

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Avodart 0,5 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 0,5 mg dutasterida.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Vsaka kapsula vsebuje lecitin (ki lahko vsebuje sojino olje). Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Mehke kapsule

Mehke želatinske kapsule so neprozorne, rumene in podolgovate z oznako GX CE2.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje zmernih do hudih simptomov benigne hiperplazije prostate (BHP).

Zmanjševanje tveganja za akutno retenco urina (ARU) in potrebe po kirurškem posegu pri bolnikih z zmernimi do hudimi simptomi BHP.

Za informacije o učinkih zdravljenja in populacijah bolnikov v kliničnih preskušanjih glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Avodart je mogoče uporabiti samega ali v kombinaciji z antagonistom alfa adrenergičnih receptorjev tamsulozinom (0,4 mg) (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

Odrasli (vključno s starejšimi bolniki)

Priporočen odmerek zdravila Avodart je ena kapsula (0,5 mg), ki se vzame peroralno enkrat dnevno. Bolnik mora kapsulo pogoltniti celo. Kapsul ne sme žvečiti ali odpirati, saj lahko pri stiku z vsebino kapsule pride do draženja ustne in žrelne sluznice. Bolnik lahko kapsule jemlje skupaj s hrano ali brez nje. Izboljšanje se sicer lahko opazi že v zgodnji fazi, vendar pa lahko traja tudi do 6 mesecev, preden se doseže učinek zdravljenja. Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati.

Ledvična okvara

Vpliv ledvične okvare na farmakokinetične lastnosti dutasterida ni bil raziskan. Po predvidevanjih pri bolnikih z ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Jetrna okvara

Vpliv jetrne okvare na farmakokinetične lastnosti dutasterida ni bil raziskan, zato je pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4 in poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je uporaba dutasterida kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

4.3 Kontraindikacije

Uporaba zdravila Avodart je kontraindicirana pri:

- ženskah, otrocih in mladostnikih (glejte poglavje 4.6);
- bolnikih, ki so preobčutljivi za dutasterid, druge zaviralce 5-alfa reduktaze, sojo, arašide ali katerokoli drugo pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- bolnikih s hudo jetrno okvaro.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi možnosti za večje tveganje neželenih učinkov (vključno s srčnim popuščanjem) je treba kombinirano zdravljenje predpisati le po natančni oceni koristi in tveganja ter upoštevaje druge možnosti zdravljenja, vključno z možnostjo monoterapij (glejte poglavje 4.2).

Rak prostate in visokostopenjski tumorji

Študija REDUCE je bila 4-letna multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija, ki je proučevala učinek 0,5 mg dutasterida na dan pri bolnikih z velikim tveganjem za raka prostate (vključno z moškimi v starosti od 50 do 75 let s koncentracijo PSA od 2,5 do 10 ng/ml in negativno biopsijo prostate 6 mesecev pred vključitvijo v študijo) v primerjavi s placebom. Rezultati te študije so pokazali večjo pojavnost rakov prostate z oceno 8-10 po Gleasonu med moškimi, ki so prejeli dutasterid ($n = 29$, 0,9 %), kot med tistimi, ki so prejeli placebo ($n = 19$, 0,6 %). Razmerje med dutasteridom in rakom prostate z oceno 8-10 po Gleasonu ni jasno. Zato je treba moške, ki prejemajo zdravilo Avodart, redno ocenjevati glede raka prostate (glejte poglavje 5.1).

Prostatični specifični antigen

Serumska koncentracija prostatičnega specifičnega antigena (PSA) je pomembna komponenta pri odkrivanju raka na prostati. Po 6 mesecih zdravljenja z zdravilom Avodart se povprečne vrednosti PSA v serumu zmanjšajo za približno 50 %.

Bolniki, ki prejemajo zdravilo Avodart, morajo po 6 mesecih zdravljenja z zdravilom Avodart opraviti novo določitev izhodiščnega PSA. Priporoča se redno spremljanje vrednosti PSA.

Vsako potrjeno povečanje od najmanjše vrednosti PSA pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Avodart, lahko pomeni prisotnost raka na prostati ali ne sodelovanje v zdravljenju z zdravilom Avodart. Tako povečanje je treba natančno ovrednotiti, tudi če so vrednosti še v normalnem območju za moške, ki ne jemljejo zaviralca 5-alfa reduktaze (glejte poglavje 5.1). Pri tolmačenju vrednosti PSA pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Avodart, je treba za primerjavo uporabiti predhodne vrednosti PSA med zdravljenjem z dutasteridom.

Ko je določeno novo izhodišče, zdravljenje z zdravilom Avodart ne vpliva na uporabo PSA kot pomoč pri odkrivanju raka prostate.

Celokupne serumske vrednosti PSA se v 6 mesecih po prekinitvi zdravljenja vrnejo na izhodiščne vrednosti. Razmerje med prostim in celokupnim PSA ostaja nespremenjeno tudi pod vplivom zdravila Avodart. Če zdravniki izberejo odstotek prostega PSA kot pomoč pri odkrivanju raka na prostati pri moških, ki se zdravijo z zdravilom Avodart, odstotka prostega PSA dozdevno ni treba prilagoditi.

Preden se uvede zdravljenje z zdravilom Avodart, je treba pri bolnikih opraviti tako digitalni rektalni pregled kot tudi druge preiskave, povezane z odkrivanjem raka na prostati, in jih nato ponavljati v rednih časovnih presledkih.

Srčno-žilni neželeni učinki

V dveh 4-letnih kliničnih študijah je bila incidenca srčnega popuščanja (sestavljene dogodek poročanih dogodkov, predvsem srčnega popuščanja in kongestivnega srčnega popuščanja) nekoliko višja med bolniki, ki so uporabljali kombinacijo zdravila Avodart in antagonista alfa₁ adrenergičnih receptorjev, v prvi vrsti tamsulozina, kot med bolniki, ki te kombinacije niso uporabljali. Vendar je bila pojavnost srčnega popuščanja v teh preskušanjih v vseh skupinah z aktivno učinkovino manjša kot v skupini s placebom, pa tudi drugi podatki, dostopni za dutasterid ali antagoniste adrenergičnih receptorjev alfa-1, ne kažejo večjih srčno-žilnih tveganj (glejte poglavje 5.1).

