarda yaklaşık 10 mL/sn olmuştur (normal Qmaks ≥ 15 mL/sn). Bir ve iki yıllık tedaviden sonra plasebo grubundaki akış sırasıyla 0,8 ve 0,9 mL/sn düzelirken Dutasterid grubunda sırasıyla 1,7 ve 2 mL/sn düzelmiştir. Gruplar arasındaki farkın 1 ila 24. aylar arasında istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlenmiştir. Maksimum idrar akış hızında çift kör tedavinin ilk iki yılında görülen düzelme, iki yıllık açık etiketli devam çalışmalarında devam etmiştir.

Akut Üriner Retansiyon ve Cerrahi Girişim

İki yıllık tedaviden sonra AÜR insidansı plasebo grubunda %4,2 ve Dutasterid grubunda %1,8 bulunmuştur (%57 risk düşüşü). Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı olup 42 hastada (%95 GA 30-73) bir AÜR vakasının önlenmesi için iki yıl tedavi uygulanması gerektiği anlamına gelmektedir. BPH ile ilişkili cerrahi insidansı 2 yıllık tedaviden sonra plasebo

grubunda %4,1 ve Dutasterid grubunda %2,2 olmuştur (%48 risk düşüşü). Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı olup 51 hastada (%95 GA 33-109) bir cerrahi girişimin önlenmesi için iki yıl tedavi uygulanması gerektiği anlamına gelmektedir.

Saç dağılımı

Dutasteridin saç dağılımı üzerindeki etkisi resmi olarak faz III programında çalışılmamıştır, ancak 5 alfa-redüktaz inhibitörleri saç kaybını önleyebilir ve erkek türü saç kaybı (erkek androgenetik alopesi) olan gönüllülerde saç büyümesini indükleyebilmektedir.

Tiroit fonksiyonu

Tiroit fonksiyonu sağlıklı erkeklerde bir yıllık bir çalışmada değerlendirilmiştir. Serbest tiroksin seviyeleri, dutasterid tedavisinde stabil kalmıştır ancak TSH seviyeleri, bir yıllık tedavinin sonunda, plaseboya göre hafif artmıştır (0,4 MCIU/mL). Diğer yandan, TSH seviyeleri değişken olduğundan, orta TSH aralıkları (1,4 – 1,9 MCIU/mL) normal sınırlar (0,5 - 5/6 MCIU/mL) dahilinde kalmıştır, serbest tiroksin seviyeleri normal aralık içerisinde stabil seyretmiştir ve hem plasebo hem de dutasterid tedavisi için benzer olmuştur; TSH'deki değişiklikler klinik açıdan önemli kabul edilmemiştir. Tüm klinik çalışmalarda, dutasteridin tiroit fonksiyonunu olumsuz etkilediğine dair bir kanıt görülmemiştir.

Meme neoplazisi

3374 hasta yılı dutasterid maruziyeti sağlayan 2 yıllık klinik çalışmalarda ve 2 yıllık açık uzatma çalışmasına kayıt sırasında, dutasterid uygulanan hastalarda iki ve plasebo uygulanan hastalarda 1 meme kanseri vakası bildirilmiştir. 17489 hasta yılı dutasterid maruziyeti ve 5027 hasta yılı dutasterid ve tamsulosin kombinasyonu maruziyeti sağlayan 4 yıllık CombAT ve REDUCE klinik çalışmalarında, hiçbir tedavi grubunda meme kanseri bildirilmemiştir.

