

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dutasterid Aristo 0,5 mg měkké tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje dutasteridum 0,5 mg.

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka.

Neprůhledné, žluté, podlouhlé měkké želatinové tobolky bez potisku, obsahující nažloutlou tekutinu olejovité konzistence.

Měkké tobolky o rozměrech:  $19 \pm 0,8$  mm x  $6,9 \pm 0,4$  mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Terapie středně těžkých až těžkých příznaků benigní hyperplazie prostaty (BHP).

Snížení rizika akutní retence moči (ARM) a chirurgického výkonu u pacientů se středně těžkými až těžkými příznaky BHP.

Informace o účincích léčby a populacích pacientů hodnocených v klinických studiích viz bod 5.1.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

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

##### *Dospělí (včetně starších pacientů):*

Doporučená dávka přípravku Dutasterid Aristo je jedna tobolka (0,5 mg) užívaná perorálně jednou denně. I když určité zlepšení lze pozorovat i v počáteční fázi, může trvat až 6 měsíců, než je dosaženo odpovědi na léčbu. U starších pacientů není nutno upravovat dávku.

##### **Zvláštní populace pacientů**

###### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

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

###### *Pacienti s poruchou funkce jater*

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku dutasteridu nebyl studován, a proto je u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nutná opatrnost (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je použití dutasteridu kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### Způsob podání

Tobolky se polykají celé a nesmí se žvýkat nebo otvírat, jelikož kontakt s obsahem tobolky může vést k podráždění orofaryngeální sliznice. Tobolky lze užívat s jídlem i nalačno.

#### **4.3 Kontraindikace**

Dutasterid Aristo je kontraindikován:

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

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

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

##### *Srdeční selhání:*

Ve dvou 4letých klinických studiích byla incidence srdečního selhání (souhrnné označení zahrnující hlášené nežádoucí účinky, zejména srdeční selhání a městnavé srdeční selhání) vyšší mezi jedinci, kteří užívali kombinaci dutasterid a alfa-blokátor, především tamsulosin, než mezi jedinci, kteří tuto kombinaci neužívali. Nicméně výskyt srdečního selhání v těchto studiích byl nízký ( $\leq 1\%$ ) a mezi studiemi se lišil (viz bod 5.1).

##### *Účinek na prostatický specifický antigen (PSA) a detekci karcinomu prostaty:*

Před zahájením léčby dutasteridem, a pak pravidelně v jejím průběhu, je u pacientů nutné provádět vyšetření *per rectum*, stejně jako další vyšetření na karcinom prostaty.

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

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

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

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

##### *Karcinom prostaty a high-grade tumory:*

Výsledky jedné klinické studie (studie REDUCE) u mužů s vysokým rizikem karcinomu prostaty ukázaly

vyšší incidenci karcinomů prostaty s Gleasonovým skóre 8-10 u mužů léčených dutasteridem ve srovnání s placebem. Vztah mezi dutasteridem a high-grade karcinomem prostaty není zatím objasněn. Muži užívající dutasterid proto mají být pravidelně vyšetřováni s ohledem na riziko karcinomu prostaty včetně vyšetření hladiny PSA (viz bod 5.1).

*Prosakující tobolky:*

Dutasterid se vstřebává kůží, proto je nutno zabránit kontaktu žen, dětí a dospívajících s prosakujícími tobolkami (viz bod 4.6). Dojde-li ke kontaktu s prosakujícími tobolkami, zasaženou oblast je nutno ihned umýt vodou a mýdlem.

*Porucha funkce jater:*

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

*Neoplazie prsu:*

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

Tento léčivý přípravek obsahuje lecithin získaný ze sóji. Jestliže jste alergický na arašídy nebo sóju, neužívejte tento léčivý přípravek (viz bod 4.3).

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Informace o poklesu hladin PSA v séru během terapie dutasteridem a pokyny týkající se detekce karcinomu prostaty viz bod 4.4.

*Vliv jiných léčiv na farmakokinetiku dutasteridu*

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

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

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

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

*Vliv dutasteridu na farmakokinetiku jiných léčiv*

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

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

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Podávání přípravku Dutasterid Aristo ženám je kontraindikováno.

##### *Fertilita*

Bylo hlášeno, že dutasterid ovlivňuje u zdravých mužů vlastnosti spermatu (snížení počtu spermií, objem spermatu a pohyblivost spermií) (viz bod 5.1). Možnost snížení mužské fertility nelze vyloučit.

##### *Těhotenství*

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

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

Informace týkající se preklinických údajů viz bod 5.3.

