

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Dutasterid STADA 0,5 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena mehka kapsula vsebuje 0,5 mg dutasterida.

Pomožna snov z znanim učinkom: lecitin (lahko vsebuje sojino olje)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mehka kapsula

Kapsule so neprozorne, rumene, podolgovate, mehke želatinaste kapsule, ki vsebujejo rumenkasto oljnato tekočino. Kapsule so brez oznak.

Dimenzije mehkih kapsul: $19 \pm 0,8$ mm x $6,9 \pm 0,4$ mm.

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 skupinah bolnikov v kliničnih preskušanjih glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Dutasterid STADA je mogoče uporabljati samostojno ali v kombinaciji z antagonistom adrenergičnih receptorjev alfa tamsulozinom (0,4 mg) (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

Odrasli (vključno s starejšimi bolniki)

Priporočeni odmerek zdravila Dutasterid STADA je ena kapsula (0,5 mg), ki jo bolnik vzame peroralno, enkrat na dan. Izboljšanje se sicer lahko opazi že v zgodnji fazi, vendar pa lahko traja tudi do 6 mesecev, preden se doseže odziv na zdravljenje. Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z ledvično okvaro

Vpliv ledvične okvare na farmakokinetiko dutasterida ni bil raziskan. Prilagoditev odmerjanja pri bolnikih z ledvično okvaro ni predvidena (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z jetrno okvaro

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

Način uporabe

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.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba zdravila Dutasterid STADA je kontraindicirana pri:

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi možnega povečanega tveganja za pojav neželenih učinkov (vključno s srčnim popuščanjem) je treba kombinirano zdravljenje predpisati le po natančni oceni koristi in tveganja ter pri tem upoštevati druge možnosti zdravljenja, vključno z monoterapijami (glejte poglavje 4.2).

Srčno popuščanje:

V dveh 4-letnih kliničnih študijah je bila pojavnost srčnega popuščanja (sestavljeno izraz za dogodke, o katerih so poročali, predvsem srčno popuščanje in kongestivno srčno popuščanje) večja pri preiskovancih, ki so uporabljali kombinacijo dutasterida in antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa, predvsem tamsulozina, kot pri preiskovancih, ki niso uporabljali kombinacije. V teh dveh preskušanjih je bila pojavnost srčnega popuščanja majhna ($\leq 1\%$) in se je med študijama razlikovala (glejte poglavje 5.1).

Vplivi na prostatični specifični antigen (PSA) in odkrivanje raka prostate:

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

Serumska koncentracija prostatičnega specifičnega antigena (PSA) je pomembna komponenta pri odkrivanju raka prostate. Po 6 mesecih zdravljenja dutasterid povzroči zmanjšanje povprečnih vrednosti PSA v serumu za približno 50 %.

Bolnikom, ki jemljejo dutasterid, je treba po 6 mesecih zdravljenja z zdravilom Dutasterid STADA na novo določiti izhodiščno vrednost PSA. Priporočljivo je redno spremljanje vrednosti PSA. Vsako potrjeno povečanje od najmanjše vrednosti PSA pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Dutasterid STADA, lahko kaže na prisotnost raka prostate (zlasti visoke stopnje raka) ali nesodelovanje pri zdravljenju z zdravilom Dutasterid STADA. Vsako 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 vrednotenju vrednosti PSA pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Dutasterid STADA, je treba za primerjavo uporabiti predhodne vrednosti PSA.

Po določitvi nove izhodiščne vrednosti PSA zdravljenje z zdravilom Dutasterid STADA ne vpliva na uporabo PSA kot pomoč pri odkrivanju raka prostate (glejte poglavje 5.1).

Celokupne serumske vrednosti PSA se v 6 mesecih po ukinitvi zdravljenja vrnejo na izhodiščne vrednosti. Razmerje med vrednostmi prostega in celokupnega PSA ostaja nespremenjeno tudi pod vplivom dutasterida. Če zdravniki izberejo odstotek prostega PSA kot pomoč pri odkrivanju raka prostate pri moških, ki se zdravijo z zdravilom Dutasterid STADA, te vrednosti ni treba prilagoditi.