Neoplazija dojke

Pri moških, ki so jemali dutasterid, so bili v kliničnih preskušanjih in po prihodu zdravila na trg zabeleženi redki primeri raka dojke. Toda epidemiološke študije niso pokazale, da bi bilo tveganje za pojav raka dojke pri moških večje med uporabo zaviralcev 5-alfa reduktaze (glejte poglavje 5.1). Zdravniki morajo bolnikom naročiti, naj jih takoj obvestijo o vsaki spremembi prsnega tkiva, npr. o bulah ali izcedku iz bradavice.

Kapsule, ki puščajo

Dutasterid se absorbira skozi kožo, zato se morajo ženske, otroci in mladostniki izogibati stiku s kapsulami, ki puščajo vsebino (glejte poglavje 4.6). Če pride do stika z vsebino kapsule, je treba stično površino kože takoj umiti z milom in vodo.

Okvara jeter

Pri bolnikih z boleznijo jeter uporaba zdravila Avodart ni bila raziskana. Pri dajanju zdravila Avodart bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter je potrebna previdnost (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Za informacije o zmanjšanju serumskih vrednosti PSA med zdravljenjem z dutasteridom in o smernicah glede odkrivanja raka na prostati glejte poglavje 4.4.

Učinki drugih zdravil na farmakokinetične lastnosti dutasterida

Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A4 in/ali zaviralcev P-glikoproteina:

Dutasterid se v glavnem izloča s pomočjo presnove. *In vitro* študije kažejo, da njegovo presnovo katalizirata CYP3A4 in CYP3A5. Posebne študije o interakcijah z močnimi zaviralci CYP3A4 niso bile izvedene. Vseeno pa so bile pri majhnem številu bolnikov, ki so bili v farmakokinetični študiji populacij sočasno zdravljeni z verapamilom ali diltiazemom (zmerna zaviralca CYP3A4 in zaviralca P-glikoproteina), ugotovljene večje serumske koncentracije dutasterida kot pri ostalih bolnikih, in sicer pri

sočasnem zdravljenju z verapamilom v povprečju za 1,6-krat ter pri sočasnem zdravljenju z diltiazemom v povprečju za 1,8-krat.

Zaradi dolgotrajne uporabe dutasterida v kombinaciji z močnimi zaviralci encima CYP3A4 (npr. ritonavir, indinavir, nefazodon, itrakonazol in ketokonazol v peroralni obliki) se lahko serumske koncentracije dutasterida povečajo. Nadaljnja inhibicija 5-alfa reduktaze zaradi povečane izpostavljenosti dutasteridu ni verjetna, vendar pa je v primeru pojava neželenih učinkov treba oceniti možnost za podaljšanje časovnega intervala med posameznimi odmerki dutasterida. Zavedati se je treba, da se lahko v primeru encimske inhibicije dolg razpolovni čas še dodatno podaljša in tako lahko sočasno zdravljenje traja več kot 6 mesecev, preden se vzpostavi novo stanje ravnovesja.

Dajanje 12 g holestiramina eno uro po enkratnem odmerku 5 mg dutasterida ni vplivalo na farmakokinetične lastnosti dutasterida.

Učinki dutasterida na farmakokinetične lastnosti drugih zdravil

Dutasterid ne učinkuje na farmakokinetične lastnosti varfarina ali digoksina. To kaže, da dutasterid ne inhibira/inducira CYP2C9 ali transportnega P-glikoproteina. Študije interakcij *in vitro* kažejo, da dutasterid ne inhibira encimov CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP3A4.

V majhni dvotedenski študiji (n = 24) pri zdravih moških dutasterid (v odmerku 0,5 mg na dan) ni vplival na farmakokinetiko tamsulozina ali terazosina. Ta študija prav tako ni pokazala farmakodinamičnih interakcij.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Pri ženskah je uporaba zdravila Avodart kontraindicirana.

Nosečnost

Tako kot drugi zaviralci 5-alfa reduktaze tudi dutasterid zavira pretvorbo testosterona v dihidrotestosteron in lahko, če se daje nosečnicam, ki nosijo plod moškega spola, zavre razvoj zunanjih spolovil ploda (glejte poglavje 4.4). V spermi oseb, ki so prejemale zdravilo Avodart v dnevnem odmerku 0,5 mg, so bile dokazane manjše količine dutasterida. Ni znano, ali lahko na moški plod neugodno vpliva, če je njegova mati izpostavljena semenu bolnika, ki se zdravi z zdravilom Avodart (tveganje je največje med prvimi 16 tedni nosečnosti).

Kljub temu pa se priporoča, tako kot pri uporabi vseh zaviralcev 5-alfa reduktaze, da bolnik v primeru, ko je partnerka noseča ali bi lahko bila noseča, uporablja kondom in tako prepreči, da bi partnerka prišla v stik s spermo.

Za informacije o predkliničnih podatkih glejte poglavje 5.3.

Dojenje

Ni znano, ali se dutasterid izloča v materino mleko.

Plodnost

Opisano je, da dutasterid pri zdravih moških vpliva na lastnosti semena (zmanjšanje števila semenčic, količino semena in gibljivosti semenčic) (glejte poglavje 5.1). Možnosti zmanjšane plodnosti moških ni mogoče izključiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na osnovi farmakodinamičnih lastnosti dutasterida se ne pričakuje, da bi zdravljenje z dutasteridom oviralo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

ZDRAVILO AVODART KOT MONOTERAPIJA

Neželeni učinki so se pojavili v prvem letu zdravljenja pri približno 19 % od 2167 bolnikov, ki so v dvoletnih s placebom nadzorovanih študijah III. faze prejeli dutasterid. Večina neželenih učinkov je bila blagih do zmernih, vezani pa so bili na reproduktivni sistem. Po dodatnih 2 letih v odprti podaljšani fazi študij o spremembah profila neželenih učinkov niso poročali.

