

## 1. IME ZDRAVILA

Dutasterid Accord 0,5 mg mehke kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena mehka kapsula vsebuje 0,5 mg dutasterida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena mehka kapsula vsebuje lecitin (ki lahko vsebuje sojino olje).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mehke kapsule

Neprozorne, rumene, podolgovate in mehke želatinaste kapsule, napolnjene z bistro do rumeno tekočino, brez oznak.

Velikost mehkih kapsul:  $19 \pm 0,8$  mm  $\times$   $6,9 \pm 0,4$  mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

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

Zmanjšanje tveganja za akutno zadrževanje 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

#### Odmerjanje

Zdravilo Dutasterid Accord je mogoče uporabiti 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)*

Priporočen odmerek zdravila Dutasterid Accord je ena kapsula (0,5 mg), ki se 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 učinek zdravljenja. Pri starejših odmerka ni treba prilagajati.

#### *Okvara ledvic*

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

#### *Okvara jeter*

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

## Način uporabe

Bolnik mora kapsulo pogoltniti celo. Kapsul ne sme žvečiti ali odpirati, saj lahko stik z vsebino kapsule vodi do draženja ustne in žrelne sluznice. Bolnik lahko kapsule jemlje skupaj s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Uporaba zdravila Dutasterid Accord 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 katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- bolnikih s hudo okvaro jeter.

### **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 upošteva druge možnosti zdravljenja, vključno z možnostjo monoterapij (glejte poglavje 4.2).

#### *Srčnožilni neželeni učinki*

V dveh 4-letnih kliničnih študijah je bila incidenca srčnega popuščanja (sestavljeno dogodek poročanih dogodkov, predvsem srčnega popuščanja in kongestivnega srčnega popuščanja) večja med bolniki, ki so uporabljali kombinacijo dutasterida in antagonista adrenergičnih receptorjev alfa, v prvi vrsti tamsulozina, kot med bolniki, ki te kombinacije niso uporabljali. Vendar je bila incidenca srčnega popuščanja v teh preskušanih manjša v vseh skupinah, zdravljenih z učinkovino, kot v skupini s placebom, drugi podatki, ki so na voljo za dutasterid ali antagoniste adrenergičnih receptorjev alfa, pa ne podpirajo sklepa glede povečanega srčnožilnega tveganja (glejte poglavje 5.1).

#### *Rak prostate in tumorji visoke stopnje*

V študiji REDUCE, 4-letni, multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, so preučevali učinek dutasterida 0,5 mg na dan pri bolnikih z velikim tveganjem za raka prostate (vključno z moškimi, starimi od 50 do 75 let, z ravnmi 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 incidenco rakov prostate stopnje 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 %). Povezava med dutasteridom in rakom prostate stopnje 8-10 po Gleasonu ni jasna. Moške, ki prejemajo zdravilo Dutasterid Accord, je treba redno ocenjevati glede raka prostate (glejte poglavje 5.1).

#### *Prostatični specifični antigen (PSA)*

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

Bolniki, ki prejemajo dutasterid, morajo po 6 mesecih zdravljenja z zdravilom Dutasterid Accord opraviti novo določitev izhodišnega PSA. Priporoča se redno spremljanje vrednosti PSA. Vsako potrjeno povečanje od najmanjše vrednosti PSA pri bolnikih, ki se zdravijo z dutasteridom, lahko pomeni prisotnost raka prostate ali zdravljenje neskladno z navodili zdravnika pri zdravljenju z dutasteridom. Tako povečanje je treba natančno ovrednotiti, tudi če so vrednosti še v normalnem območju za moške, ki ne jemljejo zaviralca 5 $\alpha$ -reduktaze (glejte poglavje 5.1). Pri vrednotenju vrednosti PSA pri bolnikih, ki jemljejo dutasterid, je treba za primerjavo uporabiti predhodne vrednosti PSA.