Rak prostate in visokostopenjski tumorji:

Rezultati ene klinične študije (študija REDUCE) pri moških z večjim tveganjem za raka prostate so pokazali večjo pojavnost raka prostate patološke stopnje 8–10 po Gleasonu med moškimi, ki so jemali dutasterid, kot med tistimi, ki so jemali placebo. Razmerje med dutasteridom in visokostopenjskim rakom prostate ni jasno. Moške, ki jemljejo zdravilo Dutasterid STADA, je treba redno ocenjevati glede tveganja za raka prostate, vključno s preiskavo za vrednost PSA (glejte poglavje 5.1).

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.

Jetrna okvara:

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

Neoplazija dojke:

Pri moških, ki so jemali dutasterid med kliničnimi preskušnji (glejte poglavje 5.1) in v obdobju trženja, so poročali o raku dojke. Zdravniki morajo bolnikom naročiti, naj jih takoj obvestijo o vsaki spremembi prsnega tkiva, npr. o bulah ali izcedku iz bradavice. Trenutno ni jasno, ali obstaja vzročna povezanost med pojavom raka dojke pri moških in dolgotrajno uporabo dutasterida.

To zdravilo vsebuje lecitin, ki je pridobljen iz sojinega olja. Če ste alergični na arašide ali sojo, ne uporabljajte tega zdravila (glejte poglavje 4.3).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Za informacijo o zmanjšanju serumskih vrednosti PSA med zdravljenjem z dutasteridom in o smernicah glede odkrivanja raka prostate glejte poglavje 4.4.

Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko dutasterida

Sočasna uporaba z zaviralci CYP3A4 in/ali zaviralci P-glikoproteina:

Dutasterid se v glavnem izloča s pomočjo presnove. Študije *in vitro* kažejo, da njegovo presnovo katalizirata CYP3A4 in CYP3A5. Formalnih študij medsebojnega delovanja z močnimi zaviralci CYP3A4 niso izvedli. So pa v populacijski farmakokinetični študiji pri majhnem številu bolnikov, ki so bili sočasno zdravljeni z verapamilom ali diltiazemom (zmerna zaviralca CYP3A4 in zaviralca P-glikoproteina), ugotovili večje serumske koncentracije dutasterida kot pri ostalih bolnikih, in sicer pri sočasnem zdravljenju z verapamilom v povprečju 1,6-krat večje ter pri sočasnem zdravljenju z diltiazemom v povprečju 1,8-krat večje.

Zaradi dolgotrajne uporabe dutasterida v kombinaciji z močnimi zaviralci encima CYP3A4 (npr. z ritonavirjem, indinavirjem, nefazodonom, itrakonazolom in ketokonazolom v peroralni obliki) lahko pride do povečanja serumskih koncentracij dutasterida. Nadaljnje zaviranje 5-alfa reduktaze zaradi povečane izpostavljenosti dutasteridu ni verjetno. Kljub temu je treba v primeru opaženih neželenih učinkov razmisliti o zmanjšanju pogostnosti odmerjanja dutasterida. Zavedati se je treba, da se lahko v primeru zaviranja delovanja encimov dolg razpolovni čas še dodatno podaljša in je tako lahko potrebnih več kot 6 mesecev sočasnega zdravljenja, preden se vzpostavi novo stanje dinamičnega ravnovesja.

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

Učinki dutasterida na farmakokinetiko drugih zdravil

Dutasterid ne vpliva na farmakokinetiko varfarina ali digoksina. To kaže, da dutasterid ne zavira/inducira CYP2C9 ali transportnega P-glikoproteina. Študije medsebojnega delovanja *in vitro* kažejo, da dutasterid ne zavira 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

Zdravilo Dutasterid STADA je kontraindicirano za uporabo pri ženskah.