V spodnji tabeli so prikazani neželeni učinki, o katerih so poročali med nadzorovanimi kliničnimi preskušanjmi in med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet. Našteti neželeni učinki iz kliničnih preskušanj so po raziskovalčevi presoji z zdravilom povezani učinki (z incidenco večjo ali enako 1 %), ki so imeli prvo leto zdravljenja večjo incidenco pri bolnikih, zdravljenih z dutasteridom, kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo. Neželeni učinki, opaženi med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet, temeljijo na spontanih poročilih, zato njihova pogostnost ni znana:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (pogostnosti ni bilo mogoče oceniti).

Organski sistem	Neželeni učinek	Incidenca na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj	
		Incidenca v 1. letu zdravljenja (n = 2167)	Incidenca v 2. letu zdravljenja (n = 1744)
Motnje reprodukcije in dojk	Impotenca*	6,0 %	1,7 %
	Spremenjen (zmanjšan) libido*	3,7 %	0,6 %
	Ejakulacijske motnje* ^	1,8 %	0,5 %
	Bolezni dojk ⁺	1,3 %	1,3 %
Bolezni imunskega sistema	Alergijske reakcije vključno z izpuščajem, srbenjem, urtikarijo, lokaliziranim edemom in angioedemom	Incidenca na podlagi podatkov iz obdobja trženja	
		Neznano	
Psihiatrične motnje	Depresija	Neznano	
Bolezni kože in podkožja	Alopecija (predvsem izpadanje dlak po telesu), hipertrichoza	Občasni	

Motnje reprodukcije in dojk	Bolečine v modih in oteklost mod	Neznano
-----------------------------	----------------------------------	---------

* Ti spolni neželeni učinki so povezani z zdravljenjem z dutasteridom (vključno z monoterapijo in v kombinaciji s tamsulozinom) in lahko trajajo še po prenehanju zdravljenja. Vloga dutasterida pri takšnem trajanju ni znana.

^ Vključuje zmanjšano količino semena.

+ Vključuje občutljivost in povečanje dojk

ZDRAVILO AVODART V KOMBINACIJI Z ANTAGONISTOM ALFA ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV TAMSULOZINOM

Podatki 4-letne študije CombAT, ki je primerjala 0,5 mg dutasterida (n = 1623) in 0,4 mg tamsulozina (n = 1611) enkrat na dan samih ali v kombinaciji (n = 1610), so pokazali naslednje: incidence po raziskovalčevi presoji z zdravilom povezanih neželenih učinkov v prvem, drugem, tretjem oz. četrtem letu zdravljenja so bile 22 %, 6 %, 4 % oz. 2 % za kombinirano zdravljenje z dutasteridom/tamsulozinom, 15 %, 6 %, 3 % oz. 2 % za monoterapijo z dutasteridom in 13 %, 5 %, 2 % oz. 2 % za monoterapijo s tamsulozinom. Večja incidenca neželenih učinkov v prvem letu zdravljenja v skupini, ki je dobivala kombinirano terapijo, je posledica večje incidence motenj reprodukcije, natančneje ejakulacijskih motenj, v tej skupini.

Naslednji po raziskovalčevi presoji z zdravilom povezani neželeni učinki so bili zabeleženi z incidenco večjo ali enako 1 % v prvem letu zdravljenja v študiji CombAT; incidenco teh učinkov med štirimi leti zdravljenja prikazuje spodnja tabela:

Organski sistem	Neželeni učinek	Incidenca med obdobjem zdravljenja			
		1. leto	2. leto	3. leto	4. leto
	Kombinacija ^a (n)	(n = 1610)	(n = 1428)	(n = 1283)	(n = 1200)
	Dutasterid	(n = 1623)	(n = 1464)	(n = 1325)	(n = 1200)
	Tamsulozin	(n = 1611)	(n = 1468)	(n = 1281)	(n = 1112)
Bolezni živčevja	Omotica				
	Kombinacija ^a	1,4 %	0,1 %	< 0,1 %	0,2 %
	Dutasterid	0,7 %	0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %
	Tamsulozin	1,3 %	0,4 %	< 0,1 %	0 %
Srčne bolezni	Srčno popuščanje (sestavljeno izraz ^b)				
	Kombinacija ^a	0,2 %	0,4 %	0,2 %	0,2 %
	Dutasterid	< 0,1 %	0,1 %	< 0,1 %	0 %
	Tamsulozin	0,1 %	< 0,1 %	0,4 %	0,2 %
Motnje reprodukcije in dojk	Impotenca ^c				
	Kombinacija ^a	6,3 %	1,8 %	0,9 %	0,4 %
	Dutasterid	5,1 %	1,6 %	0,6 %	0,3 %

	Tamsulozin	3,3 %	1,0 %	0,6 %	1,1 %
	Spremenjen (zmanjšan) libido ^c				
	Kombinacija ^a	5,3 %	0,8 %	0,2 %	0 %
	Dutasterid	3,8 %	1,0 %	0,2 %	0 %
	Tamsulozin	2,5 %	0,7 %	0,2 %	< 0,1 %
	Ejakulacijske motnje ^{c ^}				
	Kombinacija ^a	9,0 %	1,0 %	0,5 %	< 0,1 %
	Dutasterid	1,5 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Tamsulozin	2,7 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Bolezni dojk ^d				
	Kombinacija ^a	2,1 %	0,8 %	0,9 %	0,6 %
	Dutasterid	1,7 %	1,2 %	0,5 %	0,7 %
	Tamsulozin	0,8 %	0,4 %	0,2 %	0 %

^a Kombinacija = dutasterid 0,5 mg enkrat na dan in tamsulosin 0,4 mg enkrat na dan.

^b Sestavljeni izraz "srčno popuščanje" je obsegal kongestivno srčno popuščanje, srčno popuščanje, popuščanje levega prekata, akutno srčno popuščanje, kardiogeni šok, akutno popuščanje levega prekata, popuščanje desnega prekata, akutno popuščanje desnega prekata, prekatno popuščanje, kardiopulmonalno popuščanje, kongestivno kardiomiopatijo.