##### *Kojení*

Není známo, zda se dutasterid vylučuje do lidského mateřského mléka.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### **DUTASTERID ARISTO V MONOTERAPII**

V dvouletých placebem kontrolovaných studiích fáze III klinického hodnocení se nežádoucí účinky vyskytly během prvního roku léčby přibližně u 19 % z 2167 pacientů, kteří užívali dutasterid. Většina nežádoucích účinků byla mírná až středně závažná a vyskytla se v oblasti reprodukčního systému. V otevřených rozšířených studiích nebyly během dalších 2 let pozorovány žádné změny profilu nežádoucích účinků.

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

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$ )

až < 1/1000), velmi vzácné (< 1/10000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Orgánový systém	Nežádoucí účinek	Incidence z dat klinických studií	
		Incidence v průběhu 1. roku léčby (n = 2167)	Incidence v průběhu 2. roku léčby (n = 1744)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Impotence*	6,0 %	1,7 %
	Ovlivnění (snížení) libida*	3,7 %	0,6 %
	Poruchy ejakulace*	1,8 %	0,5 %
	Choroby prsu+	1,3 %	1,3 %
		<b>Incidence odhadována z postmarketingových údajů</b>	
Poruchy imunitního systému	Alergické reakce, včetně kožní vyrážky, svědění, kopřivky, lokalizovaného otoku a angioedému	Není známo	
Psychiatrické poruchy	Depresivní nálada	Není známo	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (zejména ztráta tělesného ochlupení), hypertrichóza	Méně časté	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Bolest a otok varlat	Není známo	

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

+ Včetně citlivosti prsů a jejich zvětšení.

#### DUTASTERID V KOMBINACI S ALFA-BLOKÁTOREM TAMSULOSINEM

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

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

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Incidence v průběhu období léčby			
		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
	Kombinace <sup>a</sup> (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)
Poruchy nervového systému	Závratě				
	Kombinace <sup>a</sup>	1,4 %	0,1 %	<0,1 %	0,2 %
	Dutasteride	0,7 %	0,1 %	<0,1 %	<0,1 %

	Tamsulosin	1,3 %	0,4 %	<0,1 %	0 %
Srdeční poruchy	Srdeční selhání (souhrnný pojem <sup>b</sup> )				
	Kombinace <sup>a</sup>	0,2 %	0,4 %	0,2 %	0,2 %
	Dutasterid	<0,1 %	0,1 %	<0,1 %	0 %
	Tamsulosin	0,1 %	<0,1 %	0,4 %	0,2 %
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Impotence <sup>c</sup>				
	Kombinace <sup>a</sup>	6,3 %	1,8 %	0,9 %	0,4 %
	Dutasterid	5,1 %	1,6 %	0,6 %	0,3 %
	Tamsulosin	3,3 %	1,0 %	0,6 %	1,1 %
	Narušení (snížení) libida <sup>c</sup>				
	Kombinace <sup>a</sup>	5,3 %	0,8 %	0,2 %	0 %
	Dutasterid	3,8 %	1,0 %	0,2 %	0 %
	Tamsulosin	2,5 %	0,7 %	0,2 %	<0,1 %
	Poruchy ejakulace <sup>c</sup>				
	Kombinace <sup>a</sup>	9,0 %	1,0 %	0,5 %	<0,1 %
	Dutasterid	1,5 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Tamsulosin	2,7 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Poruchy prsu <sup>d</sup>				
	Kombinace <sup>a</sup>	2,1 %	0,8 %	0,9 %	0,6 %
	Dutasterid	1,7 %	1,2 %	0,5 %	0,7 %
	Tamsulosin	0,8 %	0,4 %	0,2 %	0 %

<sup>a</sup> Kombinace = dutasterid v dávce 0,5 mg jednou denně plus tamsulosin v dávce 0,4 mg jednou denně.

<sup>b</sup> Souhrnný pojem srdeční selhání zahrnuje městnavé srdeční selhání, srdeční selhání, selhání levé srdeční komory, akutní srdeční selhání, kardiogenní šok, akutní selhání levé srdeční komory, selhání pravé srdeční komory, akutní selhání pravé srdeční komory, ventrikulární selhání, kardiopulmonální selhání, městnavou kardiomyopatii.

<sup>c</sup> Tyto sexuální nežádoucí účinky jsou spojeny s léčbou dutasteridem (včetně monoterapie a kombinace s tamsulosinem). Tyto nežádoucí účinky mohou přetrvávat i po ukončení léčby. Role dutasteridu v jejich přetrvávání není známá.