Plodnost

Poročali so o vplivu dutasterida na lastnosti semena (zmanjšano število semenčic, zmanjšan volumen semenske tekočine in zmanjšana gibljivost semenčic) pri zdravih moških (glejte poglavje 5.1). Možnosti zmanjšane plodnosti pri moških ne moremo izključiti.

Nosečnost

Tako kot drugi zaviralci 5-alfa reduktaze tudi dutasterid zavira pretvorbo testosterona v dihidrotestosteron in lahko, če se daje nosečnicam, ki nosijo zarodek moškega spola, zavira razvoj zunanjih spolovil zarodka (glejte poglavje 4.4). V semenu moških, ki so jemali dutasterid v odmerku 0,5 mg na dan, so odkrili majhne količine dutasterida. Ni znano, ali lahko izpostavljenost matere semenu bolnika, ki se zdravi z dutasteridom, neugodno vpliva na moški zarodek (tveganje je največje v prvih 16 tednih nosečnosti).

Kot pri vseh zaviralcih 5-alfa reduktaze, kadar je bolnikova partnerka noseča ali bi lahko bila noseča, je priporočljivo izogibanje izpostavljenosti semenu z uporabo kondoma.

Za informacije o predkliničnih podatkih glejte poglavje 5.3.

Dojenje

Ni znano, ali se dutasterid izloča v materino mleko.

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

DUTASTERID KOT MONOTERAPIJA

Približno 19 % od 2.167 bolnikov, ki so dobivali dutasterid v 2 leti trajajočih, s placebom primerjanih preskušanjih, je v prvem letu zdravljenja imelo neželene učinke. Večina neželenih dogodkov je bila blagih do zmernih, vezani pa so bili na reproduktivni sistem. Po dodatnih 2 letih odprte podaljšane faze študij niso poročali o spremembah profila neželenih dogodkov.

V spodnji preglednici so prikazani neželeni učinki, o katerih so poročali med nadzorovanimi kliničnimi preskušnji in med spremljanjem zdravila v obdobju trženja. Našteti neželeni dogodki iz kliničnih preskušanj so po presoji raziskovalca dogodki, povezani z uporabo zdravila (s pojavnostjo večjo ali enako 1 %), ki so se v prvem letu zdravljenja pojavljali v večji meri pri bolnikih, zdravljenih z dutasteridom, kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo. Neželeni dogodki iz izkušenj v obdobju trženja so bili identificirani iz spontanih poročil, zato njihova resnična pojavnost 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 iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Organski sistem	Neželeni učinek	pojavnost na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj	
		pojavnost v 1. letu zdravljenja (n = 2.167)	pojavnost v 2. letu zdravljenja (n = 1.744)
Motnje reprodukcije in dojk	impotenca*	6,0 %	1,7 %
	spremenjen (zmanjšan) libido*	3,7 %	0,6 %
	motnje ejakulacije*	1,8 %	0,5 %
	bolezni dojk ⁺	1,3 %	1,3 %
Bolezni imunskega sistema	alergijske reakcije, vključno z izpuščajem, srbenjem, urtikarijo, lokaliziranim edemom in angioedemom	pojavnost na podlagi podatkov iz obdobja trženja	
		neznana	
Psihiatrične motnje	depresivno razpoloženje	neznana	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (predvsem izpadanje dlak po telesu), hipertrichoza	občasni	
Motnje reprodukcije in dojk	bolečina v modih in oteklost mod	neznana	

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

⁺ Vključno z občutljivostjo dojk in povečanjem dojk.

