

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lestedon 0,5 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 0,5 mg dutasterida.

Pomožni snovi z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuje lecitin (ki lahko vsebuje sojino olje) (E322).

Ena kapsula vsebuje propilenglikol.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mehka kapsula

Lestedon kapsule so podolgovate, mehke želatinske kapsule (velike približno 16,5 mm × 6,5 mm) svetlorumene barve, napolnjene s prozorno tekočino.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Zmanjševanje tveganja za akutno retenco urina (ARU) in potrebo 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 Lestedon 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)

Priporočeni odmerek zdravila Lestedon je ena kapsula (0,5 mg), ki jo bolnik vzame peroralno enkrat na dan.

Čeprav se izboljšanje lahko pojavi že v zgodnji fazi, pa lahko traja tudi do 6 mesecev, preden se doseže učinek zdravljenja. Prilagajanje odmerka pri starejših ni potrebno.

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

Pediatrična populacija

Zdravilo Lestodon ni namenjeno za uporabo pri otrocih (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

peroralna uporaba

Bolnik mora kapsule pogoltniti cele in jih ne sme žvečiti ali odpreti, saj lahko stik z vsebino kapsule povzroči draženje sluznice ust in žrela.

Kapsule se lahko jemljejo skupaj s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Lestodon je kontraindicirano 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 okvaro jeter.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi možnosti povečanega tveganja za pojav neželenih dogodkov (vključno s srčnim popuščanjem) je treba kombinirano zdravljenje predpisati le po natančni oceni razmerja med tveganji in koristmi zdravljenja ter po razmisleku o drugih možnostih zdravljenja, vključno z monoterapijami (glejte poglavje 4.2).

Rak prostate in tumorji visoke stopnje

V 4-letni, multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji REDUCE so raziskovali učinek dutasterida v odmerku 0,5 mg na dan pri bolnikih z visokim tveganjem za raka prostate (vključno z moškimi, starimi od 50 do 75 let, z ravnimi 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 višjo incidenco raka prostate z Gleasonovim indeksom 8–10 pri moških, ki so jih zdravili z dutasteridom (n = 29; 0,9 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (n = 19; 0,6 %). Povezava med dutasteridom in rakom prostate z Gleasonovim indeksom 8–10 ni jasna. Pri moških, ki jemljejo zdravilo Lestodon, je zato treba opravljati redne preglede za odkrivanje raka prostate (glejte poglavje 5.1).

Za prostatno specifični antigen (PSA)

Serumska koncentracija za prostatno specifičnega antigena (PSA) je pomemben dejavnik pri odkrivanju raka prostate. Dutasterid povzroči, da se povprečne serumske koncentracije PSA po 6 mesecih zdravljenja znižajo za približno 50 %.

Pri bolnikih, ki jemljejo dutasterid, je treba po 6 mesecih zdravljenja z zdravilom Lestodon na novo določiti izhodiščno vrednost PSA. Nato se priporoča redno spremljanje vrednosti PSA. Vsako potrjeno povečanje od najmanjše vrednosti PSA med zdravljenjem z zdravilom Lestodon je lahko znak raka prostate ali tega, da se bolnik ne drži predpisanega zdravljenja z zdravilom Lestodon. Takšno povečanje je treba skrbno ovrednotiti, tudi če so vrednosti še vedno znotraj normalnega razpona za moške, ki ne jemljejo zaviralcev 5-alfa reduktaze (glejte poglavje 5.1). Pri interpretaciji vrednosti PSA pri bolniku, ki jemlje zdravilo Lestodon, je treba za primerjavo uporabiti predhodne vrednosti PSA.

Ko se določi nova izhodiščna vrednost, zdravljenje z dutasteridom ni ovira za uporabo PSA kot orodja za pomoč pri diagnozi raka prostate.

Skupne serumske koncentracije PSA se v 6 mesecih po prekinitvi zdravljenja vrnejo na izhodiščne vrednosti. Razmerje med prostim in celokupnim PSA ostane nespremenjeno tudi pod vplivom dutasterida. Če zdravniki izberejo odstotek prostega PSA kot pomoč pri odkrivanju raka prostate pri moških, ki se zdravijo z zdravilom Lestedon, te vrednosti predvidoma ni potrebno prilagoditi.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lestedon in v rednih intervalih med zdravljenjem je treba pri bolnikih opraviti digitalno preiskavo rektuma in druge preiskave za odkrivanje raka prostate.

Srčno-žilni neželeni dogodki

V dveh 4-letnih kliničnih študijah je bila incidenca srčnega popuščanja (sestavljeno izraz za dogodka, o katerih so poročali, zlasti srčno popuščanje in kongestivno srčno popuščanje) nekoliko višja pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo dutasterida in antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa, zlasti tamsulozina, kot pri bolnikih, ki te kombinacije niso prejeli. Vendar pa je bila incidenca srčnega popuščanja v teh preskušanjih v vseh skupinah, ki so jih zdravili s preskušanim zdravilom, nižja kot v skupini s placebom, prav tako pa tudi drugi podatki, ki so na voljo za dutasterid ali antagoniste adrenergičnih receptorjev alfa, ne podpirajo zaključka o povečanem tveganju za srčno-žilne bolezni (glejte poglavje 5.1).