Ko je določeno novo izhodišče, zdravljenje z dutasteridom ne vpliva na uporabo PSA kot pomoč pri postavljanju diagnoze 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

dutasterida. Če zdravniki izberejo odstotek prostega PSA kot pomoč pri odkrivanju raka na prostati pri moških, ki se zdravijo z dutasteridom, odstotka prostega PSA predvidoma ni treba prilagoditi.

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

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

#### *Neoplazija prsi*

Pri moških, ki so jemali dutasterid med kliničnimi preskušnji in v obdobju trženja, so redko poročali o raku na prsih. Vendar epidemiološke študije niso pokazale povečanega tveganja za razvoj raka na prsih pri moških, ki so jemali zaviralce 5 $\alpha$ -reduktaze (glejte poglavje 5.1). Zdravniki morajo bolnikom naročiti, naj jih takoj obvestijo o vsaki spremembi tkiva prsi, npr. o zatrdlinah ali izcedku iz bradavic.

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

## **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.

#### *Vpliv drugih zdravil na farmakokinetične lastnosti dutasterida*

##### *Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A4 in/ali zaviralcev P-glikoproteina*

Dutasterid se v glavnem izloča s pomočjo presnove. Študije *in vitro* kažejo, da njegovo presnovo katalizirata CYP3A4 in CYP3A5. Običajne 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 višje 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. ritonavirjem, indinavirjem, nefazodon, itrakonazolom in ketokonazolom v peroralni obliki) se lahko serumske koncentracije dutasterida povišajo. Nadaljnja inhibicija 5-alfa reduktaze zaradi povečane izpostavljenosti dutasteridu ni verjetna, vendar pa je v primeru pojava neželenih učinkov treba razmisliti o zmanjšanju pogostnosti odmerjanja 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 dinamičnega ravnovesja.

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

#### *Vpliv dutasterida na farmakokinetične lastnosti drugih zdravil*

Dutasterid ne vpliva 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 farmakokinetične lastnosti tamsulozina ali terazosina. Ta študija prav tako ni pokazala farmakodinamičnih interakcij.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Zdravilo Dutasterid Accord je kontraindicirano za uporabo pri ženskah.

##### *Plodnost*

Poročali so o vplivu dutasterida pri zdravih moških na lastnosti semena (zmanjšano število semenčic, zmanjšan volumen semenske tekočine in zmanjšana gibljivost semenčic – glejte poglavje 5.1). Možnost zmanjšane plodnosti pri moških ne more biti izključena.

##### *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 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).

Kadar je bolnikova partnerka noseča ali bi lahko bila noseča, se kot pri vseh zaviralcih 5-alfa reduktaze, priporoča 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 upravljanje strojev**

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

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### **DUTASTERID KOT MONOTERAPIJA**

Neželeni učinki so se pojavili v prvem letu zdravljenja pri približno 19 % od 2.167 bolnikov, ki so v dvoletnih s placebom nadzorovanih študijah III. faze prejeli dutasterid. Večina neželenih učinkov vezanih na reproduktivni sistem, je bila blagih do zmernih. 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 preskušnji in med spremljanjem zdravila v obdobju trženja. Našteti neželeni učinki iz kliničnih preskušanj so po presoji raziskovalca 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 v obdobju trženja, temeljijo na spontanih poročilih, zato njihova incidenca 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 iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinek	Incidenca na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj	
		Incidenca v 1. letu zdravljenja (n = 2.167)	Incidenca 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 prsi+	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	
		neznana	
Psihiatrične motnje	depresija	neznana	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (predvsem izpadanje dlak po telesu), hipertrichoza	občasni	
Motnje reprodukcije in dojk	boleča in otekla moda	neznana	

\* 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.

^ Vključno z zmanjšanim volumnom semenske tekočine

+ Vključno z občutljivostjo prsi in povečanjem prsi

#### DUTASTERID V KOMBINACIJI Z ANTAGONISTOM ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV ALFA TAMSULOZINOM

Podatki 4-letne študije CombAT, ki je primerjala 0,5 mg dutasterida (n = 1.623) in 0,4 mg tamsulozina (n = 1.611) enkrat na dan samih ali v kombinaciji (n = 1.610), so pokazali naslednje: incidence z zdravilom povezanih neželenih učinkov po presoji raziskovalca 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 incidenca neželenih učinkov v prvem letu zdravljenja v skupini, ki je dobivala kombinirano terapijo, je posledica večje incidence motenj reprodukcije, natančneje motenj ejakulacije, v tej skupini.