DUTASTERID V KOMBINACIJI Z ANTAGONISTOM ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV ALFA TAMSULOZINOM

Podatki 4-letne študije CombAT, ki je primerjala uporabo 0,5 mg dutasterida (n = 1.623) in 0,4 mg tamsulozina (n = 1.611) enkrat na dan kot monoterapija in v kombinaciji (n = 1.610), so pokazali naslednje pojavnosti neželenih dogodkov, ki so po presoji raziskovalca povezani z uporabo zdravila: 22 % v prvem letu, 6 % v drugem letu, 4 % v tretjem letu in 2 % v četrtem letu zdravljenja za kombinirano zdravljenje z dutasteridom/tamsulozinom; 15 % v prvem letu, 6 % v drugem letu, 3 % v tretjem letu in 2 % v četrtem letu za monoterapijo z dutasteridom in 13 % v prvem letu, 5 % v drugem letu, 2 % v tretjem letu in 2 % v četrtem letu za monoterapijo s tamsulozinom. Večja pojavnost neželenih dogodkov v prvem letu zdravljenja v skupini, ki je dobivala kombinirano terapijo, je posledica večje pojavnosti motenj reprodukcije, natančneje motenj ejakulacije, v tej skupini.

O naslednjih neželenih dogodkih, ki so po presoji raziskovalca povezani z uporabo zdravila, so poročali s pojavnostjo večjo ali enako 1 % v prvem letu zdravljenja v študiji CombAT; pojavnost teh učinkov tekom štirih let zdravljenja prikazuje spodnja preglednica:

Organski sistem	Neželeni učinek	pojavnost med obdobjem zdravljenja			
		1. leto	2. leto	3. leto	4. leto
	kombinacija ^a (n)	(n = 1.610)	(n = 1.428)	(n = 1.283)	(n = 1.200)

	dutasterid	(n = 1.623)	(n = 1.464)	(n = 1.325)	(n = 1.200)
	tamsulozin	(n = 1.611)	(n = 1.468)	(n = 1.281)	(n = 1.112)
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 (sestavljene izrazi ^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, psihiatrične motnje, preiskave	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 %
	motnje ejakulacije ^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 tamsulozin 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 dogodki so povezani z zdravljenjem z dutasteridom (vključno z monoterapijo in v kombinaciji s tamsulozinom). Ti neželeni učinki lahko trajajo še po prenehanju zdravljenja. Vloga dutasterida pri takšnem trajanju ni znana.

^d Vključno z občutljivostjo dojk in povečanjem dojk.

DRUGI PODATKI

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

V kliničnih preskušanjih in pri 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 dutasteridom pri prostovoljcih so le-ti 7 dni jemali enkratni dnevni odmerek 40 mg dutasterida na dan (80-kratnik terapevtskega odmerka), pri čemer ni prišlo do pomembnih pomislekov glede varnosti. V kliničnih študijah so preiskovanci 6 mesecev jemali dutasterid v odmerku 5 mg na dan, pri čemer dodatni neželeni učinki, razen tistih, ki se pojavijo že pri terapevtskih odmerkih 0,5 mg, niso bili opaženi. Za dutasterid specifični antidot ne obstaja, zato je v primeru suma na preveliko odmerjanje treba zagotoviti simptomatsko in podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni sečil, zaviralci testosteron-5-alfa reduktaze, oznaka ATC: G04CB02

Dutasterid zmanjšuje vrednosti dihidrotestosterona (DHT) v krvi tako, da zavira oba izoencima, 5-alfa reduktazo tipa 1 in 5-alfa reduktazo tipa 2, ki sta odgovorna za pretvorbo testosterona v DHT.

ZDRAVILO DUTASTERID STADA KOT MONOTERAPIJA

Učinki na DHT/testosteron:

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

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 dutasterida se je v 12. mesecu skupni volumen prostate zmanjšal v povprečju za 23,6 % (z izhodiščne vrednosti 54,9 ml na 42,1 ml), v skupini, ki je jemala placebo, pa se je zmanjšal v povprečju za 0,5 % (s 54,0 ml na 53,7 ml). Že po enem mesecu so bila opažena tudi znatna ($p < 0,001$) zmanjšanja volumna prehodne (tranzitorne) cone prostate, ki so se nadaljevala do 24. meseca. V 12. mesecu se je v skupini, ki je jemala dutasterid, volumen prehodne cone prostate v povprečju zmanjšal za 17,8 % (z izhodiščne vrednosti 26,8 ml na 21,4 ml), v skupini, ki je jemala placebo, pa se je volumen prehodne cone prostate v povprečju povečal za 7,9 % (s 26,8 ml na 27,5 ml). Zmanjšanje volumna prostate, opaženo med prvima dvema letoma dvojno slepega zdravljenja, se je ohranilo tudi med dveletno odprto podaljšano fazo študij. Zmanjšana velikost prostate vodi do izboljšanja simptomov in do zmanjšane tveganja za ARU ter potrebo po kirurškem posegu zaradi BHP.

KLINIČNE ŠTUDIJE

Dutasterid v odmerku 0,5 mg/dan ali placebo sta bila ovrednotena v treh 2-letnih, multicentričnih, mednarodnih, s placebom primerjanih, dvojno slepih študijah primarne učinkovitosti pri 4.325 preiskovancih 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. Študije so se nato nadaljevale z odprto podaljšano fazo do 4 let. Vsi bolniki, ki so ostali vključeni v študijo, so jemali dutasterid v enakem odmerku, 0,5 mg. 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 pojavnost akutne retence urina ter pojavnost 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 jemala 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 jemala dutasterid, 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 skupinama so bile statistično značilne. Izboljšanje indeksa AUA-SI, doseženo med prvima dvema letoma dvojno slepega zdravljenja, se je ohranilo tudi med dveletno odprto podaljšano fazo študij.

Q_{max} (največji pretok urina)

Izhodiščna vrednost največjega povprečnega pretoka urina je bila v študijah približno 10 ml/s (normalen $Q_{max} \geq 15$ ml/s). V skupini, ki je jemala placebo, 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 dutasteridom, 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 značilna. Izboljšanje največjega pretoka urina, doseženo med prvima dvema letoma dvojno slepega zdravljenja, se je ohranilo tudi med dveletno odprto podaljšano fazo študij.

Akutna retenca urina in kirurška intervencija

Po dveh letih zdravljenja je bila pojavnost ARU v skupini, ki je jemala placebo, 4,2 %, v skupini, ki je jemala dutasterid, pa 1,8 % (57-odstotno zmanjšanje tveganja). Ta razlika je statistično značilna in pomeni, da se mora 42 bolnikov (95-odstotni interval zaupanja (IZ); 30–73) zdraviti dve leti, da bi se preprečil en primer ARU.

Po dveh letih je bila pojavnost potrebe po kirurškem posegu zaradi BHP v skupini, ki je jemala placebo, 4,1 %, v skupini, ki je jemala dutasterid, pa 2,2 % (48-odstotno zmanjšanje tveganja). Ta razlika je statistično značilna in pomeni, da se mora 51 bolnikov (95-odstotni IZ; 33–109) zdraviti dve leti, da bi se preprečil en kirurški poseg.

Poraščenost

Učinek dutasterida na poraščenost ni bil formalno raziskan med načrtovano III. fazo, vendar pa bi lahko zaviralci 5-alfa reduktaze zmanjšali izpadanje las in lahko 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 mikro i.e./ml). Spremembe TSH pa se vseeno, zaradi variabilnih vrednosti TSH, niso štejele kot klinično pomembne, saj se je povprečni razpon TSH (1,4–1,9 mikro i.e./ml) ohranil v normalnih mejah (0,5–5/6 mikro i.e./ml), vrednosti prostega tiroksina pa so bile stabilne znotraj normalnih vrednostih 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 preskušanjih z izpostavljenostjo dutasteridu 3.374 bolnikov-let in v času registracije v 2-letni odprti podaljšani fazi študij so poročali o 2 primerih raka dojke pri bolnikih, ki so

se zdravili z dutasteridom, in o 1 primeru pri bolniku, ki je jemal placebo. V 4-letnih kliničnih preskušanjih CombAT in REDUCE, v katerih je bila izpostavljenost dutasteridu 17.489 bolnik-let in izpostavljenost kombinaciji dutasterida in tamsulozina 5.027 bolnik-let, niso zabeležili primerov raka dojke v nobeni od skupin zdravljenja.