^c Ti spolni neželeni učinki so povezani z zdravljenjem z dutasteridom (vključno z monoterapijo in v kombinaciji s tamsulozinom) in lahko trajajo še po prenehanju zdravljenja. Vloga dutasterida pri takšnem trajanju ni znana.

^d Vključuje občutljivost in povečanje dojk.

[^] Vključuje zmanjšano količino semena.

DRUGI PODATKI

Študija REDUCE je pokazala večjo incidenco rakov prostate 8–10 po Gleasonu med moškimi, ki so prejeli dutasterid, kot med tistimi, ki so prejeli placebo (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Ni ugotovljeno, ali je na rezultate te študije vplival učinek dutasterida na zmanjšanje volumna prostate ali s študijo povezani dejavniki.

V kliničnih preskušanjih in uporabi v obdobju trženja so poročali o raku dojke pri moških (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V študijah z zdravilom Avodart so prostovoljci v obliki enkratnih dnevni odmerkov 7 dni prejeli dutasterid v odmerku do 40 mg/dan (80-kratni terapevtski odmerek), kar ni povzročalo pomembnejših skrbi glede varnosti. V kliničnih študijah so osebe 6 mesecev prejemale dutasterid v odmerku 5 mg dnevno, pri čemer razen neželenih učinkov, ki se pojavijo že pri terapevtskih 0,5 mg odmerkih, niso bili opaženi še dodatni neželeni učinki. Za zdravilo Avodart specifični antidot ne obstaja, tako je v primeru suma na preveliko odmerjanje treba zagotoviti ustrezno simptomatsko in podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci testosteron-5-alfa reduktaze. Oznaka ATC: G04C B02.

Dutasterid zmanjšuje vrednosti dihidrotestosterona (DHT) v krvi tako, da inhibira oba izoencima, tako tip 1 5-alfa reduktaze kot tip 2 5-alfa reduktaze, ki sta odgovorna za konverzijo testosterona v DHT.

ZDRAVILO AVODART KOT MONOTERAPIJA

Učinki na DHT/testosteron:

Učinek dnevnih odmerkov zdravila Avodart na zmanjšanje DHT je odvisen od odmerka in se opazi v 1 tednu do 2 tednih (85 % oziroma 90 % zmanjšanje).

Pri bolnikih z BHP, ki so se zdravili z dutasteridom v odmerku 0,5 mg/dan, se je po 1 letu serumski DHT v povprečju zmanjšal za 94 %, po 2 letih pa za 93 %; serumski testosteron se je tako po 1 letu kot po 2 letih povečal za 19 %.

Učinek na volumen prostate:

Znatna zmanjšanja volumna prostate so bila opažena že en mesec po začetku zdravljenja, zmanjševanje pa se je nadaljevalo do 24. meseca ($p < 0,001$). Zaradi zdravila Avodart se je v 12. mesecu skupni volumen prostate zmanjšal v povprečju za 23,6 % (iz 54,9 ml v izhodišču na 42,1 ml), v skupini, ki je prejela placebo, pa se je zmanjšal v povprečju za 0,5 % (iz 54,0 ml na 53,7 ml). Že po enem mesecu je bilo opaženo tudi znatno ($p < 0,001$) zmanjšanje volumna prehodne (tranzitorne) cone prostate, ki se je nadaljevalo do 24. meseca. V 12. mesecu se je v skupini, ki je prejela zdravilo Avodart, volumen prehodne cone prostate v povprečju zmanjšal za 17,8 % (iz 26,8 ml v izhodišču na 21,4 ml), v skupini, ki je prejela placebo, pa se je volumen prehodne cone prostate v povprečju povečal za 7,9 % (iz 26,8 ml na 27,5 ml). Zmanjšanje volumna prostate, doseženo med prvima dvema letoma dvojno slepega zdravljenja, se je ohranilo tudi med dvoletno odprto podaljšano fazo študij. Zmanjšana velikost prostate vodi do izboljšanja simptomov in zmanjšuje tveganje za ARU ter potrebo po operativnem posegu zaradi BHP.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravilo Avodart v odmerku 0,5 mg/dan ali placebo sta bila ovrednotena pri 4325 moških osebah z zmernimi do hudimi simptomi BHP, ki so imeli volumen prostate ≥ 30 ml, vrednosti PSA pa v razponu od 1,5 do 10 ng/ml v treh 2-letnih, multicentričnih, mednarodnih, s placebom nadzorovanih, dvojno slepih študijah primarne učinkovitosti. Študije so se nato nadaljevale z odprto podaljšano fazo do 4 let. Vsi bolniki, ki so ostali vključeni v študijo, so prejeli dutasterid v enakem 0,5 mg odmerku. Po 4 letih je ostalo v študiji 37 % bolnikov, uvodoma randomiziranih na placebo, in 40 % bolnikov, randomiziranih na dutasterid. Večina (71 %) od 2.340 preiskovancev v odprtih podaljšanjih je dokončala 2 dodatni leti odprtega zdravljenja.

Najpomembnejši parametri klinične učinkovitosti so bili t. i. American Urological Association Symptom Index (AUA-SI), največji pretok urina (Q_{max}) in incidenca akutne retence urina ter incidenca potrebe po kirurškem posegu zaradi BHP.

AUA-SI je vprašalnik s sedmimi vprašanji, ki se nanašajo na simptome, povezane z BHP; najvišji možen rezultat je 35 točk. V izhodišču je bil povprečen seštevek točk približno 17. V skupini, ki je prejela placebo, se je seštevek točk po določenem obdobju zdravljenja s placebom izboljšal, in sicer: po šestih mesecih v povprečju za 2,5 točke, po enem letu v povprečju za 2,5 točke in po dveh letih v povprečju za 2,3 točke. V skupini, ki je prejela zdravilo Avodart, se je seštevek točk po šestih mesecih zdravljenja izboljšal za 3,2 točke, po enem letu za 3,8 točke in po dveh letih za 4,5 točke. Razlike med skupinami so bile statistično signifikantne. Izboljšanje indeksa AUA-SI, doseženo med prvima dvema letoma dvojno slepega zdravljenja, se je ohranilo tudi med dvoletno odprto podaljšano fazo študij.