<sup>d</sup> Včetně citlivosti prsu a jejich zvětšení.

#### DALŠÍ ÚDAJE

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

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh: karcinom prsu u mužů (viz bod 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

#### 4.9 Předávkování

Ve studiích s dobrovolníky byly podávány jednorázové denní dávky dutasteridu až 40 mg/den (osmdesátinásobek terapeutické dávky) po dobu 7 dnů, aniž by se vyskytly významné obavy týkající se bezpečnosti. V klinických studiích byly subjektům podávány dávky 5 mg denně po dobu 6 měsíců, aniž by se vyskytly nějaké další nežádoucí účinky, než jaké byly pozorovány při terapeutických dávkách 0,5 mg denně. Dutasterid nemá specifické antidotum, a proto se při suspektním předávkování má poskytovat náležitá symptomatická a podpůrná léčba.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: urologika, inhibitory testosteron-5-alfa-reduktázy, ATC kód: G04C B02.

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

#### DUTASTERID ARISTO V MONOTERAPII

##### *Účinek na DHT/testosteron:*

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

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

##### *Účinek na objem prostaty:*

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

#### KLINICKÉ STUDIE

Ve třech dvouletých, primární účinnost hodnotících, multicentrických, multinárodních, placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studiích byl hodnocen dutasterid v dávce 0,5 mg/den nebo placebo u 4325 jedinců (mužů) se středně těžkými nebo těžkými příznaky BHP, s objemem prostaty  $\geq 30$  ml a hodnotou PSA v rozmezí 1,5-10 ng/ml. Studie poté pokračovaly otevřeným rozšířením do 4 let a všichni pacienti, kteří ve studii zůstali, dostávali dutasterid ve stejné dávce 0,5 mg. Do 4 let zůstalo ve studii 37 % pacientů původně randomizovaných do skupiny s placebem a 40 % pacientů původně randomizovaných do skupiny léčené dutasteridem. Většina (71 %) z 2340 jedinců v otevřené rozšířené fázi studie dokončila další 2 roky otevřené fáze léčby.

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

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

#### *$Q_{max}$ (maximální proud moči)*

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

#### *Akutní retence moči a chirurgická intervence*

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

Incidence chirurgického výkonu souvisejícího s BHP po dvou letech léčby byla v placebové skupině 4,1 %, ve skupině s dutasteridem 2,2 % (48% snížení rizika). Tento rozdíl je statisticky významný a znamená, že 51 pacientů musí být léčeno po dobu dvou let (95% interval spolehlivosti 33-109), aby se předešlo jedné chirurgické intervenci.

#### *Účinek na vlasový porost*

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

#### *Funkce štítné žlázy*

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

#### *Neoplazie prsu*

Ve dvouletých klinických studiích skýtajících 3374 pacientoroků expozice dutasteridu, a v době registrace dvouletého prodlouženého, otevřeně uspořádaného období, byly ohlášeny 2 případy karcinomu prsu u mužů léčených dutasteridem a 1 případ u pacienta, který užíval placebo. V 4letých klinických studiích CombAT a REDUCE, které poskytly 17489 pacientoroků expozice dutasteridu a 5027 pacientoroků expozice kombinaci dutasteridu a tamsulosinu, nebyl hlášen žádný případ karcinomu prsu v žádné z léčebných skupin.



Mezi výskytem karcinomu prsu u mužů a dlouhodobým užíváním dutasteridu nebyla prokázána kauzální souvislost.

#### *Vliv na mužskou fertilitu*

Účinky dutasteridu v dávce 0,5 mg/den na vlastnosti spermatu byly hodnoceny u zdravých dobrovolníků ve věku od 18 do 52 let (n = 27 dutasterid, n = 23 placebo) v průběhu 52 týdnů léčby a 24 týdnů sledování po léčbě. Po 52 týdnech bylo pozorováno průměrné procentuální snížení ze základní hodnoty celkového počtu spermií, objemu spermatu a pohyblivosti spermií o 23 %, 26 % a 18 % ve skupině s dutasteridem po srovnání se změnami od základních hodnot placebové skupiny. Koncentrace spermií a morfologie spermií nebyly ovlivněny. Po 24 týdnech sledování po léčbě zůstala průměrná procentuální změna celkového počtu spermií ve skupině s dutasteridem o 23 % nižší než výchozí hodnota. Zatímco průměrné hodnoty pro všechny parametry ve všech časových bodech zůstaly v normálním rozsahu a nedosáhly předem definovaného kritéria pro klinicky signifikantní změnu (30 %), dva jednotlivci ve skupině s dutasteridem měli po 52 týdnech léčby počet spermií snížen o více než 90 % oproti svým výchozím hodnotám s tím, že ve 24. týdnu následného sledování došlo k částečné úpravě hodnot. Možnost snížení fertility u mužů nelze vyloučit.