Trenutno ni jasno, ali obstaja vzročna povezava med pojavom raka dojke pri moških in dolgotrajno uporabo dutasterida.

Vpliv na plodnost moških

Učinke dutasterida (0,5 mg/dan) na značilnosti semena so preučevali pri zdravih prostovoljcih, starih od 18 do 52 let (n = 27 za dutasterid, n = 23 za placebo) med 52-tedenskim zdravljenjem in 24-tedenskim spremljanjem po zdravljenju. Od izhodišča do 52. tedna se je v skupini, ki je jemala dutasterid, skupno število semenčic zmanjšalo v povprečju za 23 %, volumen semenske tekočine v povprečju za 26 %, gibljivost semenčic pa v povprečju za 18 %. Navedeni odstotki so korigirani za spremembe od izhodiščne vrednosti, zabeležene v skupini, ki je jemala placebo. Vpliva na koncentracijo in morfologijo semenčic niso opazili. V skupini, ki je jemala 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 vrednosti in niso dosegle vnaprej določenih kriterijev za klinično pomembno spremembo (30 %), so pri dveh preiskovancih v skupini, ki je jemala 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 popravilo. Možnosti zmanjšane plodnosti pri moških ne moremo izključiti.

DUTASTERID V KOMBINACIJI Z ANTAGONISTOM ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV ALFA TAMSULOZINOM

Multicentrična, mednarodna, randomizirana, dvojno slepa študija vzporednih skupin (študija CombAT) je ocenila dutasterid 0,5 mg/dan (n = 1.623), tamsulozin 0,4 mg/dan (n = 1.611) in kombinacijo 0,5 mg dutasterida in 0,4 mg tamsulozina (n = 1.610) 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 predhodno že zdravilo z zaviralcem 5-alfa reduktaze ali antagonistom adrenergičnih receptorjev alfa. Primarni končni cilj učinkovitosti v prvih 2 letih zdravljenja je bila sprememba rezultata IPSS (*International Prostate Symptom Score*), ki ga določijo na osnovi vprašalnika z 8 vprašanji, ki temelji na AUA-SI z dodatnim vprašanjem o kakovosti življenja. Sekundarna končna cilja učinkovitosti zdravljenja v 2 letih sta vključevala največji pretok urina (Q_{max}) in volumen prostate.

Kombinacija je dosegla značilno razliko za IPSS od 3. meseca v primerjavi z dutasteridom in od 9. meseca v primerjavi s tamsulozinom. Glede največjega pretoka urina (Q_{max}) je kombinacija dosegla značilno razliko od 6. meseca v primerjavi z dutasteridom in tamsulozinom.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti po 4 letih zdravljenja je bil čas do prvega dogodka ARU ali kirurškega posega, povezanega z BHP. Po 4 letih zdravljenja je kombinirano zdravljenje statistično značilno zmanjšalo tveganje za ARU ali kirurški poseg, povezan z BHP (65,8-odstotno zmanjšanje tveganja, $p < 0,001$ [95-odstotni IZ 54,7 % do 74,1 %]) v primerjavi z monoterapijo s tamsulozinom. Pojavnost ARU ali kirurškega posega, povezanega 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 dutasteridom je kombinirano zdravljenje zmanjšalo tveganje za ARU ali kirurški poseg, povezan z BHP, za 19,6 % ($p = 0,18$ [95-odstotni IZ; 10,9 % do 41,7 %]). Pojavnost ARU ali kirurškega posega, povezanega z BHP, je bila do 4. leta 4,2 % pri kombiniranem zdravljenju in 5,2 % pri dutasteridu.