Q_{max} (največji pretok urina)

Povprečen največji pretok urina v izhodišču študij je bil približno 10 ml/s (normalen $Q_{max} \geq 15$ ml/s). V skupini, ki se je zdravila s placebom, se je po enem letu zdravljenja pretok izboljšal za 0,8 ml/s in po dveh letih zdravljenja za 0,9 ml/s. V skupini, ki se je zdravila z zdravilom Avodart, se je po enem letu zdravljenja pretok izboljšal za 1,7 ml/s, po dveh letih zdravljenja pa za 2,0 ml/s. Od 1. do 24. meseca je bila razlika med skupinama statistično signifikantna. Izboljšanje največjega pretoka urina, doseženo med prvima dvema letoma dvojno slepega zdravljenja, se je ohranilo tudi med dvoletno odprto podaljšano fazo študij.

Akutna retenca urina in kirurška intervencija

Po dveh letih zdravljenja je bila incidenca ARU v skupini, ki je prejela placebo, 4,2 %, v skupini, ki je prejela zdravilo Avodart, pa 1,8 % (57 % zmanjšanje tveganja). Ta razlika je statistično signifikantna in pomeni, da se mora 42 bolnikov (95 % interval zaupanja; 30–73) zdraviti dve leti, da bi se preprečil en primer ARU.

Po dveh letih je bila incidenca potrebe po kirurškem posegu zaradi BHP v skupini, ki je prejela placebo, 4,1 %, v skupini, ki je prejela zdravilo Avodart, pa 2,2 % (48 % zmanjšanje tveganja). Ta razlika je statistično signifikantna in pomeni, da se mora 51 bolnikov (95 % interval zaupanja; 33–109) zdraviti dve leti, da bi se preprečila ena kirurška intervencija.

Poraščenost

Učinek dutasterida na poraščenost ni bil posebno preučevan med načrtovano III. fazo, vendar pa lahko zaviralci 5-alfa reduktaze zmanjšajo izpadanje las in pri osebah z moško plešo (androgena alopecija) povzročijo rast las.

Delovanje ščitnice

Delovanje ščitnice je bilo ovrednoteno v enoletni študiji pri zdravih moških. Vrednosti prostega tiroksina so bile pri zdravljenju z dutasteridom stabilne, ob zaključku enoletnega zdravljenja pa so bile vrednosti TSH, v primerjavi s placebom, rahlo povečane (za 0,4 mikroi.e./ml). Spremembe TSH pa se vseeno, zaradi variabilnih vrednosti TSH, niso štete kot klinično pomembne, saj se je povprečen razpon TSH (1,4–1,9 mikroi.e./ml) ohranil v normalnih mejah (0,5–5/6 mikroi.e./ml), vrednosti prostega tiroksina pa so bile pri normalnih vrednostih stabilne in podobne pri zdravljenju tako s placebom kot z dutasteridom. Škodljiv vpliv dutasterida na delovanje ščitnice ni bil opažen v nobeni klinični študiji.

Neoplazija dojke

V 2-letnih kliničnih študijah s 3374 bolnik-leti izpostavljenosti dutasteridu, v času registracije v 2. letu odprte podaljšane faze študije pa so pri bolnikih, ki so se zdravili z dutasteridom, poročali o 2 primerih raka na dojki pri moških in o 1 primeru pri bolniku, ki je prejemal placebo. V 4-letnih kliničnih preskušanjih CombAT in REDUCE, v katerih je bilo 17.489 bolnik-let izpostavljenosti dutasteridu in 5.027 bolnik-let izpostavljenosti kombinaciji dutasterida in tamsulozina, v nobeni terapevtski skupini niso zabeležili primerov raka dojke.

Izvedli so dve epidemiološki študiji primerov s kontrolami, eno v ZDA (n = 339 primerov raka dojke in n = 6.780 kontrol) in drugo v Veliki Britaniji (n = 398 primerov raka dojke in n = 3.930 kontrol) na podlagi zdravstvenih podatkovnih baz. Ti študiji nista pokazali večjega tveganja za pojav raka dojke pri moških ob uporabi zaviralcev 5-AR (glejte poglavje 4.4). Rezultati prve študije niso odkrili pozitivne povezave z rakom dojke pri moških (relativno tveganje za ≥ 1 leto uporabe pred diagnozo raka dojke v primerjavi z < 1 letom uporabe: 0,70, 95 % IZ: 0,34, 1,45). V drugi študiji je bilo ocenjeno razmerje obov za raka dojke v povezavi z uporabo zaviralcev 5-AR v primerjavi z njihovo neuporabo 1,08, 95 % IZ: 0,62, 1,87).

Vzročna povezanost med pojavom raka dojke pri moških in dolgotrajno uporabo dutasterida ni ugotovljena.

Vpliv na plodnost moških

Učinke dutasterida (0,5 mg/dan) na značilnosti semena so proučevali pri zdravih prostovoljcih, starih od 18 do 52 let (n = 27 dutasterid, n = 23 placebo) med 52-tedenskim zdravljenjem in 24-tedenskim spremljanjem po zdravljenju. Od izhodišča do 52. tedna se je v skupini, ki je prejela dutasterid, skupno število semenčic zmanjšalo v povprečju za 23 %, volumen semena v povprečju za 26 %, gibljivost semenčic pa v povprečju za 18 %. Navedeni odstotki so korigirani za spremembe, ki so bile glede na izhodišče opažene v skupini, ki je prejela placebo. Vplivov na koncentracijo in morfologijo semenčic niso opazili. V skupini, ki je prejela dutasterid, je po 24 tednih spremljanja po zdravljenju skupno število semenčic ostalo v povprečju za 23 % manjše kot ob izhodišču. Čeprav so v vseh časovnih točkah srednje vrednosti vseh parametrov semena ostale v mejah normalnih vrednostih in niso dosegle vnaprej določenih kriterijev za klinično pomembno spremembo (30 %), so pri dveh osebah iz skupine, ki je prejela dutasterid, opazili, da se je od izhodišča do 52. tedna število semenčic zmanjšalo za več kot 90 %, nato pa med 24-tedenskim spremljanjem po zdravljenju delno povečalo. Možnost zmanjšane plodnosti moških ne more biti izključena.

