

# Dutasteride

G04CB02, januari 2018

## Indicatie

Benigne prostaathyperplasie (BPH).

## Standpunt Epor

In het rapport over de 5-alpha-reductaseremmers van augustus 2013 is dutasteride als referentiemiddel gekozen door Epor voor vergelijking met andere 5-alpha-reductaseremmers.(1)

Dutasteride is geregistreerd voor behandeling van matige tot ernstige symptomen van benigne prostaathyperplasie (BPH) en vermindering van het risico op acute urineretentie (AUR) en chirurgie bij patiënten met matige tot ernstige symptomen van BPH.(2) Dutasteride is sinds 2002 internationaal in de handel. Met dutasteride is voldoende ervaring opgedaan. Dutasteride is een 5-alpha-reductaseremmer.

**Ervaring:** dutasteride is bij een middel groot aantal ouderen in RCTs bestudeerd.

### Effectiviteit:

In 2 RCTs verbeterde dutasteride bij patiënten ouder dan 50 jaar (gemiddelde leeftijd 67 en 68 jaar) de symptoomscore ten opzichte van placebo na 1 jaar significant. Daarnaast verlaagde dutasteride het optreden van urineretentie en operatief ingrijpen ten opzichte van placebo na 2 jaar significant.(3,4) In een gerandomiseerd onderzoek verminderde zowel dutasteride als finasteride het prostaatvolume. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen dutasteride en finasteride betreffende het verbeteren van symptoomscore, verminderen van urineretentie en voorkomen van operatief ingrijpen.(5)

**Bijwerkingen:** het bijwerkingenprofiel is mild en bestaat vooral uit seksuele bijwerkingen en gynaecomastie.(2)

**Interactiepotentieel:** klein met <5 geneesmiddel(groepen).

**Farmacokinetiek:** geen klinisch relevante verschillen tussen jong en oud.(2)

**Dosering:** dosisaanpassing is bij ouderen niet nodig.(2)

**Gebruiksgemak:** dosering 1x daags. Capsules mogen niet worden geopend.

## Ervaring

### Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten >65 zijn er geïncludeerd: >813

Hoeveel patiënten >75 zijn er geïncludeerd: niet bekend

Hoeveel patiënten >85 zijn er geïncludeerd: niet bekend

## **Praktijkervaring**

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-databank 2016)

65-74 jaar: 10.714 mannen en 33 vrouwen.

≥75 jaar: 20.079 mannen en 8 vrouwen.

Dutasteride is gecontra-indiceerd bij vrouwen.(2)

## **Effectiviteit**

In 2 placebo gecontroleerde RCT's verbeterde dutasteride bij patiënten ouder dan 50 jaar (gemiddelde leeftijd 67 en 68 jaar) de symptoomscore ten opzichte van placebo na 1 jaar significant. Er is discussie of het verschil klinisch relevant is.(1) Daarnaast verlaagde dutasteride het optreden van urineretentie en operatief ingrijpen ten opzichte van placebo na 2 jaar significant.(3,4)

In een gerandomiseerd klinisch onderzoek (EPICS), waarbij dutasteride en finasteride met elkaar werden vergeleken over meer dan 6 maanden werden 1630 mannen van >50 jaar met BPH geïncludeerd. (5) Zowel dutasteride als finasteride verminderde het prostaatvolume. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen dutasteride en finasteride betreffende het verbeteren van symptoomscore, verminderen van urineretentie en voorkomen van operatief ingrijpen.

### **Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de oude patiënt?**

Niet bekend.

### **Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

Zes maanden bij mannen >50 jaar.(5)

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Bij 2 retrospectieve studies waar (vooral) 65+ patiënten waren geïncludeerd (gemiddelde leeftijd 72 en 73 jaar), werden dutasteride en finasteride vergeleken. Bij patiënten met dutasteride kregen minder patiënten een prostaatoperatie vergeleken met finasteride (6,3% vs 8,6%).(6,7). Bij 2 andere studies, met patiënten veelal jonger dan 65 jaar (gemiddelde leeftijd 59-63 jaar), werd geen verschil gezien tussen dutasteride en finasteride.(8,9)

## **Bijwerkingen en veiligheid**

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij (kwetsbare) ouderen?**

Maagbezwaren zijn gemeld als bijwerking. Er werden echter geen verschil met placebo gevonden.(4) Malaise en vermoeidheid zijn gemeld echter geen verschillen tussen de 5- $\alpha$ -reductaseremmers onderling en met placebo.(10,11)

Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn impotentie, verminderd libido, ejaculatiestoornissen en gynaecomastie van belang. De frequentie van deze bijwerkingen neemt in de loop van de tijd af, en na 2 jaar is er geen verschil meer met placebo.

Soms (0.1-1%): duizeligheid, alopecia en hypertrichose. Meldingen zijn gedaan van mammacarcinoom bij mannen.

Het number needed to harm is niet bekend.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Niet bekend.

### **Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

1. [WEUSKOP5723:Prostate Cancer in benign prostatic hyperplasia \(BPH\) patients.](#)
2. [Zagallo Capsules Drug Use Investigation](#)

### **Anticholinerge effecten**

Nee.

### **Delier**

Nee.

### **Duizeligheid**

Soms (0.1-1%).

### **Valneiging en/of motorische functie**

Soms (0.1-1%): duizeligheid.