Sekundarni opazovani dogodki oziroma končni cilji učinkovitosti po 4 letih zdravljenja so vključevali čas do kliničnega napredovanja bolezni (opredeljenega kot sestavljeni dogodek: poslabšanje IPSS za ≥ 4 točke, ARU, povezana z BHP, inkontinenca, okužba sečil in ledvična insuficienca), spremembo

rezultata IPSS, največji pretok urina (Q_{max}) in volumen prostate. Rezultati po 4 letih zdravljenja so predstavljeni spodaj:

Parameter	Časovna točka	Kombinacija	Dutasterid	Tamsulozin
ARU ali kirurški poseg, povezan z BHP (%)	Pojavnost 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
Q_{max} (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 BHP) (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 sestavljeni dogodek: poslabšanje IPSS za ≥ 4 točke, ARU, povezana z BHP, inkontinenca, okužba sečil in ledvična insuficienca.

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 dutasteridom.

SRČNO POPUŠČANJE:

V 4-letni študiji z dutasteridom v kombinaciji s tamsulozinom pri 4.844 moških z BHP (študija CombAT) je bila pojavnost sestavljenega dogodka srčnega popuščanja v skupini, ki je uporabljala kombinacijo, večja (14/1.610, 0,9 %) kot med uporabo ene ali druge monoterapije: dutasterida 4/1.623 (0,2 %) in tamsulozina 10/1.611 (0,6 %).

V ločeni 4-letni študiji pri 8.231 moških v starosti od 50 do 75 let s predhodno negativno biopsijo za raka prostate in izhodiščno vrednostjo PSA med 2,5 ng/ml in 10,0 ng/ml pri moških, starih od 50 do 60 let, oziroma med 3 ng/ml in 10,0 ng/ml pri moških, starejših od 60 let (študija REDUCE), je bila pojavnost sestavljenega dogodka srčnega popuščanja pri preiskovancih, ki so jemali dutasterid 0,5 mg enkrat na dan, večja (30/4.105, 0,7 %), kot pri tistih, ki so jemali placebo (16/4.126, 0,4 %). Post hoc analiza te študije je pokazala večjo pojavnost sestavljenega dogodka srčnega popuščanja pri preiskovancih, ki so sočasno jemali dutasterid in antagonist adrenergičnih receptorjev alfa (12/1.152, 1,0 %), kot pri preiskovancih, ki so jemali dutasterid brez antagonist adrenergičnih receptorjev alfa (18/2.953, 0,6 %), placebo in antagonist adrenergičnih receptorjev alfa (1/1.399, < 0,1 %) ali placebo brez antagonist adrenergičnih receptorjev alfa (15/2.727, 0,6 %) (glejte poglavje 4.4).

Rak prostate in visokostopenjski tumorji

V 4-letni primerjavi placeba in dutasterida pri 8.231 moških v starosti od 50 do 75 let s predhodno negativno biopsijo za raka prostate in izhodiščno vrednostjo PSA med 2,5 ng/ml in 10,0 ng/ml pri moških, starih od 50 do 60 let, oziroma med 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 1.517 preiskovancem. Večina primerov raka prostate, ki jih je bilo mogoče ugotoviti z biopsijo v obeh skupinah zdravljenja, je bila diagnosticiranih kot nizkostopenjskih (Gleason 5–6, 70 %).

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

V 4-letni študiji BHP (CombAT), ki ni obsegala po protokolu obveznih biopsij, in v kateri so vse diagnoze raka prostate temeljile na biopsijah zaradi nekega vzroka, so bili deleži raka patološke stopnje 8–10 po Gleasonu za dutasterid 0,5 % ($n = 8$), za tamsulozin 0,7 % ($n = 11$) in za kombinirano zdravljenje 0,3 % ($n = 5$).