ZDRAVILO AVODART V KOMBINACIJI Z ANTAGONISTOM ALFA ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV TAMSULOZINOM

Multicentrična, multinacionalna, randomizirana dvojno slepa študija vzporednih skupin (študija CombAT) je ocenila zdravilo Avodart 0,5 mg/dan (n = 1623), tamsulozin 0,4 mg/dan (n = 1611) in kombinacijo

0,5 mg zdravila Avodart in 0,4 mg tamsulozina (n = 1610) pri preiskovancih z zmernimi do hudimi simptomi BHP, ki so imeli volumen prostate ≥ 30 ml in vrednost PSA od 1,5 do 10 ng/ml. Približno 53 % preiskovancev se je že kdaj zdravilo z zaviralcem 5-alfa reduktaze ali antagonistom alfa adrenergičnih receptorjev. Primarna končna točka učinkovitosti v prvih 2 letih zdravljenja je bila sprememba rezultata IPSS (*International Prostate Symptom Score*), vprašalnika z 8 vprašanji, ki temelji na AUA-SI z dodatnim vprašanjem o kakovosti življenja. Sekundarna končna točka učinkovitosti v 2 letih je vključevala največji pretok urina (Qmax) in volumen prostate. Kombinacija je dosegla značilno razliko za IPSS od 3. meseca v primerjavi z zdravilom Avodart in od 9. meseca v primerjavi s tamsulozinom. Glede največjega pretoka urina (Qmax) je kombinacija dosegla značilno razliko od 6. meseca v primerjavi z zdravilom Avodart in tamsulozinom.

Primarna končna točka učinkovitosti po 4 letih zdravljenja je bil čas do prvega dogodka akutne retence urina ali operacije, povezane z BHP. Po 4 letih zdravljenja je kombinirano zdravljenje statistično značilno zmanjšalo tveganje akutne retence urina in operacij, povezanih z BHP (65,8 % zmanjšanje tveganja, $p < 0,001$ [95 % IZ 54,7 % do 74,1 %]) v primerjavi z monoterapijo s tamsulozinom. Incidenca akutne retence urina ali operacij, povezanih z BHP, je bila do 4. leta 4,2 % pri kombiniranem zdravljenju in 11,9 % pri tamsulozinu ($p < 0,001$). V primerjavi z monoterapijo z zdravilom Avodart je kombinirano zdravljenje zmanjšalo tveganje akutne retence urina ali operacij, povezanih z BHP, za 19,6 % ($p = 0,18$ [95 % IZ - 10,9 % do 41,7 %]). Incidenca akutne retence urina ali operacij, povezanih z BHP, je bila do 4. leta 4,2 % pri kombiniranem zdravljenju in 5,2 % pri zdravilu Avodart.

Sekundarna končna točka učinkovitosti po 4 letih zdravljenja je vključevala čas do kliničnega napredovanja (opredeljenega kot sestavljeni dogodek: poslabšanja IPSS za ≥ 4 točke, z BHP povezanih dogodkov akutne retence urina, inkontinence, okužbe sečil in ledvične insuficience), spremembo IPSS (*International Prostate Symptom Score*), največji pretok urina (Qmax) in volumen prostate. Rezultati po 4 letih zdravljenja so predstavljeni spodaj:

Parameter	Časovna točka	Kombinacija	Avodart	Tamsulozin
Akutna retenca urina ali operacija, povezana z BHP (%)	Incidenca po 48 mesecih	4,2	5,2	11,9 ^a
Klinično napredovanje* (%)	48. mesec	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a
IPSS (enote)	[izhodiščno] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^b	[16,4] -3,8 ^a
Qmax (ml/s)	[izhodiščno] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a
Volumen prostate (ml)	[izhodiščno] 48. mesec (% spremembe od izhodišča)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
Volumen prehodne cone prostate (ml)#	[izhodiščno] 48. mesec (% spremembe od izhodišča)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
Indeks vpliva BHP (BII) (enote)	[izhodiščno] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a
IPSS – vprašanje 8 (zdravstveno stanje, povezano z BPH) (enote)	[izhodiščno] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

Izhodiščne vrednosti so povprečne vrednosti, spremembe od izhodišča pa so korigirane povprečne vrednosti.

* Klinično napredovanje je bilo opredeljeno kot sestavljen dogodek: poslabšanja IPSS za ≥ 4 točke, z BHP povezanih dogodkov ARU, inkontinence, okužbe sečil in ledvične insuficience.

Merjeno v izbranih centrih (13 % randomiziranih bolnikov)

a. Kombinacija je 48. mesec dosegla značilno razliko ($p < 0,001$) v primerjavi s tamsulozinom

b. Kombinacija je 48. mesec dosegla značilno razliko ($p < 0,001$) v primerjavi z zdravilom Avodart

SRČNO-ŽILNI NEŽELENI UČINKI

V 4-letni študiji z zdravilom Avodart v kombinaciji s tamsulozinom pri 4844 moških z BHP (študija CombAT) je bila incidenca sestavljenega dogodka srčnega popuščanja v skupini, ki je uporabljala kombinacijo, večja (14/1610, 0,9 %) kot med uporabo ene ali druge monoterapije: zdravilo Avodart 4/1623 (0,2 %) in tamsulozin 10/1611 (0,6 %).

V ločeni štiriletni študiji 8231 moških v starosti od 50 do 75 let s predhodno biopsijo, negativno za raka prostate, in izhodiščnim PSA med 2,5 ng/ml in 10,0 ng/ml pri moških v starosti od 50 do 60 let oz. 3 ng/ml in 10,0 ng/ml pri moških, starejših od 60 let (študija REDUCE), je bila incidenca sestavljenega dogodka srčnega popuščanja pri preiskovancih, ki so prejeli zdravilo Avodart 0,5 mg enkrat na dan večja (30/4105, 0,7 %) kot pri tistih, ki so prejeli placebo (16/4126, 0,4 %). Post hoc analiza te študije je pokazala večjo incidenco sestavljenega dogodka srčnega popuščanja pri preiskovancih, ki so sočasno prejeli zdravilo Avodart in antagonist alfa adrenergičnih receptorjev (12/1152, 1,0 %), kot pri preiskovancih, ki so prejeli zdravilo Avodart brez antagonist alfa adrenergičnih receptorjev (18/2953, 0,6 %), placebo in antagonist alfa adrenergičnih receptorjev (1/1399, < 0,1 %) ali placebo brez antagonist alfa adrenergičnih receptorjev (15/2727, 0,6 %) (glejte poglavje 4.4).