Neoplazija dojke

Pri moških, ki so jemali dutasterid, so bili v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila zabeleženi redki primeri raka dojke. Vendar pa epidemiološke študije niso pokazale povečanega tveganja za razvoj raka dojke pri moških ob uporabi zaviralcev 5-alfa reduktaze (glejte poglavje 5.1). Zdravniki morajo bolnikom naročiti, naj jih takoj obvestijo o kakršnih koli spremembah v prsnem tkivu, kot so zatrdline ali izcedek iz bradavice.

Kapsule, ki puščajo vsebino

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 s kapsulami, ki puščajo vsebino, je treba prizadeto mesto takoj umiti z milom in vodo.

Okvara jeter

Uporaba dutasterida pri bolnikih z boleznijo jeter ni bila raziskana. Pri uporabi dutasterida pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2, poglavje 4.3 in poglavje 5.2).

Zdravilo Lestedon vsebuje propilenglikol

To zdravilo vsebuje 103 mg propilenglikola v eni kapsuli.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Za informacije o znižanju serumskih koncentracij PSA med zdravljenjem z dutasteridom in smernice v zvezi z odkrivanjem raka prostate glejte poglavje 4.4.

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko dutasterida

Uporaba v kombinaciji z zaviralci CYP3A4 in/ali P-glikoproteina:

Dutasterid se v glavnem izloča s pomočjo presnove. Študije *in vitro* kažejo, da njegovo presnovo katalizirata encima CYP3A4 in CYP3A5. Običajne študije interakcij z močnimi zaviralci CYP3A4 niso bile izvedene. Vendar pa so bile v populacijski farmakokinetični študiji serumske koncentracije dutasterida pri majhnem številu bolnikov, ki so se sočasno zdravili z verapamilom ali diltiazemom (zmernima zaviralcema CYP3A4 in zaviralcema P-glikoproteina), v povprečju 1,6-krat oziroma 1,8-krat višje kot pri drugih bolnikih.

Dolgotrajna uporaba dutasterida v kombinaciji z zdravili, ki so močni zaviralci encima CYP3A4 (npr. ritonavir, indinavir, nefazodon, itrakonazol, ketokonazol za peroralno uporabo), lahko zviša serumske koncentracije dutasterida. Dodatno zaviranje 5-alfa reduktaze pri povečani izpostavljenosti dutasteridu ni verjetno. Če pa se pojavijo neželeni učinki, se lahko razmisli o zmanjšanju pogostnosti odmerjanja dutasterida. Upoštevati je treba, da se v primeru zaviranja encimov že tako dolg razpolovni čas lahko še podaljša, tako da je 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.

Vpliv dutasterida na farmakokinetiko drugih zdravil

Dutasterid ne vpliva na farmakokinetiko varfarina ali digoksina. To kaže na to, da dutasterid ne zavira/inducira encima CYP2C9 ali prenašalca P-glikoproteina. Študije interakcij *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 Lestedon je kontraindicirano za uporabo pri ženskah.

Nosečnost

Tako kot drugi zaviralci 5-alfa reduktaze, tudi dutasterid zavira pretvorbo testosterona v dihidrotestosteron in lahko, če ga jemlje ženska, ki nosi plod moškega spola, zavira razvoj zunanjih spolovil ploda (glejte poglavje 4.4). V spermi moških, ki so prejeli dutasterid v odmerku 0,5 mg na dan, so odkrili majhne količine dutasterida. Ni znano, ali lahko plodu moškega spola škoduje, če je mati izpostavljena spermi bolnika, ki se zdravi z dutasteridom (tveganje za to je največje prvih 16 tednov nosečnosti).

Tako kot pri vseh zaviralcih 5-alfa reduktaze, se v primeru, da je bolnikova partnerica noseča ali bi lahko bila noseča, priporoča, da bolnik prepreči izpostavljenost partnerice spermi z uporabo kondoma.

Za informacije o predkliničnih podatkih glejte poglavje 5.3.

Dojenje

Ni znano, ali se dutasterid izloča v materino mleko.

Plodnost

Poročali so, da dutasterid vpliva na lastnosti sperme (zmanjšanje števila semenčic, volumna sperme in gibljivost semenčic) pri zdravih moških (glejte poglavje 5.1). Možnosti zmanjšane plodnosti pri moških ni mogoče izključiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na osnovi farmakodinamičnih lastnosti dutasterida ni pričakovati, da bi zdravljenje z dutasteridom imelo vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

MONOTERAPIJA Z DUTASTERIDOM

Pri približno 19 % od 2.167 bolnikov, ki so prejeli dutasterid v 2-letnih s placebom nadzorovanih preskušanjih III. faze, so se pojavili neželeni učinki v prvem letu zdravljenja. Večina dogodkov, vezanih na reproduktivni sistem, je bila blagih do zmernih. Po nadaljnjih 2 letih odprte podaljšane faze študij niso opazili sprememb v profilu neželenih dogodkov.