Naslednji po presoji raziskovalca z zdravilom povezani neželeni učinki so bili zabeleženi z incidenco večjo ali enako 1 % v prvem letu zdravljenja v študiji CombAT; incidenco teh učinkov tekom štirih let zdravljenja prikazuje spodnja tabela:

Organski sistem	Neželeni učinek	Pojavnost med obdobjem zdravljenja			
		1. leto	2. leto	3. leto	4. leto
	kombinacija <sup>a</sup> (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)
	omotica				
Bolezni živčevja	kombinacija <sup>a</sup>	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 %
	srčno popuščanje (sestavljene izraz <sup>b</sup> )				
Srčne bolezni	kombinacija <sup>a</sup>	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 %
	impotenca <sup>c</sup>				
Motnje reprodukcije in dojk, psihiatrične motnje, preiskave	kombinacija <sup>a</sup>	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 <sup>c</sup>				
	kombinacija <sup>a</sup>	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 <sup>c^</sup>				
	kombinacija <sup>a</sup>	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 prsi <sup>d</sup>				
	kombinacija <sup>a</sup>	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 %

<sup>a</sup> Kombinacija = dutasterid 0,5 mg enkrat na dan in tamsulozin 0,4 mg enkrat na dan.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> Vključuje občutljivost in povečanje prsi

<sup>^</sup> Vključuje zmanjšan volumen semenske tekočine

## 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 je na rezultate te študije vplival učinek dutasterida na zmanjšanje volumna prostate ali s študijo povezani dejavniki.

V kliničnih preskušanjih in po uporabi v obdobju trženja so poročali o raku prsi 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V študijah z dutasteridom so prostovoljci 7 dni jemali enkratni dnevni odmerek 40 mg dutasterida na dan (80-kratnik terapevtskega odmerka), kar ni povzročalo pomembnejših pomislekov glede varnosti. V kliničnih študijah so osebe 6 mesecev jemale 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: zaviralci testosteron-5-alfa reduktaze  
Oznaka ATC: G04C B02

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

#### **ZDRAVILO DUTASTERID ACCORD 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 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 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, doseženo 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 zmanjšuje tveganje za ARU ter potrebo po kirurškem posegu zaradi BHP.

##### *Klinična učinkovitost in varnost*

Dutasterid v odmerku 0,5 mg/dan ali placebo sta bila ovrednotena v treh 2-letnih, multicentričnih, mednarodnih, s placebom nadzorovanih, dvojno slepih študijah primarne učinkovitosti pri 4.325 preiskovancih z zmernimi do hudimi simptomi BHP, ki so imeli volumen prostate  $\geq 30$  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. vprašalnik za točkovno vrednotenje simptomov (*American Urological Association Symptom Index*, AUA-SI), največji pretok urina ( $Q_{max}$ ) in pojavnost akutnega zadrževanja 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 skupinami 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<sub>max</sub> (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.

#### *Akutno zadrževanje 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 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 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 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 prsi*

V 2-letnih kliničnih preskušanjih z izpostavljenostjo dutasteridu 3.374 bolnikov-let in v pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom v 2. letu odprte podaljšane faze študije so poročali o 2 primerih raka prsi pri moških, 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 bilo 17.489 bolnik-let izpostavljenosti dutasteridu in 5.027 bolnik-let izpostavljenosti kombinaciji dutasterida in tamsulozina, niso zabeležili primerov raka prsi v nobeni terapevtski skupini.