Biri bir ABD (n=339 meme kanseri vakası ve n=6,780 kontrol) ve diğeri bir Birleşik Krallık (n=398 meme kanseri vakası ve n=3930 kontrol) sağlık veri tabanında gerçekleştirilen iki vaka kontrollü epidemiyolojik çalışma, 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin kullanımı ile erkek meme kanseri geliştirme riskinde bir artış göstermemiştir (bkz. Bölüm 4.4). İlk çalışmanın sonuçlarından erkek meme kanseri ile pozitif bir ilişki tanımlanmamıştır (meme kanseri tanısından önce <1 yıl kullanım karşısında ≥ 1 yıl kullanım için bağıl risk: 0,70: %95 GA 0,34, 1,45). İkinci çalışmada 5-alfa redüktaz inhibitörler kullanımı ile ilişkili meme kanseri için tahmini olasılık oranı, kullanılmaması ile karşılaştırıldığında 1,08 bulunmuştur (%95 GA 0,62, 1,87).

Meme kanseri gelişimi ile uzun süreli dutasterid kullanımı arasında nedensel bir ilişki henüz

saptanmamıştır.

Erkek fertilitesi üzerindeki etkiler:

Dutasterid 0,5 mg/gün dozunun semen karakteristiği üzerindeki etkileri 18 ila 52 yaşlarındaki sağlıklı gönüllülerde (n=27 dutasterid, n=23 plasebo) 52 haftalık tedavi ve 24 haftalık tedavi sonrası izlem döneminde değerlendirilmiştir. 52. haftada toplam sperm sayısı, semen hacmi ve sperm motilitesinde başlangıca göre ortalama yüzde düşüş oranı plasebo grubunda başlangıca göre değişim için ayarlandığında dutasterid grubunda sırasıyla %23, %26 ve %18 bulunmuştur. Sperm konsantrasyonu ve sperm morfolojisi etkilenmemiştir. 24 haftalık izleme periyodundan sonra total sperm sayımındaki ortalama değişim oranı dutasterid grubunda başlangıca göre %23 düşük olmayı sürdürmüştür. Tüm zaman noktalarında tüm parametreler için ortalama değerler normal aralıkta kalıp klinik açıdan anlamlı değişiklik için önceden tanımlanan kriterleri (%30) yerine getirmezken, dutasterid grubundaki iki gönüllüde sperm sayımında 52. haftada başlangıca göre %90'ı aşan düşüş görülmüş olup 24 haftalık izleme döneminde bu değerler kısmen düzelmiştir. Erkek fertilitesinde azalma olasılığı dışlanamamaktadır.

<u>BPH için Dutasterid ve Tamsulosin Kombinasyon Tedavisi</u>

Dutasterid 0,5 mg/gün (n = 1623), tamsulosin 0,4 mg/gün (n = 1611) veya Dutasterid 0,5 mg + tamsulosin 0,4 mg (n = 1610) kombinasyonu, ≥ 30 mL prostat ve 1,5 - 10 ng/mL aralığında PSA değeri bulunan orta ila şiddetli BPH semptomları görülen erkek gönüllülerde çok merkezli, uluslararası, randomize, çift kör paralel gruplu bir çalışmada (CombAT çalışması) değerlendirilmiştir. Gönüllülerin yaklaşık %53'ü önceden 5-alfa redüktaz inhibitörü veya alfa bloker tedavisi görmüştür. Tedavinin ilk 2 yılı sırasında birincil sonlanım noktası, AUA-SI'ya dayalı olup yaşam kalitesi hakkında ek bir soru içeren 8 maddelik bir araç olan Uluslararası Prostat Semptom Skorunda (IPSS) değişiklik olmuştur. 2. yılda ikincil sonlanım noktaları maksimum idrar akış oranı (Qmaks) ve prostat hacmi olmuştur. Kombinasyon, IPSS için Dutasterid ile karşılaştırıldığında 3. aydan ve tamsulosin ile karşılaştırıldığında 9. aydan itibaren anlamlılığa ulaşmıştır. Qmaks açısından ise kombinasyon gerek Dutasterid gerekse tamsulosin için 6. aydan itibaren anlamlılığa ulaşmıştır.

