KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
DUTAPROS 0,5 mg Yumuşak Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

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

Yardımcı madde(ler):

Gliserol	65.8 mg/kapsül
Bütilhidroksi toluen	0.05 mg/kapsül

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Yumuşak Kapsül

İçinde renksiz, viskoz likit bulunan, sarımsı-krem renkli, oblong yumuşak kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar
DUTAPROS 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.
DUTAPROS 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)
DUTAPROS 'un 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, DUTAPROS bir alfa-bloker olan tamsulosin (0.4 mg) ile kombine olarak uygulanabilir.

Uygulama şekli:
DUTAPROS 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:

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).*

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*).

Pediyatrik popülasyon:
Çocuklarda kullanımı kontrendikedir.

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

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

DUTAPROS'un kadınlar ve çocuklarda kullanımı kontrendikedir (*bkz: bölüm 4.6*).

DUTAPROS, 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 kaçınmalıdır. 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
Iki 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 (≤%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) DUTAPROS, ihmal edilebilir miktarda gliserol ihtiva etmektedir, bu yardımcı maddelere bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

DUTAPROS, bütil 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:
DUTAPROS 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. DUTAPROS 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 seviyesinden uzun süreli herhangi bir artış, prostat kanserinin (özellikle yüksek derecedeki kanser) varlığına veya dutasterid tedavisinin uyumsuzluğuna işaret edebilir ve eğer bu değerler, 5α-redüktaz inhibitörü almayan erkekler için normal olsa dahi dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (bkz: Klinik çalışmalar).

Dutasterid tedavisi, yeni bir başlangıç düzeyi saptandıktan sonra prostat kanserinin teşhisinde yardımcı bir araç olan PSA'nın kullanımını engellemez. Gelişmekte olan prostat kanseri riski artmış hastalarda yapılan dört yıllık bir çalışmada, yeni bir PSA başlangıç dozunun tespit edilmesini takiben (tedaviden 6 ay sonra), dutasterid alan erkekler plasebo alan erkekler ile karşılaştırıldığında, prostat kanseri (özellikle yüksek dereceli kanser) teşhisini gösteren PSA'daki artışlar daha fazladır (bkz: Klinik çalışmalar).

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

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

Diğer üriner sistem hastalıklarının değerlendirilmesi
BPH'nin alt üriner sistem semptomları prostat kanseri gibi diğer üriner sistem hastalıklarının belirtileri olabilir. Hastalar DUTAPROS 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 5α- 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 vermemelidirler. 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
İn 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.

İn 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.

Dutasterid 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 dutasterid 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 DUTAPROS'a maruz kalan annenin karnındaki erkek fetüsün dış genital gelişimini inhibe etmektedir (bkz. bölüm 5.3).

Gebelik dönemi
DUTAPROS'un kadınlarda kullanımı kontrendikedir.

Laktasyon dönemi
DUTAPROS'un insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. DUTAPROS 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 değişmeler 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
DUTAPROS'un farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine dayanılarak, araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etkisi beklenmez.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışma verileri
<u>BPH için Dutasterid Monoterapisi</u>
Dutasterid ile yapılan plasebo kontrollü üç faz III çalışmada araştırmacı tarafından ilaçla ilgili olduğu düşünülen şu advers olaylar (insidans > % 1), plaseboya kıyasla daha sık olarak bildirilmişlerdir:

İstenmeyen etki	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 (Dutasterid ve Tamsulosin Kombinasyonu) Çalışmasında, araştırmacı tarafından ilaca bağlı olduğu düşünülen şu advers olaylar (kümülatif insidans ≥% 1) bildirilmiştir:

Advers reaksiyon	Tedavi periyodu süresince insidans			
	1. yıl	2. yıl	3. yıl	4. yıl
Kombinasyon a (n) Dutasterid Tamsulosin	(n=1610) (n=1623) (n=1611)	(n=1428) (n=1464) (n=1468)	(n=1283) (n=1325) (n=1281)	(n=1200) (n=1200) (n=1112)
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 (≥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. 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: 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: DUTAPROS 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 grup: Testosteron-5-alfa-redüktaz inhibitörleri
ATC kodu: G04C B02

Etki mekanizması
Dutasterid 5α -redüktazın dual inhibitörüdür. Dutasterid, testosteronun dihidrotestosterona (DHT) dönüşmesinden sorumlu olan tip 1 ve tip 2 5α -redüktaz izoenzimlerini inhibe eder. DHT, prostat kanseri ve BPH'nin her ikisi de dahil, prostatın normal, hiperplastik ve malignant büyümesinden sorumlu primer androjendir. Hem Tip 1 ve hem de Tip 2 izoenzimler benign ve prostat kanser dokularında eksprese edilir. Tip 2 benign prostat dokusunda çoğunluktadır, fakat prostat kanserinde, özellikle yüksek gradeli prostat kanserinde, Tip 1'in ekspresyonu BPH'deki ile karşılaştırıldığında artmıştır.