#### DUTASTERID V KOMBINACI S ALFA-BLOKÁTOREM TAMSULOSINEM

V multicentrické, multinárodní, randomizované, dvojité zaslepené studii paralelních skupin (studie CombAT) byl hodnocen dutasterid v dávce 0,5 mg/den (n = 1623), tamsulosin v dávce 0,4 mg/den (n = 1611) nebo kombinace dutasterid 0,5 mg s tamsulosinem 0,4 mg (n = 1610) u jedinců (mužů) se středně těžkými až těžkými příznaky BHP, s objemem prostaty  $\geq 30$  ml a hodnotami PSA v rozmezí 1,5-10 ng/ml. Přibližně 53 % jedinců bylo již dříve léčeno inhibitory 5-alfa-reduktázy nebo alfa-blokátorem. Primárním cílovým parametrem účinnosti během prvních dvou let studie byla změna v Mezinárodním skóre prostatických symptomů (IPSS), osmipoložkovém dotazníku založeném na AUA-SI s doplňující otázkou na kvalitu života. Sekundární cílové parametry účinnosti ve 2 letech zahrnovaly rychlost maximálního proudu moči ( $Q_{max}$ ) a objem prostaty.

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

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

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

Parametr	Časový úsek	Kombinace	Dutasterid	Tamsulosin
ARM nebo chirurgický zákrok v důsledku	Incidence ve 48 měsících	4,2	5,2	11,9a

BHP (%)				
Klinická progresa (%)*	48. měsíc	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (jednotky)	[vstupní hodnota] 48. měsíc (změna ze vstupní hodnoty)	[16,6] - 6,3	[16,4] - 5,3b	[16,4] - 3,8a
Q <sub>max</sub> (ml/s)	[vstupní hodnota] 48. měsíc (změna ze vstupní hodnoty)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Objem prostaty (ml)	[vstupní hodnota] 48. měsíc (% změna ze vstupní hodnoty)	[54,7] - 27,3	[54,6] - 28,0	[55,8] + 4,6a
Objem tranzitorní zóny prostaty (ml)#	[vstupní hodnota] 48. měsíc (% změna ze vstupní hodnoty)	[27,7] - 17,9	[30,3] - 26,5	[30,5] 18,2a
BPH Impact Index (BII) (jednotky)	[vstupní hodnota] 48. měsíc (změna ze vstupní hodnoty)	[5,3] - 2,2	[5,3] - 1,8b	[5,3] - 1,2a
IPSS otázka 8 (zdravotní stav související s BHP) (jednotky)	[vstupní hodnota] 48. měsíc (změna ze vstupní hodnoty)	[3,6] - 1,5	[3,6] - 1,3b	[3,6] - 1,1a

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

\* Klinická progresa byla definována jako souhrn těchto parametrů: zhoršení IPSS o  $\geq 4$  body, ARM související s BHP, inkontinence, IMC a renální insuficience.

# Hodnocené ve vybraných místech (13 % randomizovaných pacientů)

<sup>a</sup> Kombinovaná léčba dosáhla signifikantní významnosti ( $p < 0,001$ ) při srovnání s tamsulosinem ve 48. měsíci.

<sup>b</sup> Kombinovaná léčba dosáhla signifikantní významnosti ( $p < 0,001$ ) při srovnání s dutasteridem ve 48. měsíci.

#### SRDEČNÍ SELHÁNÍ:

Ve 4leté studii hodnotící dutasterid v kombinaci s tamsulosinem u 4844 mužů s BHP (studie CombAT) byla incidence souhrnného parametru srdeční selhání ve skupině s kombinovanou léčbou (14/1610; 0,9 %) vyšší než v obou skupinách s monoterapií: dutasteridem (4/1623; 0,2 %) a tamsulosin (10/1 611; 0,6 %).