Tedavinin 4. yılında primer etkinlik son noktası ilk AÜR veya BPH ilişkili cerrahi olayına kadar geçen süredir. 4 yıllık tedaviden sonra tamsulosin monoterapisi ile kıyaslandığında kombinasyon tedavisi, AÜR riskini ve BPH ilişkili cerrahi riskini istatistiksel açıdan belirgin derecede düşürmüştür (% 65,8 risk azalması, p< 0,001 [%95 GA (güven aralığı) %54,7 ila %74,1]). 4. yıl itibariyle AÜR veya BPH ilişkili cerrahi insidansı kombinasyon tedavisi için

%4,2, tamsulosin için %11,9 bulunmuştur (p<0,001). Dutasterid monoterapisi ile karşılaştırıldığında, kombinasyon tedavisi AÜR veya BPH ilişkili cerrahi riskini %19,6 azaltmıştır (p=0,18 [%95 GA -%10,9 ila %41,7]). 4. yılda itibariyle AÜR veya BPH ilişkili cerrahi insidansı, kombinasyon tedavisi için %4,2, Dutasterid tedavisi için %5,2 olmuştur.

4 yıllık tedaviden sonra ikincil sonlanım noktaları klinik progresyona kadar geçen süre (IPSS'de ≥ 4 puan bozulma, AÜR, inkontinans, üst idrar yolu enfeksiyonu (ÜİYE) ve böbrek yetmezliğini içeren BPH ile ilişkili olaylardan oluşan birleşik tanım), Uluslararası Prostat Semptom Skorunda (IPSS), maksimum idrar akışı oranında (Qmaks) ve prostat hacminde değişikliği içermiştir. 4 yıllık tedaviden sonraki sonuçlar aşağıda sunulmaktadır.

Parametre	Zaman noktası	Kombinasyon	Dutasterid	Tamsulosin
AÜR veya BPH ile ilişkili ameliyat (%)	Ay 48'de insidans	4,2	5,2	11,9a
Klinik progresyon * (%)	Ay 48	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (birim)	[Başlangıç] Ay 48 (Başlangıca göre değişiklik)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Qmaks (mL/sn)	[Başlangıç] Ay 48 (Başlangıca göre değişiklik)	[10,9] 2,4	[10,6] 2	[10,7] 0,7a
Prostat hacmi (mL)	[Başlangıç] Ay 48 (Başlangıca göre % değişiklik)	[54,7] -27,3	[54,6] -28	[55,8] +4,6a
Prostat Geçiş Bölgesi Hacmi (mL)#	[Başlangıç] Ay 48 (Başlangıca göre % değişiklik)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
BPH Etki İndeksi (BII) (birim)	[Başlangıç] Ay 48 (Başlangıca göre değişiklik)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
IPSS Soru 8 (BPH ile ilişkili Sağlık Durumu) (birim)	[Başlangıç] Ay 48 (Başlangıca göre değişiklik)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Başlangıç değerleri ortalama değerlerdir ve başlangıca göre değişiklikler düzeltilmiş ortalama değişikliklerdir.

* Klinik progresyon şu terimlerin birleşimi olarak tanımlanmıştır: IPSS'de ≥ 4 puan bozulma, AÜR, inkontinans, ÜİYE ve böbrek yetmezliğini içeren BPH ile ilişkili olaylar

Seçili merkezlerde ölçülmüştür (randomize hastaların %13'ü)

a. Kombinasyon, 48. ayda tamsulosin karşısında anlamlılık elde etmiştir (p<0.001)

b. Kombinasyon, 48. ayda Dutasterid karşısında anlamlılık elde etmiştir (p<0.001)

Kardiyovasküler Advers Olaylar

4844 erkekte tamsulosin ile kombinasyon halinde Dutasterid'ın incelendiği 4 yıllık bir BPH çalışmasında (CombAT çalışması), kalp yetmezliği bileşik terimi insidansı kombinasyon gruplarında (14/1610, %0,9), her iki monoterapi grubundan daha yüksek bulunmuştur: Dutasterid 4/1623 (% 0,2) ve tamsulosin 10/1611 (% 0,6).