V preglednici v nadaljevanju so navedeni neželeni učinki iz nadzorovanih kliničnih preskušanj in izkušenj v obdobju trženja zdravila. Navedeni neželeni dogodki iz kliničnih preskušanj so dogodki (z incidenco 1 % ali več), ki so bili po oceni raziskovalca povezani z zdravilom in o katerih so v prvem letu zdravljenja pogosteje poročali pri bolnikih, ki so jih zdravili z dutasteridom, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Neželeni dogodki iz izkušenj v obdobju trženja zdravila izhajajo iz spontanega poročila v obdobju trženja, zato njihova dejanska 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 ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinek	Incidenca, ocenjena 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 dojk+	1,3 %	1,3 %
Bolezni imunskega sistema	alergijske reakcije, vključno z izpuščajem, pruritusom, urtikarijo, lokaliziranim edemom in angioedemom	Incidenca, ocenjena na podlagi podatkov iz obdobja trženja	
		neznana pogostnost	
Psihiatrične motnje	depresija	neznana pogostnost	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (zlasti izguba dlak po telesu), hipertrichoza	občasni	
Motnje reprodukcije in dojk	bolečina v modih in otekanje mod	neznana pogostnost	

* Ti spolni neželeni dogodki so povezani z zdravljenjem z dutasteridom (vključno z monoterapijo in kombiniranim zdravljenjem s tamsulozinom). Ti neželeni dogodki lahko vztrajajo tudi po prekinitvi zdravljenja. Vloga dutasterida pri takšnem vztrajanju ni znana.

^ Vključno z zmanjšanjem volumna sperme.

+ Vključno z občutljivostjo dojk in povečanjem dojk.

DUTASTERID V KOMBINACIJI Z ANTAGONISTOM ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV ALFA TAMSULOZINOM

Podatki iz 4-letne študije CombAT, v kateri so primerjali uporabo dutasterida v odmerku 0,5 mg (n = 1.623) in tamsulozina v odmerku 0,4 mg (n = 1.611) samostojno enkrat na dan in v kombinaciji (n = 1.610), so pokazali naslednje incidence neželenih dogodkov, ki so bili po oceni raziskovalca povezani z zdravilom: 22 % v prvem letu, 6 % v drugem letu, 4 % v tretjem letu in 2 % v četrtem letu pri kombiniranem zdravljenju z dutasteridom in tamsulozinom; 15 % v prvem letu, 6 % v drugem letu, 3 % v tretjem letu in 2 % v četrtem letu pri monoterapiji z dutasteridom; 13 % v prvem letu, 5 % v drugem letu, 2 % v tretjem letu in 2 % v četrtem letu pri monoterapiji s tamsulozinom. Višja incidenca neželenih dogodkov v prvem letu zdravljenja v skupini, ki je prejela kombinirano zdravljenje, je bila posledica višje incidence motenj reprodukcije, natančneje motenj ejakulacije, opaženih v tej skupini.

O spodaj navedenih neželenih dogodkih, ki so bili po oceni raziskovalca povezani z zdravilom, so v prvem letu zdravljenja v študiji CombAT poročali z incidenco 1 % ali več; v spodnji preglednici je prikazana incidenca teh dogodkov v štirih letih zdravljenja:

Organski sistem	Neželeni učinek	Incidenca v obdobju 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 (n)	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 iz 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 %
	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 v odmerku 0,5 mg enkrat na dan in tamsulozin v odmerku 0,4 mg enkrat na dan.
- ^b Sestavljen izraz srčno popuščanje zajema kongestivno srčno popuščanje, srčno popuščanje, popuščanje levega prekata, akutno srčno popuščanje, kardiogeni šok, akutno popuščanje levega prekata, popuščanje desnega prekata, akutno popuščanje desnega prekata, popuščanje prekatov, srčno-pljučno popuščanje in kongestivno kardiomiopatijo.
- ^c Ti spolni neželeni dogodki so povezani z zdravljenjem z dutasteridom (vključno z monoterapijo in kombiniranim zdravljenjem s tamsulozinom). Ti neželeni dogodki lahko vztrajajo tudi po prekinitvi zdravljenja. Vloga dutasterida pri tem vztrajanju ni znana.
- ^d Vključno z občutljivostjo dojk in povečanjem dojk.
- [^] Vključno z zmanjšanjem volumna sperme.

DRUGI PODATKI

Študija REDUCE je pokazala višjo incidenco raka prostate z Gleasonovim indeksom 8–10 pri moških, zdravljenih z dutasteridom, kot pri tistih, ki so prejeli placebo (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Ali je na rezultate te študije vplival učinek dutasterida na zmanjšanje volumna prostate ali dejavniki, povezani s študijo, ni bilo ugotovljeno.