V oddělené čtyřleté studii hodnotící 8231 mužů ve věku 50 až 75 let s předchozí negativní biopsií pro karcinom prostaty a výchozí hodnotou PSA v rozmezí 2,5 ng/ml až 10,0 ng/ml u mužů ve věku 50 až 60 let, nebo 3,0 ng/ml až 10,0 ng/ml v případě mužů starších 60 let (studie REDUCE) byla vyšší incidence souhrnného pojmu srdeční selhání u subjektů užívajících dutasterid v dávce 0,5 mg jednou denně (30/4105; 0,7 %) ve srovnání se subjekty užívajícími placebo (16/4126; 0,4 %). Post-hoc analýza této studie ukázala vyšší incidenci souhrnného pojmu srdeční selhání u subjektů užívajících dutasterid společně s alfa-blokátorem (12/1152; 1,0 %) ve srovnání se subjekty užívajícími dutasterid bez alfa-blokátoru (18/2953; 0,6 %), placebo s alfa-blokátorem (1/1399,  $< 0,1$  %), nebo placebo bez alfa-blokátoru (15/2727; 0,6 %) (viz bod 4.4).

## Karcinom prostaty a high-grade tumory

Ve čtyřletém srovnání placebo a dutasteridu u 8231 mužů ve věku 50 až 75 let s předchozí negativní biopsií pro karcinom prostaty a výchozí hodnotou PSA v rozmezí 2,5 ng/ml až 10,0 ng/ml u mužů ve věku 50 až 60 let, nebo 3,0 ng/ml až 10,0 ng/ml v případě mužů starších 60 let (studie REDUCE) byly k dispozici údaje z jehlové biopsie prostaty (primárně vyžadované protokolem) u 6706 subjektů k analýze pro stanovení Gleasonova skóre. V této studii byl u 1517 subjektů diagnostikován karcinom prostaty. Většina karcinomů prostaty detekovatelných biopsií v obou léčebných skupinách byla diagnostikována jako low-grade (Gleason skóre 5-6, 70 %).

Ve skupině s dutasteridem (n = 29; 0,9 %) byla vyšší incidence karcinomů prostaty s Gleason skóre 8-10 ve srovnání se skupinou s placebem (n = 19; 0,6 %) (p = 0,15). V 1. a 2. roce byl počet subjektů s karcinomem s Gleason skóre 8-10 podobný ve skupině léčené dutasteridem (n = 17; 0,5 %) a ve skupině s placebem (n = 18; 0,5 %). Ve 3. a 4. roce bylo ve skupině léčené dutasteridem (n = 12; 0,5 %) diagnostikováno více karcinomů s Gleason skóre 8-10 ve srovnání se skupinou s placebem (n = 1; < 0,1 %) (p = 0,0035). K dispozici nejsou žádné dostupné údaje týkající se vlivu dutasteridu na riziko karcinomu prostaty u mužů po 4 letech. Procento subjektů, u kterých byl diagnostikován karcinom prostaty s Gleason skóre 8-10, bylo v průběhu období studie (1. a 2. rok a 3. a 4. rok) shodné ve skupině s dutasteridem (0,5 % v každém období léčby), zatímco ve skupině s placebem bylo procento subjektů s diagnostikovaným karcinomem prostaty s Gleason skóre 8-10 nižší během 3. a 4. roku ve srovnání s 1. a 2. rokem (< 0,1 % vs. 0,5 %) (viz bod 4.4). V incidenci karcinomů s Gleason skóre 7-10 nebyl žádný rozdíl (p = 0,81).

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

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### *Absorpce*

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

### *Distribuce*

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

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

### *Eliminace*

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

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

méně než 5 %). Lidskou močí se vylučují jen stopová množství intaktního dutasteridu (méně než 0,1 % dávky).

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

Při nízkých sérových koncentracích (méně než 3 ng/ml) je dutasterid rychle odstraňován jak eliminační cestou závislou na koncentraci, tak eliminační cestou nezávislou na koncentraci. Jednorázové dávky 5 mg nebo nižší vykázaly rychlou clearance a krátký poločas 3 až 9 dnů.

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

#### *Starší pacienti*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

#### *Porucha funkce jater*

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

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

*Obsah tobolky:*

butylhydroxytoluen (E 321)  
propylenglykol-monooktanodekanoát (typ I)

*Tobolka:*

Želatina  
glycerol  
oxid titaničitý (E 171)  
žlutý oxid železitý (E 172)

*Další složky přípravku:*

triacylglyceroly se středním řetězcem  
lecithin (může obsahovat sójový olej) (E 322)  
čištěná voda

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Bílý neprůhledný PVC/PVDC//Al blistr obsahující 10, 30 nebo 60 tobolek.  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

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

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Str. 8-10  
13435 Berlín  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

87/275/20

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 23. 3. 2021

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

23. 3. 2021