### **Sedatieve effecten**

Nee.

### **Orthostatische effecten**

Nee.

### **Effect op voedselinname**

Nee.

### **Hemostase**

Nee.

### **Cardiovasculaire bijwerkingen**

Zelden (<0,1%) hartfalen.

### **Cognitie**

Nee.

### **Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid**

Het bijwerkingenprofiel is mild en bestaan vooral uit seksuele bijwerkingen en gynaecomastie.

### **Interactiepotentieel**

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?**

Er zijn geen formele interactiestudies met sterke CYP3A4-remmers uitgevoerd. Wel verhoogde verapamil of diltiazem (matige CYP3A4- en P-glycoproteïneremmers) de serumconcentraties van dutasteride met gemiddeld 1,6 tot 1,8 maal. Krachtige CYP3A4-remmers kunnen de serumconcentratie van dutasteride waarschijnlijk verhogen.

### **Farmacokinetiek**

Dutasteride wordt gemetaboliseerd door cytochroom-P450 3A4 en 3A5 en grotendeels als metabolieten in de feces uitgescheiden. Na herhaalde dosering van 0,5 mg/dag, heeft de langzamere, lineaire klaring de overhand en is de halfwaardetijd ongeveer 3-5 weken.

### **Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

### **Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

De farmacokinetiek van 5 mg dutasteride werd geëvalueerd bij 36 gezonde mannen in de leeftijd van 24-87 jaar. De halfwaardetijd was korter bij mannen onder de 50. De halfwaardetijd was niet statistisch verschillend wanneer men 50-69-jarigen vergeleek met de groep van 70 jaar en ouder.(2)

### **Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

Na dagelijkse dosering bereiken de concentraties dutasteride in het serum na 1 maand 65% van de steady-state concentratie en na 3 maanden circa 90%.

### **Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?**

Nee. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 60%.

### **Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?**

Nee.

### **Dosis**

Capsule 1 x 0,5 mg per dag.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?**

Nee.

### **Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Nee.

### **Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Dutasteride is gecontra-indiceerd bij ernstige leverfunctiestoornissen. Bij licht tot matig leverfunctiestoornissen moet voorzichtigheid worden betracht.(2)

### **Gebruiksgemak**

## **Doseringsfrequentie en toediening**

Dosis 1x daags. De capsule moet in zijn geheel worden doorgeslikt, niet stuk bijten of openen. Contact met de vloeistof kan orofaryngeale slijmvlies irritatie geven. De capsules kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

## **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Nee.

## **Patiënten informatie in de bijsluiter**

### **Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?**

Nee.

## **Stoppen van de medicatie**

### **Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

De seksuele bijwerkingen traden op tijdens de behandelperiode van 12 maanden en ongeveer de helft hiervan verdween binnen 6 maanden na het stoppen van de behandeling.(2) De totaal-PSA-spiegels in het serum keren binnen zes maanden na het staken van de behandeling terug naar het uitgangsniveau.(2)

## **Referenties**

1. [http://www.ephor.nl/media/1063/5a\\_reductaseremmers\\_rapport\\_definitief5c9b.pdf](http://www.ephor.nl/media/1063/5a_reductaseremmers_rapport_definitief5c9b.pdf)
2. Samenvatting van de productkenmerken SmPC en patiëntenbijsluiter dutasteride: [https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=111:2:0:ATC:NO:SESSION:P0\\_DOMAIN,P0\\_LANG,P2\\_RESPPG,P2\\_SORT,P2\\_AS\\_ATC:H,NL,10,PRODA,G04CB02](https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=111:2:0:ATC:NO:SESSION:P0_DOMAIN,P0_LANG,P2_RESPPG,P2_SORT,P2_AS_ATC:H,NL,10,PRODA,G04CB02)
3. Roehrborn, C. G., et al. (2002). "Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia." *Urology* 60(3): 434-441.
4. Tsukamoto, T., et al. (2009). "Efficacy and safety of dutasteride in Japanese men with benign prostatic hyperplasia." *Int J Urol* 16(9): 745-750.
5. Nickel, J. C., et al. (2011). "Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS)." *BJU Int* 108(3): 388-394.
6. Cindolo, L., et al. (2013). "The effects of dutasteride and finasteride on BPH-related hospitalization, surgery and prostate cancer diagnosis: a record-linkage analysis." *World J Urol* 31(3): 665-671.
7. Fenter, T. C., et al. (2008). "Dutasteride vs finasteride: assessment of differences in acute urinary retention rates and surgical risk outcomes in an elderly population aged > or =65 years." *Am J Manag Care* 14(5 Suppl 2): S154-159.
8. Issa, M. M., et al. (2007). "A large retrospective analysis of acute urinary retention and prostate-related surgery in BPH patients treated with 5-alpha reductase inhibitors: dutasteride versus finasteride." *Am J Manag Care* 13 Suppl 1: S10-16.

9. Kaplan, S. A., et al. (2012). "A 5-year retrospective analysis of 5alpha-reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side effects and breast complications than dutasteride." Int J Clin Pract 66(11): 1052-1055.
10. Clark, R. V., et al. (2004). "Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5alpha-reductase inhibitor." J Clin Endocrinol Metab 89(5): 2179-2184.
11. Andriole, G. L. and R. Kirby (2003). "Safety and tolerability of the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia." Eur Urol 44(1): 82-88.