V kliničnih preskušanjih in med uporabo v obdobju trženja zdravila 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 so prostovoljci 7 dni prejeli enkratni dnevni odmerek do 40 mg dutasterida na dan (80-kratni terapevtski odmerek), kar ni povzročalo pomembnejših skrbi glede varnosti. V kliničnih študijah so preskušanci 6 mesecev prejeli dutasterid v odmerku 5 mg na dan, pri čemer razen neželenih učinkov, ki se pojavijo že pri terapevtskem odmerku 0,5 mg, niso opazili še dodatnih neželenih učinkov. Specifičnega antidota za dutasterid ni, zato je v primeru suma na preveliko odmerjanje treba zagotoviti primerno simptomatsko in podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci testosteron-5-alfa reduktaze,
oznaka ATC: G04CB02

Dutasterid znižuje koncentracije 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.

MONOTERAPIJA Z DUTASTERIDOM

Učinki na DHT/testosteron:

Učinek dnevnih odmerkov dutasterida na znižanje ravni DHT je odvisen od odmerka in ga je mogoče opaziti v 1–2 tednih (znižanje za 85 % oziroma 90 %).

Pri bolnikih z BHP, zdravljenih z dutasteridom v odmerku 0,5 mg/dan, je bila mediana znižanja serumskih koncentracij DHT 94 % po 1 letu in 93 % po 2 letih, mediana zvišanja serumskih koncentracij testosterona pa je tako po 1 kot po 2 letih znašala 19 %.

Učinek na volumen prostate:

Pomembno zmanjšanje volumna prostate so opazili že en mesec po začetku zdravljenja, zmanjševanje pa se je nadaljevalo do 24. meseca ($p < 0,001$).

Dutasterid je po 12 mesecih povzročil povprečno zmanjšanje skupnega volumna prostate za 23,6 % (s 54,9 ml ob izhodišču na 42,1 ml), medtem kot se je skupni volumen prostate v skupini s placebom v povprečju zmanjšal za 0,5 % (s 54,0 ml na 53,7 ml) v skupini s placebom.

Že po enem mesecu se je pomembno ($p < 0,001$) zmanjšal tudi volumen prehodne cone prostate, kar se je nadaljevalo vse do 24. meseca. Po 12 mesecih se je v skupini, ki je prejela dutasterid, volumen prehodne cone prostate v povprečju zmanjšal za 17,8 % (s 26,8 ml ob izhodišču na 21,4 ml), medtem ko se je volumen prehodne cone prostate v skupini s placebom v povprečju povečal za 7,9 % (s 26,8 ml na 27,5 ml). Zmanjšanje volumna prostate, ki so ga opazili v prvih 2 letih dvojno slepega zdravljenja, se je ohranilo tudi med dodatnima 2 letoma odprte podaljšane faze študije. Zmanjšanje velikosti prostate vodi do izboljšanja simptomov in zmanjšuje tveganje za ARU in potrebo po kirurškem posegu, povezanim z BHP.

Klinična učinkovitost in varnost

Dutasterid v odmerku 0,5 mg/dan ali placebo sta bila ovrednotena pri 4.325 moških z zmernimi do hudimi simptomi BHP, ki so imeli volumen prostate ≥ 30 ml in vrednosti PSA v razponu 1,5–10 ng/ml, in sicer 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, v katerih so vsi bolniki, ki so ostali vključeni v študije, prejeli dutasterid v enakem odmerku, tj. 0,5 mg. Po 4 letih je ostalo v študijah 37 % bolnikov, ki so bili na začetku randomizirani v skupino s placebom, in 40 % bolnikov, ki so bili randomizirani v skupino z dutasteridom. Večina (71 %) od 2.340 preskušancev v odprtih podaljšanih fazah študij je dokončala 2 dodatni leti odprte faze zdravljenja.

Najpomembnejši parametri klinične učinkovitosti so bili indeks simptomov Ameriškega urološkega združenja (AUA-SI – *American Urological Association Symptom Index*), največji pretok urina (Q_{max}) ter incidenca akutne retence urina in kirurških posegov, povezanih z BHP.

AUA-SI je vprašalnik s sedmimi vprašanji, ki se nanašajo na simptome, povezane z BHP, in z najvišjim možnim rezultatom 35 točk. Ob izhodišču je bil povprečen rezultat približno 17 točk. V skupini, ki je prejela placebo, se je seštevek točk po šestih mesecih v povprečju izboljšal 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 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, doseženega v prvih 2 letih dvojno slepega zdravljenja, se je ohranilo tudi med 2-letno odprto podaljšano fazo študije.

Q_{max} (največji pretok urina)

Povprečna izhodiščna vrednost Q_{max} v študijah je bila približno 10 ml/s (normalna vrednost $Q_{max} \geq 15$ 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 dutasteridom, se je po enem letu zdravljenja pretok izboljšal za 1,7 ml/s, po dveh letih zdravljenja pa za 2,0 ml/s. Razlika med skupinama je bila statistično značilna od 1. do 24. meseca. Izboljšanje največjega pretoka urina, doseženega v prvih 2 letih dvojno slepega zdravljenja, se je ohranilo tudi med 2-letno odprto podaljšano fazo študije.