Izvedli so metaanalizo 12 randomiziranih, s placebom ali primerjalno učinkovino nadzorovanih kliničnih študij (n = 18.802), ki so ocenjevale tveganja za pojav srčno-žilnih neželenih učinkov zaradi uporabe dutasterida (v primerjavi s kontrolami). Ta metaanaliza ni odkrila doslednega statistično značilnega povečanja tveganja za srčno popuščanje (relativno tveganje 1,05, 95 % IZ: 0,71, 1,57), akutni miokardni infarkt (relativno tveganje 1,00, 95 % IZ: 0,77, 1,30) ali možgansko kap (relativno tveganje 1,20, 95 % IZ 0,88, 1,64).

RAK PROSTATE IN VISOKOSTOPENJSKI TUMORJI

V štiriletni primerjavi placeba in zdravila Avodart pri 8231 moških v starosti od 50 do 75 let s predhodno biopsijo, negativno za raka prostate, in izhodiščnim PSA med 2,5 ng/ml in 10,0 ng/ml pri moških v starosti od 50 do 60 let oz. 3 ng/ml in 10,0 ng/ml pri moških, starejših od 60 let (študija REDUCE), so bili za 6.706 bolnikov na voljo podatki o igelni biopsiji prostate (primarno zahtevani po protokolu) za analizo in določitev stopnje po Gleasonu. V študiji so raka prostate diagnosticirali 1517 preiskovancem. Večina z biopsijo ugotovljivih rakov na prostati v obeh terapevtskih skupinah je bila diagnosticirana kot nizkostopenjskih (Gleason 5–6, 70 %).

V skupini, ki je prejela zdravilo Avodart, je bila incidenca rakov prostate 8–10 po Gleasonu večja (n = 29, 0,9 %) kot v skupini, ki je prejela placebo (n = 19, 0,6 %) (p = 0,15). V 1. in 2. letu je bilo število preiskovancev z rakom 8–10 po Gleasonu v skupini, ki je prejela zdravilo Avodart, podobno (n = 17, 0,5 %) kot v skupini, ki je prejela placebo (n = 18, 0,5 %). V 3. in 4. letu pa so v skupini, ki je prejela zdravilo Avodart, diagnosticirali več primerov raka 8–10 po Gleasonu (n = 12, 0,5 %) kot v skupini, ki je prejela placebo (n = 1, < 0,1 %) (p = 0,0035). O vplivu zdravila Avodart po več kot 4 letih pri moških s tveganjem za raka prostate ni podatkov. Odstotek preiskovancev z diagnosticiranim rakom 8–10 po Gleasonu se v skupini, ki je prejela zdravilo Avodart, med časovnimi obdobji študije (1. do 2. leto, 3. do 4. leto) ni spreminjal (0,5 % v vsakem časovnem obdobju). V skupini, ki je prejela placebo, pa je bil odstotek preiskovancev z diagnosticiranim rakom 8–10 po Gleasonu manjši med 3. in 4. letom (< 0,1 %) kot med 1. in 2. letom (0,5 %) (glejte poglavje 4.4). Incidenca rakov prostate 7–10 po Gleasonu se ni razlikovala (p = 0,81).

Dodatna 2-letna spremljevalna študija preskušanja REDUCE ni odkrila novih primerov rakov prostate z oceno 8-10 po Gleasonu.

V štiriletni študiji BHP (CombAT), ki ni obsegala po protokolu obveznih biopsij in v kateri so vse diagnoze raka na prostati temeljile na biopsijah zaradi nekega vzroka, so bili deleži raka 8–10 po Gleasonu z zdravilom Avodart 0,5 % (n = 8), s tamsulozinom 0,7 % (n = 11) in s kombiniranim zdravljenjem 0,3 % (n = 5).

Štiri različne epidemiološke populacijske študije (dve sta temeljili na celotni populaciji 174.895, ena na populaciji 13.892 in ena na populaciji 38.058) so pokazale, da uporaba zaviralcev 5-alfa reduktaze ni povezana ne s pojavom visokostopenjskega raka prostate, ne s pojavom umrljivosti zaradi raka prostate ali s celotno umrljivostjo.

Vzročna povezanost med zdravilom Avodart in visokostopenjskim rakom prostate ni jasna.

Vplivi na spolno funkcijo:

Učinke fiksne kombinacije dutasterid-tamsulozin na spolno funkcijo so ocenili v dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri spolno aktivnih moških z BHP (kombinacija dutasterid-tamsulozin: n = 243, placebo: n = 246). Po 12 mesecih so v skupini s kombinacijo opazili statistično značilno (p < 0,001)

zmanjšanje (poslabšanje) rezultata vprašalnika o spolnem zdravju moških (*Men's Sexual Health Questionnaire*). Zmanjšanje je bilo v glavnem povezano s poslabšanjem na področjih ejakulacije in celotnega zadovoljstva, ne pa s poslabšanjem na področju erekcije. Ti učinki pri udeležencih študije niso vplivali na dojetanje kombinacije in njihovo zadovoljstvo z zdravilom je bilo med celotnim 12-mesečnim obdobjem statistično značilno večje kot s placebom ($p < 0,05$). V tej študiji so se neželeni učinki, povezani s spolno funkcijo, pojavili v 12 mesecih zdravljenja in približno polovica jih je izginila v 6 mesecih po zdravljenju.

Znano je, da imata kombinacija dutasterid-tamsulozin in monoterapija z dutasteridom neželene učinke na spolno funkcijo (glejte poglavje 4.8).