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 5α-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 ortalamaya 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 Cmaks 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*).

Klinik çalışmalar:
BPH için dutasterid monoterapisi
Dutasterid 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, dutasterid, 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 monotrerapisi 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.

4 yıllık tedaviden sonra, 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)

Prostat kanseri riskinin azaltılması için dutasterid monoterapisi
REDUCE çalışmasında, plasebo(16/4126, % 0.4) ile karşılaştırıldığında dutasterid alan kişilerde (30/4105, % 0.7) kalp yetmezliği birleşik terimi için insidans daha yüksekti, ilk kalp yetmezliği vakası için tahmini rölatif risk 1.91 [% 95 CI 1.04, 3.50]idi. Dutasteridin eş zamanlı bir alfa bloker ile birlikte kullanımı olan bir post-hoc analizinde; dutasterid ile birlikte bir alfa bloker alan kişilerde (12/1152, 1.0%) dutasterid ile bir alfa blokeri birlikte almayan kişilerle karşılaştırıldığında daha yüksek kalp yetmezliği birleşik terimi insidansı vardır: Dutasterid alan ve hiç alfa bloker almayan (18/2953, %0.6), placebo ve bir alfa bloker (1/1399, %<0.1) alan, placebo alan ve hiç alfa bloker almayan (15/2727, %0.6). Dutasterid (tek başına veya bir alfa bloker ile kombine olarak) ve kalp yetmezliği arasında nedensel bir ilişki olduğu saptanmamıştır (*Bkz:* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Prostat kanserinin belirlenmesi ve spesifik prostat antijen (PSA) üzerine etkiler
REDUCE popülasyonunda 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. Dutasterid tedavisinin 6 ayından sonra PSA'daki herhangi bir artış, özellikle yüksek gradeli prostat kanserinin öngörülmesinde plasebo ile tedaviden daha fazladır. (6. aydan biyopsiden önceki final PSA'ya kadar, PSA'daki değişimler için ROC eğrisi altında kalan alan (sensitivite ve spesifikliğin bir ölçüsü) plasebo ve dutasterid grubunda, herhangi bir kanser için sırasıyla 0.530 ve 0.637 ($p<0.0001$), yüksek gradeli tümör için sırasıyla 0.593 ve 0.699'dur ($p=0.0001$).) (*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. Sonraki BPH ve prostat kanseri riski azaltma klinik çalışmalarında dutasterid alan 17489 hastada ve dutasterid ve tamsulosin kombinasyonu alan 5027 hastada herhangi bir tedavi grubunda ilave bir vaka rapor edilmemiştir. Dutasteridin uzun süreli kullanımı ve erkek meme kanseri arasındaki ilişki bilinmemektedir.

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

Bütilhidroksi toluen
Crodamol GTCC (Orta zincirli trigliserit)
Jelatin
Gliserol
Titanyum dioksit
Sarı demir oksit

6.2. Geçimsizlikler
Bilinen bir geçimsizliği yoktur

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25^0C'nin altındaki oda sıcaklıklarında ve kuru bir yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Karton kutu içerisinde, 30 yumuşak kapsül içeren PVC/Alu folyo blisterler ve kullanma talimatı.

6.6. Beşeri tbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Özel bir gereklilik yoktur.

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 kaçınmalıdır. Çatlak kapsüllerle temas gerçekleştiğinde, temas eden bölge derhal su ve sabunla yıkanmalıdır (bkz: bölüm 4.4 ve bölüm 4.6).

7. RUHSAT SAHİBİ
KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.
Bağlarbaşı, Gazi Cad. No: 40 Üsküdar / İstanbul
Tel. : 0216 492 57 08
Faks : 0216 334 78 88
E-posta : info@kocakilac.com

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)
232/100

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 01.07.2011
Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
-