Daha önce prostat kanserine ilişin biyopsi sonucu negatif bulunan ve başlangıçtaki PSA değeri 50-60 yaş erkeklerde 2,5 ng/mL ile 10ng/mL arasında ve 60 yaş üzeri erkeklerde 3 ng/mL ile 10ng/mL arasında olan, 50 ila 75 yaşlarındaki 8231 erkek ile gerçekleştirilen ayrı bir 4 yıllık 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. Bu çalışmada bir post hoc analiz, Dutasterid kullanıp alfa bloker kullanmayan hastalar (18/2953, %0,6), plasebo ve bir alfa bloker kullanan hastalar (1/1399, <%0,1) ve plasebo kullanıp alfa bloker kullanmayan hastalar (15/2727, %0,6) ile karşılaştırıldığında Dutasterid ve bir alfa bloker kullanan hastalarda birleşik terim kalp yetmezliği insidansının daha yüksek olduğunu göstermiştir.

12 randomize, plasebo veya karşılaştırma ajanı kontrollü klinik çalışmanın (n=18,802) Dutasterid kullanımı ile ilgili olarak kardiyovasküler advers olay geliştirme riskinin değerlendirildiği bir meta analizinde kalp yetmezliği (RR 1,05; %95 GA 0,71, 1,57), akut miyokart enfarktüsü (RR 1,00; %95 GA 0,77, 1,30) veya inme (RR 1,20; %95 GA 0,88, 1,64) riskinde tutarlı, istatistiksel açıdan anlamlı bir artış bulunmamıştır.

Prostat Kanseri ve Yüksek Dereceli Tümörler

Daha önce prostat kanserine ilişin biyopsi sonucu negatif bulunan ve başlangıçtaki PSA değeri 50-60 yaş erkeklerde 2,5 ng/mL ile 10 ng/mL arasında ve 60 yaş üzeri erkeklerde 3 ng/mL ile 10ng/mL arasında olan, 50 ila 75 yaşlarındaki 8231 erkekte plasebo ile Dutasterid'ın 4 yıllık bir karşılaştırmasında (REDUCE çalışması), 6706 gönüllüde Gleason skorlarının belirlenmesine yönelik analize uygun prostat iğne biyopsisi verilerine ulaşılabilmiştir. Çalışmada prostat kanseri tanısı konmuş 1517 kişi yer almıştır. Her iki tedavi grubunda biyopsi ile tespit edilebilir prostat kanserlerinin büyük bir bölümü, düşük dereceli olarak sınıflandırılmıştır (Gleason 5-6, %70).

Plasebo grubu (n=19, %0,6) ile karşılaştırıldığında Dutasterid grubunda (n=29, %0,9) Gleason 8-10 prostat kanseri insidansı daha yüksek bulunmuştur (p=0.15). 1 ile 2. yıllarda, Gleason 8 - 10 kanserli gönüllülerin sayısı, Dutasterid grubu (n=17, %0,5) ile plasebo grubunda (n=18, %0,5) 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'ın etkisi ile ilgili veri bulunmamaktadır. Plasebo grubunda Gleason 8 - 10 kanseri tanısı konan gönüllülerin 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 gönüllülerin yüzdesi, çalışma periyodu boyunca (1 ve 2. yıllar ve 3 ve 4. yıllar) tutarlı olmuştur (bkz. Bölüm 4.4). Gleason 7 - 10 kanserlerin insidansında bir fark görülmemiştir (p=0.81).

REDUCE çalışmasının 2 yıllık ek takibinde herhangi bir yeni Gleason 8-10 prostat kanseri vakası tanımlanmamıştır.

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.

Dört farklı epidemiyolojik, popülasyon tabanlı çalışmada (ikisi toplam 174,895 kişilik popülasyona, biri 13,892 kişilik popülasyona ve biri 38058 kişilik popülasyona dayalı), 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin kullanımının yüksek evre prostat kanseri veya prostat kanser gelişimi ya da genel mortalite ile ilişkili olmadığını göstermiştir.