Kot so opažali v drugih kliničnih študijah, vključno s študijama CombAT in REDUCE, se pojavnost s spolno funkcijo povezanih neželenih učinkov med nadaljevanjem zdravljenja sčasoma zmanjša.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorbcija

Po enkratnem peroralnem vnosu dutasterida v odmerku 0,5 mg znaša čas do največje serumske koncentracije dutasterida od 1 ure do 3 ur. Absolutna biološka uporabnost je približno 60 %. Hrana ne vpliva na biološko uporabnost dutasterida.

Porazdelitev

Dutasterid ima velik volumen porazdelitve (300 do 500 litrov) in se v veliki meri ($> 99,5$ %) veže na plazemske proteine. Po 1 mesecu dnevnega odmerjanja doseže serumska koncentracija dutasterida 65 % koncentracije v ravnotežnem stanju, po 3 mesecih dnevnega odmerjanja pa približno 90 % koncentracije v ravnotežnem stanju.

Po 6 mesecih zdravljenja z odmerkom 0,5 mg enkrat dnevno znaša dosežena serumska koncentracija v ravnotežnem stanju (C_{ss}) približno 40 ng/ml. V povprečju 11,5 % dutasterida prehaja iz seruma v spermo.

Biotransformacija

Presnova dutasterida *in vivo* je obsežna. *In vitro* se dutasterid presnavlja s citokrom P450 3A4 in 3A5 v tri monohidroksilirane presnovke in en dihidroksiliran presnovek.

Po peroralnem vnašanju dutasterida v odmerku 0,5 mg/dan in doseženem ravnotežnem stanju se od 1,0 % do 15,4 % (v povprečju 5,4 %) prejetega odmerka izloči v nespremenjeni obliki z blatom. Preostali se izloči z blatom v obliki 4 glavnih presnovkov, ki posamezno vsebujejo 39 %, 21 %, 7 % in 7 % z zdravilom povezane snovi, in v obliki 6 manj pomembnih presnovkov (vsak manj kot 5 %). V človeškem urinu so dutasterid v nespremenjeni obliki dokazali le v sledovih (manj kot 0,1 % odmerka).

Izločanje

Izločanje dutasterida je odvisno od odmerka in zdi se, da se proces lahko opiše z dvema vzporednima potema izločanja, od katerih se ena pri klinično relevantnih koncentracijah zasiti, druga pa ne. Pri nizkih serumskih koncentracijah (manj kot 3 ng/ml) se dutasterid hitro očisti po obeh, tako po od koncentracije odvisni kot po od koncentracije neodvisni poti izločanja. Enkratni odmerki po 5 mg ali manj kažejo hiter očistek in kratko razpolovno dobo (od 3 do 9 dni).

Pri terapevtskih koncentracijah, ki nastopijo po ponavljajočih se odmerkih 0,5 mg/dan, prevlada počasnejša, linearna pot izločanja, razpolovna doba pa je približno od 3 do 5 tednov.

Starejši bolniki

Farmakokinetične lastnosti dutasterida so bile raziskovane pri 36 zdravih osebah moškega spola, ki so bile stare od 24 do 87 let in so prejele dutasterid v enkratnem odmerku 5 mg. Starost ni pomembno vplivala na izpostavljenost dutasteridu, razpolovna doba pa je bila pri moških, mlajših od 50 let, krajša. Razpolovna doba pa ni bila statistično različna, če so primerjali skupino z osebami, starimi od 50 do 69 let, in skupino z osebami, starejšimi od 70 let.

Ledvična okvara

Učinek ledvične okvare na farmakokinetične lastnosti dutasterida ni bil raziskan. Toda ker se po doseženem ravnotežnem stanju z 0,5 mg odmerkom dutasterida manj kot 0,1 % odmerka pojavi v človeškem urinu, se pri bolnikih z ledvično okvaro klinično pomembno povečanje plazemskih koncentracij dutasterida ne pričakuje (glejte poglavje 4.2).

Jetrna okvara

Učinek jetrne okvare na farmakokinetične lastnosti dutasterida ni bil raziskan (glejte poglavje 4.3). Ker se dutasterid v glavnem izloča s pomočjo presnove, se pri takšnih bolnikih pričakuje povečanje plazemskih koncentracij dutasterida in podaljšanje njegove razpolovne dobe (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Trenutne študije splošne toksičnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala niso pokazale posebnega tveganja za človeka.

Študije toksičnih vplivov na sposobnost razmnoževanja pri samcih podgan so pokazale zmanjšano težo prostate in seminalnih vezikul, zmanjšano sekrecijo akcesornih spolnih žlez in zmanjšanje pokazateljev plodnosti (povzročeno s farmakološkim učinkom dutasterida). Klinični pomen takšnih ugotovitev ni poznan.

Če se je dutasterid dajal brejim podganam in kunčicam, so, tako kot pri drugih zaviralcih 5-alfa reduktaze, opazili feminizacijo fetusov moškega spola. Dutasterid so odkrili v krvi samic podgan, če so se parile s samci, ki so dobivali dutasterid. Po dajanju dutasterida primatom med gestacijo in izpostavljenosti fetusov moškega spola vrednostim v krvi, ki so znatno presegle tiste, do katerih lahko pride s človeško spermo, feminizacije fetusov moškega spola niso opazili. Malo je verjetno, da bi prenos dutasterida s spermo škodljivo prizadel človeški plod moškega spola.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

monogliceridi in digliceridi kaprilne/kaprinske kisline
butilhidroksitoluen (E321)

Ovojnica kapsule:

želatina
glicerol
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
srednjeveržni trigliceridi
lecitin (lahko vsebuje sojino olje)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti z neprozorno PVC/PVDC/aluminij prevleko, ki vsebujejo 10 mehkih želatinskih kapsul in so pakirani v škatlice po 10, 30, 50, 60 ali 90 kapsul. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Dutasterid se absorbira skozi kožo, zato se je treba izogibati stiku s kapsulami, ki puščajo vsebino. V primeru stika z vsebino kapsule je treba stično površino kože takoj sprati z milom in vodo (glejte poglavje 4.4).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/04/00243/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 26. 03.2004

Datum zadnjega podaljšanja: 17.08.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 03. 2021