Vzročna povezanost med dutasteridom in visokostopenjskim rakom prostate ni jasna.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratnem peroralnem vnosu dutasterida v odmerku 0,5 mg znaša čas do največje serumske koncentracije dutasterida od 1 ure do 3 ure. 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 beljakovine. Po 1 mesecu dnevnega odmerjanja doseže serumska koncentracija dutasterida 65 % koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja, po 3 mesecih dnevnega odmerjanja pa približno 90 % koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja.

Po 6 mesecih zdravljenja z odmerkom 0,5 mg enkrat na dan znaša dosežena serumska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{ss}) približno 40 ng/ml. Porazdelitev dutasterida iz seruma v seme je v povprečju znašala 11,5 %.

Izločanje

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 odmerjanju 0,5 mg dutasterida na dan do doseženega stanja dinamičnega ravnovesja, se 1,0 % do 15,4 % (v povprečju 5,4 %) prejetega odmerka izloči v nespremenjeni obliki z blatom. Preostali del odmerka se izloči z blatom v obliki 4 glavnih presnovkov, ki posamezno predstavljajo 39 %, 21 %, 7 % in 7 % z zdravilom povezane snovi, in v obliki 6 manj pomembnih presnovkov (vsak

manj kot 5 %). V človeškem urinu zaznamo le sledove nespremenjenega dutasterida (manj kot 0,1 % odmerka).

Izločanje dutasterida je odvisno od odmerka in kaže, da se proces lahko opiše z dvema vzporednima potema izločanja, od katerih se ena pri klinično relevantnih koncentracijah nasiči, druga pa ne.

Pri majhnih serumskih koncentracijah (manj kot 3 ng/ml) se dutasterid hitro izloči po obeh poteh, 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, po ponavljajočih se odmerkih 0,5 mg na dan, prevlada počasnejša, linearna pot izločanja, razpolovna doba pa je približno od 3 tedne do 5 tednov.

Starejši

Farmakokinetika dutasterida je bila raziskana pri 36 zdravih preiskovancih moškega spola, ki so bili stari od 24 do 87 let in so prejeli 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 ni bila statistično različna, če so primerjali skupino preiskovancev, starih od 50 do 69 let, in skupino preiskovancev, starejših od 70 let.

Ledvična okvara

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

Jetrna okvara

Učinek jetrne okvare na farmakokinetiko dutasterida ni bil raziskan (glejte poglavje 4.3). Ker se dutasterid v glavnem izloča preko presnove, se pri takšnih bolnikih pričakuje zvečanje 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 kancerogenosti niso pokazale posebnega tveganja za človeka.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja na samcih podgan so pokazale zmanjšano maso prostate in seminalnih veziklov, zmanjšano izločanje akcesornih spolnih žlez in zmanjšanje pokazateljev plodnosti (povzročeno s farmakološkim učinkom dutasterida). Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Če se je dutasterid dajal brejim samicam podgan in kuncev, so, tako kot pri drugih zaviralcih 5-alfa reduktaze, opazili feminizacijo ploda 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 plodov moškega spola vrednostim v krvi, ki so znatno presegale tiste, do katerih lahko pride preko človeškega semena, feminizacije plodov moškega spola niso opazili. Verjetnost, da bi prenos dutasterida s semenom škodljivo vplival na človeški plod moškega spola, je majhna.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

butilhidroksitoluen (E321)

glicerol monokaprilat monokaprinat (vrsta I)

Ovojnica kapsule:

želatina

glicerol

titanov dioksid (E171)

rumeni železov oksid (E172)

Druge sestavine:

nasičeni srednjeveržni trigliceridi

lecitin (lahko vsebuje sojino olje) (E322)

prečiščena voda

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.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Beli neprozorni PVC/PVDC – aluminijasti pretisni omoti, ki vsebujejo 10, 30, 50, 60, 90 in 100 kapsul ali beli neprozorni PVC/PVDC – aluminijasti perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki, ki vsebujejo 10x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1 in 100x1 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 Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Nemčija

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

H/16/02236/001-012

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21. 9. 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 3. 6. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2. 4. 2020