Dutasterid ile yüksek dereceli prostat kanseri arasındaki ilişki açık değildir.

<u>Cinsel fonksiyon üzerindeki etkiler</u>

Dutasterid-tamsulosin sabit dozlu kombinasyonunun cinsel fonksiyon üzerindeki etkileri BPH'li cinsel olarak aktif erkeklerde yürütülen çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir (n=243 dutasterid-tamsulosin kombinasyonu, n=246 plasebo). Kombinasyon grubunda 12. ayda Erkeklerin Cinsel Sağlığı Anketi (MSHQ) skorunda istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001) daha fazla azalma (kötüleşme) gözlenmiştir. Azalma ereksiyon domenlerine kıyasla başlıca boşalma ve genel tatmin domenlerindeki kötüleşme ile ilişkilidir. Bu etkiler çalışma katılımcılarının plaseboya kıyasla çalışma süresince istatistiksel olarak anlamlı daha fazla memnuniyet ile derecelendirilmiş kombinasyon algısını değiştirmemiştir (p<0,05). Bu çalışmada 12 aylık tedavi sırasında cinsel advers olaylar meydana gelmiş ve bunların yaklaşık yarısı tedaviden sonraki 6 ay içinde düzelmiştir.

Dutasterid-tamsulosin kombinasyonu ve dutasterid monoterapisinin cinsel fonksiyon advers etkilerine yol açtığı bilinmektedir (bkz. bölüm 4.8).

CombAT ve REDUCE dahil diğer klinik çalışmalarda gözlendiği üzere, cinsel fonksiyon ile

ilişkili advers olayların insidansı devam eden tedavi ile zaman içerisinde azalmaktadır.

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 ortalamaya ulaşır (0,4–14 ng/ml aralığı). Serum semen dutasterid oranı ortalama %11,5'tir.

Biyotransformasyon:

İn vitro, dutasterid insan sitokrom P450 izoenzimi CYP3A4 tarafından metabolize edilerek iki minör monohidroksilli metabolitine dönüştürülür, ancak CYP1A2, CY2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 ve 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

yöntemle değerlendirilerek gösterilmiştir. Dutasteridin insan serumundaki beş 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 lt/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 karekteristik 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 EAA (konsantrasyonzaman eğrisi altındaki alan) ve C_{maks} (maksimum gözlenen konsantrasyon) 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 düşüşe 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).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinogenez, mutagenez

Çok sayıdaki mutajenisite testinde dutasterid genotoksik bulunmamıştır.

Sıçanlarda yapılan karsinojenite çalışmasında, klinik olarak maruz kalınan miktarın 158 katı yüksek dozda, testisteki iyi huylu interstisyal hücre tümörleri görülme oranlarında bir artış olmuştur. Bununla birlikte, sıçanlardaki interstisyal 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 bulunamamıştır.

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 toksisitiye 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

Bütil hidroksi toluen
Kaprilik/kaprik asit monodigliseritleri
Jelatin (sığır kaynaklı)
Gliserol
Titanyum dioksit (E171)
Kinolin sarısı (E104)
Gün batımı (sunset) sarısı FD&C (E110)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kapsüller, opak beyaz renkli PVC/PVDC–Alu perforeli blister ambalaj içerisinde 30 yumuşak kapsül olacak şekilde, kullanma talimatı ile birlikte, karton kutu içerisinde ambalajlanır.

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 Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.
Dutasterid deriden absorbe olur, bu yüzden kadınlar ve çocuklar çatlak kapsüllerle temastan kaçınmalıdır. Çatlak kapsüllerle temas gerçekleştiğinde, temas eden bölge derhal su ve sabunla yıkanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.6).

7. RUHSAT SAHİBİ

Dr. Sertus İlaç Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti.

Bağcılar / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2026/189

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 05.06.2026

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