Dve, s primeri nadzorovani, epidemiološki študiji, ena na podlagi zdravstvenih zbirk podatkov iz ZDA (n = 339 primerov raka na prsih in n = 6780 kontrolnih bolnikov) in druga iz Združenega kraljestva (n = 398 primerov raka na prsih in n = 3930 kontrolnih bolnikov) nista pokazali povečanja tveganja za razvoj raka na prsih pri moških pri uporabi zaviralcev 5-alfa reduktaze (glejte poglavje 4.4). Rezultati prve študije niso pokazali pozitivne povezave z rakom na prsih pri moških (relativno tveganje za  $\geq 1$ -letno uporabo pred diagnozo raka na prsih v primerjavi z  $< 1$ -letno uporabo: 0,70; 95-% IZ 0,34, 1,45). V drugi študiji je bilo ocenjeno relativno tveganje raka na prsih, povezanega z uporabo zaviralcev 5-alfa reduktaze, v primerjavi z neuporabo: 1,08; 95-% IZ 0,62, 1,87.

Vzročna povezanost med pojavom raka prsi pri moških in dolgotrajno uporabo dutasterida ni bila dokazana.

### *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. Vplivov 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 povečalo. Možnost zmanjšanja plodnosti pri moških ne more biti izključena.

## 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  $\geq 30$  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 adrenergičnih receptorjev alfa. Primarna končna točka učinkovitosti v prvih 2 letih zdravljenja je bila sprememba rezultata mednarodnega vprašalnika za vrednotenje simptomov (IPSS, *International Prostate Symptom Score*), tj. vprašalnika z 8 vprašanji, ki temelji na AUA-SI z dodatnim vprašanjem o kakovosti življenja. Sekundarni končni točki učinkovitosti zdravljenja v 2 letih sta vključevali največji pretok urina (Qmax) 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 (Qmax) je kombinacija dosegla značilno razliko od 6. meseca v primerjavi z dutasteridom in tamsulozinom.

Primarna končna točka 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 in 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.

Sekundarna končna točka učinkovitosti po 4 letih zdravljenja je vključevala čas do kliničnega napredovanja bolezni (opredeljenega kot sestavljeni dogodek: poslabšanje IPSS za  $\geq 4$  točke, ARU, povezana z BHP, inkontinenca, okužba sečil in ledvična insuficienca), spremembo 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 <sup>a</sup>
Klinično napredovanje* (%)	48. mesec	12,6	17,8 <sup>b</sup>	21,5 <sup>a</sup>
IPSS (enote)	[izhodiščno] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 <sup>b</sup>	[16,4] -3,8 <sup>a</sup>
$Q_{max}$ (ml/s)	[izhodiščno] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 <sup>a</sup>
Volumen prostate (ml)	[izhodiščno] 48. mesec (% spremembe od izhodišča)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 <sup>a</sup>
Volumen prehodne cone prostate (ml)#	[izhodiščno] 48. mesec (% spremembe od izhodišča)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 <sup>a</sup>
Indeks vpliva BHP (BII) (enote)	[izhodiščno] 48. mesec (% spremembe od izhodišča)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 <sup>b</sup>	[5,3] -1,2 <sup>a</sup>
IPSS – vprašanje 8 (zdravstveno stanje, povezano z BPH) (enote)	[izhodiščno] 48. mesec (% spremembe od izhodišča)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 <sup>b</sup>	[3,6] -1,1 <sup>a</sup>

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

\* Klinično napredovanje je bilo opredeljeno kot sestavljeni dogodek: poslabšanje IPSS za  $\geq 4$  točke, ARU, povezana z BHP, inkontinenca, okužba sečil in ledvična insuficienca.

# Merjeno v izbranih centrih (13 % randomiziranih bolnikov)

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

<sup>b</sup> Kombinacija je 48. mesec dosegla značilno razliko ( $p < 0,001$ ) v primerjavi z dutasteridom

SRČNI NEŽELENI UČINKI:

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: dutasterid 4/1.623 (0,2 %) in tamsulozin 10/1.611 (0,6 %).

V ločeni 4-letni študiji 8.231 moških v starosti od 50 do 75 let s predhodno biopsijo, negativno 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).