Akutna retenca urina in kirurška intervencija

Po dveh letih zdravljenja je bila incidenca ARU v skupini s placebom 4,2 %, v skupini z dutasteridom pa 1,8 % (zmanjšanje tveganja za 57 %). 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 incidenca kirurških posegov, povezanih z BHP, v skupini, ki je prejela placebo, 4,1 %, v skupini, ki je prejela dutasterid, pa 2,2 % (zmanjšanje tveganja za 48 %). Ta razlika je statistično značilna in pomeni, da se mora 51 bolnikov (95-odstotni IZ 33–109) zdraviti dve leti, da bi se preprečila ena kirurška intervencija.

Poraščenost

Učinek dutasterida na poraščenost znotraj programa III. faze ni bil posebej preučevan, vendar pa lahko zaviralci 5-alfa reduktaze zmanjšajo izpadanje las in dlak ter povzročijo rast las pri moških s plešavostjo (androgeno alopecijo).

Delovanje ščitnice

Delovanje ščitnice je bilo ovrednoteno v enoletni študiji pri zdravih moških. Koncentracije prostega tiroksina so bile med zdravljenjem z dutasteridom stabilne, medtem ko so bile koncentracije TSH, v primerjavi s placebom, ob zaključku enoletnega zdravljenja rahlo povišane (za 0,4 μ IU/ml). Spremembe TSH pa se vseeno, zaradi variabilnih vrednosti TSH, niso štejele kot klinično pomembne, saj se je mediana vrednost razpona TSH (1,4–1,9 μ IU/ml) ohranila znotraj normalnih vrednosti (0,5–5/6 μ IU/ml), vrednosti prostega tiroksina pa so bile znotraj normalnih vrednosti stabilne in podobne tako pri zdravljenju s placebom kot tudi z dutasteridom. V nobeni klinični študiji niso našli dokazov o tem, da bi dutasterid škodljivo vplival na delovanje ščitnice.

Neoplazija dojk

V 2-letnih kliničnih preskušanjih z izpostavljenostjo dutasteridu 3.374 bolnikov-let in v času prijave v 2-letno odprto podaljšano fazo študije so poročali o 2 primerih raka dojke pri bolnikih, zdravljenih z dutasteridom, in o 1 primeru pri bolniku, ki je prejel placebo. V 4-letnih kliničnih preskušanjih CombAT in REDUCE z izpostavljenostjo dutasteridu 17.489 bolnikov-let ter izpostavljenostjo kombinaciji dutasterida in tamsulozina 5.027 bolnikov-let v nobeni zdravljeni skupini niso zabeležili dodatnih primerov.

Dve epidemiološki študiji primerov in kontrol, od katerih so eno izvedli na podlagi zbirke zdravstvenih podatkov iz ZDA (n = 339 primerov raka dojke in n = 6.780 kontrol) in drugo na podlagi zbirke zdravstvenih podatkov iz Združenega kraljestva (n = 398 primerov raka dojke in n = 3.930 kontrol), nista pokazali povečanega tveganja za razvoj raka dojke pri moških zaradi uporabe zaviralcev 5-alfa reduktaze (glejte poglavje 4.4). Rezultati prve študije niso pokazali pozitivne povezave z rakom dojke pri moških (relativno tveganje pri ≥ 1 -letni uporabi pred diagnozo raka dojke v primerjavi z < 1 -letno uporabo: 0,70; 95-odstotni IZ 0,34, 1,45). V drugi študiji je bilo ocenjeno razmerje obetov za raka dojke v povezavi z uporabo zaviralcev 5-alfa reduktaze v primerjavi z njihovo neuporabo 1,08 (95-odstotni IZ 0,62, 1,87).

Vzročna povezava med pojavom raka dojke pri moških in dolgotrajno uporabo dutasterida ni bila dokazana.

Vpliv na plodnost pri moških

Učinke dutasterida v odmerku 0,5 mg/dan na lastnosti sperme 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 z dutasteridom skupno število semenčic zmanjšalo v povprečju za 23 %, volumen sperme v povprečju za 26 %, gibljivost semenčic pa v povprečju za 18 %. Navedene vrednosti so prilagojene glede na spremembe od izhodišča, zabeležene v skupini s placebom. 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 sperme ostale znotraj normalnih vrednosti in niso dosegle predhodno opredeljenih meril za klinično pomembno spremembo (30 %), so pri dveh preskušancih v skupini z dutasteridom 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 ni mogoče izključiti.