V metaanalizi 12-randomiziranih, s placebom in primerjalnim zdravilom nadzorovanih kliničnih študij (n = 18,802), ki so ocenjevale tveganje za razvoj srčnožilnih neželenih učinkov zaradi uporabe dutasterida (v primerjavi s kontrolnimi skupinami), niso ugotovili doslednega statistično pomembnega povečanja tveganja za srčno popuščanje (RR 1,05; 95-% IZ 0,71, 1,57), akutni miokardni infarkt (RR 1,00; 95-% IZ 0,77, 1,30) ali možgansko kap (RR 1,20; 95-% IZ 0,88, 1,64).

### **Rak prostate in tumorji visoke stopnje**

V 4-letni primerjavi placeba in dutasterida pri 8.231 moških v starosti od 50 do 75 let s predhodno biopsijo, negativno 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 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 terapevtskih skupinah je bilo diagnosticiranih kot tumorji nizke stopnje (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).

Dodatna 2-letna nadaljevalna študija preskušanja REDUCE ni ugotovila nobenih novih primerov raka prostate stopnje 8–10 po Gleasonu.

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).

V štirih epidemioloških, populacijskih študijah (od katerih sta dve temeljili na skupni populaciji 174,895, ena na populaciji 13,892 in ena na populaciji 38,058) so pokazali, da uporaba zaviralcev 5-

alfa reduktaze ni povezana s pojavnostjo raka prostate visokega stadija, rakom prostate ali skupno umrljivostjo.

Vzročna povezanost med dutasteridom in rakom prostate visoke stopnje 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, kot pa s poslabšanjem na področju erekcije. Ti učinki pri udeležencih študije niso vplivali na dožemanje 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 opazili 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

### Absorpcija

Po enkratnem peroralnem vnosu dutasterida v odmerku 0,5 mg znaša čas do najvišje 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 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. V povprečju 11,5 % dutasterida prehaja iz seruma v seme.

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 odmerjanju 0,5 mg dutasterida na dan in doseženem stanju 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 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 kaže, da se proces lahko opiše z dvema vzporednima potema izločanja, od katerih se ena pri klinično relevantnih koncentracijah nasiči, druga pa ne.

Pri nizkih 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, 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*

Farmakokinetične lastnosti dutasterida so bile raziskane pri 36 zdravih preiskovancih moškega spola, ki so bili stari od 24 do 87 let in so jemali 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 značilno različna, če so primerjali skupino preiskovancev, starih od 50 do 69 let, in skupino preiskovancev, starejših od 70 let.

#### Ledvična okvara

Vpliv ledvične okvare na farmakokinetične lastnosti 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 zvišanje plazemskih koncentracij pri bolnikih z ledvično okvaro, ne pričakuje (glejte poglavje 4.2).

#### Jetrna okvara

Vpliv 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 zvišanje 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 ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije toksičnih vplivov na sposobnost razmnoževanja pri 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 takih ugotovitev ni poznan.

Če se je dutasterid dajal brejim podganam in samicam 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 ploda moškega spola vrednostim v krvi, ki so znatno presegle tiste, do katerih lahko pride s človeškim semenom, feminizacije ploda moškega spola niso opazili. Malo je verjetno, da bi prenos dutasterida s semenom škodljivo vplival na človeški plod moškega spola.

## **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:*

trigliceridi, srednjeveržni

lecitin (lahko vsebuje sojino olje) (E322)  
voda, prečiščena

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

48 mesecev

## **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 pretisni omoti iz PVC/PVDC-aluminija, ki vsebujejo 10, 30, 50, 60 in 90 kapsul in deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki, ki vsebujejo 10x1, 30x1, 50x1, 60x1 in 90x1 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 potrebno izogibati stiku s kapsulami, ki puščajo vsebino. Ob stiku z vsebino kapsule, je treba stično površino kože nemudoma umiti z milom in vodo (glejte poglavje 4.4).

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

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7  
Warszawa, 02-677  
Poljska

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

H/18/02361/001-010

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

Datum prve odobritve: 16.04.2018

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

3.1.2020