DUTASTERID V KOMBINACIJI Z ANTAGONISTOM ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV ALFA TAMSULOZINOM

Dutasterid v odmerku 0,5 mg/dan ($n = 1.623$), tamsulozin v odmerku 0,4 mg/dan ($n = 1.611$) oziroma kombinacijo dutasterida v odmerku 0,5 mg in tamsulozina v odmerku 0,4 mg ($n = 1.610$) so ocenjevali pri moških z zmernimi do hudimi simptomi BHP, ki so imeli volumen prostate ≥ 30 ml in vrednost PSA v razponu 1,5–10 ng/ml, in sicer v multicentrični, mednarodni, randomizirani, dvojno slepi študiji vzporednih skupin (študija CombAT). Približno 53 % preskušancev je bilo že pred tem zdravljenih z zaviralcem 5-alfa reduktaze ali antagonistom adrenergičnih receptorjev alfa. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v prvih 2 letih zdravljenja je bila sprememba rezultata mednarodnega vprašalnika za točkovno vrednotenje simptomov prostate (IPSS – *International Prostate Symptom Score*), ki ima 8 vprašanj in temelji na vprašalniku AUA-SI z dodatnim vprašanjem o kakovosti življenja. Sekundarna opazovana dogodka učinkovitosti po 2 letih sta bila največji pretok urina (Q_{max}) in volumen prostate. Kombinacija je dosegla statistično značilno razliko za IPSS od 3. meseca v primerjavi z dutasteridom in od 9. meseca v primerjavi s tamsulozinom. Glede Q_{max} je kombinacija dosegla statistično 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 (zmanjšanje tveganja za 65,8 %, $p < 0,001$ [95-odstotni IZ 54,7 % do 74,1 %]), v primerjavi z monoterapijo s tamsulozinom. Incidenca ARU ali kirurških posegov, povezanih z BHP, je do 4. leta znašala 4,2 % pri kombiniranem zdravljenju in 11,9 % pri zdravljenju s tamsulozinom ($p < 0,001$). 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 %]). Incidenca ARU ali kirurških posegov, povezanih z BHP, je do 4. leta znašala 4,2 % pri kombiniranem zdravljenju in 5,2 % pri zdravljenju z dutasteridom.

Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti po 4 letih zdravljenja so vključevali čas do kliničnega napredovanja bolezni (opredeljenega kot dogodek, sestavljen iz: poslabšanja rezultata IPSS za ≥ 4 točke, z BHP povezane ARU, inkontinence, okužbe sečil in ledvične insuficience), spremembo rezultata, doseženega po mednarodnem vprašalniku za točkovno vrednotenje simptomov prostate (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 (%)	incidenca po 48. mesecu	4,2	5,2	11,9a
klinično napredovanje* (%)	48. mesec	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (enote)	[izhodišče] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Qmax (ml/s)	[izhodišče] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
volumen prostate (ml)	[izhodišče] 48. mesec (sprememba od izhodišča v %)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
volumen prehodne cone prostate (ml)#	[izhodišče] 48. mesec (sprememba od izhodišča v %)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
indeks vpliva BHP (BII) (enote)	[izhodišče] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
8. vprašanje na vprašalniku IPSS (zdravstveno stanje, povezano z BHP) (enote)	[izhodišče] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

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

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

Izmerjeno na izbranih mestih preskušanja (13 % randomiziranih bolnikov).

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

b Kombinacija je dosegla statistično značilno razliko ($p < 0,001$) v primerjavi z dutasteridom v 48. mesecu.

NEŽELENI UČINKI NA SRCE

V 4-letni študiji uporabe dutasterida v kombinaciji s tamsulozinom pri 4.844 moških z BHP (študija CombAT) je bila incidenca sestavljenega dogodka srčnega popuščanja v skupini s kombiniranim zdravljenjem (14/1.610, 0,9 %) višja kot v obeh skupinah z monoterapijo, tj. z dutasteridom (4/1.623, 0,2 %) in tamsulozinom (10/1.611, 0,6 %).

V ločeni 4-letni študiji 8.231 moških, starih 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 incidenca sestavljenega dogodka srčnega popuščanja pri preskušancih, ki so prejeli dutasterid v odmerku

0,5 mg enkrat na dan (30/4.105, 0,7 %), višja kot pri tistih, ki so prejeli placebo (16/4.126, 0,4 %). *Post-hoc* analiza te študije je pokazala višjo incidenco sestavljenega dogodka srčnega popuščanja pri preskušancih, ki so sočasno prejeli dutasterid in antagonist adrenergičnih receptorjev alfa (12/1.152, 1,0 %), kot pri tistih, ki so prejeli 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 kliničnih študij, nadzorovanih s placebom ali primerjalnim zdravilom (n = 18.802), v kateri so ocenjevali tveganja za razvoj srčno-žilnih neželenih dogodkov zaradi uporabe dutasterida (v primerjavi s kontrolami), niso ugotovili doslednega statistično značilnega povečanja tveganja za srčno popuščanje (razmerje tveganj 1,05; 95-odstotni IZ 0,71, 1,57), akutni miokardni infarkt (razmerje tveganj 1,00; 95-odstotni IZ 0,77, 1,30) ali možgansko kap (razmerje tveganj 1,20; 95-odstotni IZ 0,88, 1,64).

RAK PROSTATE IN TUMORJI VISOKE STOPNJE

V 4-letni študiji, v kateri so primerjali placebo in dutasterid pri 8.231 moških, starih 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), so bili za 6.706 preskušancev na voljo podatki o igelni biopsiji prostate (primarno zahtevani v protokolu) za analizo in določitev Gleasonovih indeksov. V študiji so raka prostate diagnosticirali 1.517 preskušancem. Večina primerov raka prostate, ugotovljivih z biopsijo, je bila v obeh terapevtskih skupinah diagnosticirana kot tumorji nizke stopnje (Gleasonov indeks 5–6, 70 %).

Incidenca raka prostate z Gleasonovim indeksom 8–10 je bila višja v skupini z dutasteridom (n = 29, 0,9 %) kot v skupini s placebom (n = 19, 0,6 %) (p = 0,15). V 1. in 2. letu je bilo število preskušancev z rakom z Gleasonovim indeksom 8–10 v skupini z dutasteridom (n = 17, 0,5 %) podobno kot v skupini s placebom (n = 18, 0,5 %). V 3. in 4. letu so več rakov z Gleasonovim indeksom 8–10 diagnosticirali v skupini z dutasteridom (n = 12, 0,5 %) kot v skupini s placebom (n = 1, <0,1 %) (p = 0,0035). Podatkov o vplivu dutasterida po več kot 4 letih uporabe pri moških s tveganjem za raka prostate ni na voljo. Delež preskušancev, ki so jim diagnosticirali raka z Gleasonovim indeksom 8–10, je bil v skupini z dutasteridom v vseh časovnih obdobjih preskušanja (v 1. in 2. letu ter 3. in 4. letu) enak (0,5 % v vsakem časovnem obdobju), medtem ko je bil v skupini s placebom delež preskušancev, ki so jim diagnosticirali raka z Gleasonovim indeksom 8–10, manjši v 3. in 4. letu kot v 1. in 2. letu (<0,1 % v primerjavi z 0,5 %) (glejte poglavje 4.4). Pri incidenci raka z Gleasonovim indeksom 7–10 ni bilo nobene razlike (p = 0,81).

V dodatni 2-letni nadaljevalni fazi preskušanja REDUCE niso odkrili novih primerov raka prostate z Gleasonovim indeksom 8–10.

V 4-letni študiji BHP (CombAT), v kateri protokol ni zahteval biopsij in v kateri so vse diagnoze raka prostate temeljile na biopsijah, opravljenih zaradi nekega vzroka, so bili deleži raka z Gleasonovim indeksom 8–10 pri dutasteridu (n = 8, 0,5 %), pri tamsulozinu (n = 11, 0,7 %) in pri kombiniranem zdravljenju (n = 5, 0,3 %).

Štiri različne epidemiološke populacijske študije (od katerih sta dve temeljili na skupni velikosti populacije 174.895, ena na velikosti populacije 13.892 in ena na velikosti populacije 38.058) so pokazale, da uporaba zaviralcev 5-alfa reduktaze ni povezana niti s pojavom raka prostate visoke stopnje niti z rakom prostate ali skupno umrljivostjo.

Povezava med dutasteridom in rakom prostate visoke stopnje ni jasna.

Učinki na spolno funkcijo:

Učinke kombinacije fiksnih odmerkov dutasterida in tamsulozina na spolno funkcijo so ocenjevali v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji spolno aktivnih moških z BHP (n = 243 za kombinacijo dutasterida in tamsulozina, n = 246 za placebo). V skupini s kombiniranim zdravljenjem so po 12 mesecih opazili statistično značilno ($p < 0,001$) večje zmanjšanje (poslabšanje) rezultata na vprašalniku o spolnem zdravju moških MSHQ (*Men's Sexual Health Questionnaire*). To je bilo v glavnem posledica poslabšanja na področju ejakulacije in splošnega zadovoljstva, ne pa poslabšanja na področju erekcije. Ti učinki niso vplivali na mnenje sodelujočih v študiji o kombinaciji, s katero so bili ves čas trajanja študije statistično značilno bolj zadovoljni v primerjavi s placebom ($p < 0,05$). Spolni neželeni dogodki so se v tej študiji pojavljali 12 mesecev zdravljenja, približno polovica od njih pa je izzvenela v 6 mesecih po zdravljenju.

Znano je, da kombinacija dutasterida in tamsulozina ter monoterapija z dutasteridom povzročata neželene dogodke, povezane s spolno funkcijo (glejte poglavje 4.8).

Kot so opazili v drugih kliničnih študijah, vključno s študijama CombAT in REDUCE, se incidenca neželenih dogodkov, povezanih s spolno funkcijo, ob neprekinjenem zdravljenju sčasoma zmanjšuje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi enkratnega odmerka 0,5 mg dutasterida se maksimalne serumske koncentracije dutasterida dosežejo v 1 do 3 urah. Absolutna biološka uporabnost je približno 60 %. Hrana ne vpliva na biološko uporabnost dutasterida.

Porazdelitev

Dutasterid ima velik volumen porazdelitve (od 300 do 500 l) in se obsežno veže na plazemske beljakovine (> 99,5 %). Po 1 mesecu vsakodnevnega odmerjanja dosežejo serumske koncentracije dutasterida 65 % koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja, po 3 mesecih pa približno 90 % koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja.

Serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{ss}), ki znašajo približno 40 ng/ml, se dosežejo po 6 mesecih uporabe 0,5-miligramskega odmerka enkrat na dan. Iz seruma v spermo preide povprečno 11,5 % dutasterida.

Biotransformacija

Dutasterid se *in vivo* obsežno presnavlja. *In vitro* se dutasterid presnavlja z encimoma 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 od 1,0 % do 15,4 % (povprečno 5,4 %) uporabljenega odmerka dutasterida izloči z blatom v nespremenjeni obliki. Preostali del se izloči z blatom v obliki 4 glavnih presnovkov, ki posamezno vsebujejo 39 %, 21 %, 7 % in 7 % z zdravilom povezanih snovi, in v obliki 6 manj pomembnih presnovkov (vsak manj kot 5 %). V človeškem urinu so prisotni le sledovi dutasterida v nespremenjeni obliki (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 pomembnih koncentracijah lahko zasiči, druga pa ne. Pri nizkih serumskih koncentracijah (pod 3 ng/ml) se dutasterid hitro izloči tako po od koncentracije odvisni kot od koncentracije neodvisni poti izločanja. Pri enkratnih odmerkih 5 mg ali manj so opazili hitro izločanje in kratek razpolovni čas od 3 do 9 dni.

Pri terapevtskih koncentracijah, doseženih po ponavljajočem se odmerjanju 0,5 mg/dan, prevladuje počasnejša, linearna pot izločanja, razpolovni čas pa je približno 3–5 tednov.

Starejši

Farmakokinetiko dutasterida so ocenjevali pri 36 zdravih moških, starih od 24 do 87 let, po uporabi enkratnega 5-miligramskega odmerka dutasterida. Opazili so, da starost ni pomembno vplivala na izpostavljenost dutasteridu, razpolovni čas pa je bil krajši pri moških, mlajših od 50 let. Med razpolovnim časom pri skupini, stari 50–69 let, in pri starejših od 70 let, ni bilo statistično značilnih razlik.

Okvara ledvic

Vpliv okvare ledvic na farmakokinetiko dutasterida ni bil raziskan. Vendar pa, ker se v človeškem urinu pojavi manj kot 0,1 % 0,5-miligramskega odmerka dutasterida v stanju dinamičnega ravnovesja, klinično pomembnega zvišanja plazemskih koncentracij dutasterida pri bolnikih z okvaro ledvic ni pričakovati (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Vpliv okvare jeter na farmakokinetiko dutasterida ni bil raziskan (glejte poglavje 4.3). Ker se dutasterid v glavnem izloča s presnovo, se pri teh bolnikih pričakujejo zvišane plazemske koncentracije dutasterida in daljši razpolovni čas (glejte poglavje 4.2 in poglavje 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Trenutno obstoječe študije splošne toksičnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala niso pokazale posebnega tveganja za ljudi.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganjih samcih so pokazale zmanjšano maso prostate in semenskih mešičkov, zmanjšano izločanje iz akcesornih spolnih žlez in zmanjšanje kazalcev plodnosti (povzročeno s farmakološkim učinkom dutasterida). Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Tako kot pri drugih zaviralcih 5-alfa reduktaze, so tudi pri uporabi dutasterida med brejestjo opazili feminizacijo plodov moškega spola pri podganah in kuncih. Dutasterid so odkrili v krvi, odvzeti podganjim samicam po parjenju s samci, ki so jim dajali dutasterid. Ko so dutasterid dajali brejim primatom, niso opazili feminizacije plodov moškega spola pri izpostavljenosti vrednostim v krvi, ki so v zadostni meri presegala tiste, do katerih lahko pride s človeško spermo. Malo verjetno je, da bi imel dutasterid, ki se prenese s spermo, škodljiv učinek na plod moškega spola.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

propilenglikol monokaprilat
butilhidroksitoluen

Ovojnica kapsule:

želatina
glicerol
titanov dioksid (E171)
trigliceridi (nasičeni, srednjeveržni)

lecitin (lahko vsebuje sojino olje) (E322)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini (kartonski škatli) za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

prozoren pretisni omot iz treh plasti (PVC-PE-PVDC)/aluminija
30 kapsul

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. Če pride do stika s kapsulami, ki puščajo vsebino, je treba prizadeto mesto takoj 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

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

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

H/19/02600/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15.5.2019

Datum zadnjega podaljšanja: 18. 12. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12. 11. 2023