

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Amdut 0,5 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 0,5 mg dutasterida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuje sledi lecitina (lahko vsebuje sojino olje) (E322) in 299,46 mg propilen glikol monokaprilata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mehke kapsule

Mehke kapsule Amdut so podolgovate želatinaste kapsule (približno 16,5 mm x 6,5 mm) svetlo rumene 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 potrebe po kirurškem posegu pri bolnikih z zmernimi do hudimi simptomi BHP.

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Odrasli (vključno s starejšimi bolniki):

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

Ledvična okvara

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

Jetrna okvara

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

4.3 Kontraindikacije

Uporaba zdravila Amdut je kontraindicirana pri:

- bolnikih, ki so preobčutljivi za dutasterid, druge zaviralce 5-alfa reduktaze, sojo, arašide ali katero

- koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- ženskah, otrocih in mladostnikih (glejte poglavje 4.6),
- bolnikov s hudo jetrno okvaro.

To zdravilo vsebuje lecitin (lahko vsebuje sojino olje). Če ste alergični na arašide ali sojo, ne uporabljate tega zdravila.

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).

Srčno-žilni neželeni učinki

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

Prostatični specifični antigen (PSA)

Serumska koncentracija prostatičnega specifičnega antigena (PSA) je pomembna komponenta pri odkrivanju raka na prostati. 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 dutasteridom opraviti novo določitev izhodiščnega PSA. Priporoča se redno spremljanje vrednosti PSA. Vsako potrjeno povečanje PSA pri bolnikih, ki se zdravijo z dutasteridom, lahko pomeni prisotnost raka na prostati (še zlasti tumor visoke stopnje) ali ne sodelovanje 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-alfa-reduktaze (glej poglavje 5.1). Pri tolmačenju vrednosti PSA pri bolnikih, ki jemljejo dutasterid, je potrebna primerjava s predhodnimi vrednostmi PSA.

Zdravljenje z dutasteridom ne vpliva na uporabo PSA kot orodja za diagnosticiranje raka na prostati po tem, ko je določeno novo izhodišče (glej poglavje 5.1).

Celokupne serumske vrednosti PSA se v 6 mesecih po prekinitvi zdravljenja vrnejo na izhodiščne vrednosti. Razmerje med prostim in skupnim 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 dutasteridom, je treba pri bolnikih opraviti tako digitalni rektalni pregled kot tudi druge preiskave, povezane z odkrivanjem raka na prostati, in jih nato ponavljati v rednih časovnih presledkih.

Rak prostate in tumorji visoke stopnje

Študija REDUCE je bila 4-letna multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija, ki je proučevala učinek 0,5 mg dutasterida na dan pri bolnikih z velikim tveganjem za raka prostate (vključno z moškimi v starosti od 50 do 75 let s koncentracijo PSA od 2,5 do 10 ng/ml in negativno biopsijo prostate 6 mesecev pred vključitvijo v študijo) v primerjavi s placebom. Rezultati te študije so pokazali večjo pojavnost rakov prostate z oceno 8-10 po Gleasonu med moškimi, ki so prejeli dutasterid (n = 29, 0,9 %), kot med tistimi, ki so prejeli placebo (n = 19, 0,6 %). Razmerje med dutasteridom in rakom prostate z oceno 8-10 po Gleasonu ni jasno. Zato je treba moške, ki prejemajo dutasterid, redno ocenjevati glede raka prostate (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). V primeru 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 jetrno okvaro je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2, 4.3 in 5.2).

Neoplazija dojke

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

To zdravilo vsebuje 299,46 mg propilen glikol monokaprilata v vsaki kapsuli.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Učinki drugih zdravil na farmakokinetične lastnosti dutasterida

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

Dutasterid se v glavnem izloča s pomočjo presnove. In vitro študije kažejo, da njegovo presnovo katalizirata CYP3A4 in CYP3A5. Posebne študije o interakcijah z močnimi zaviralci CYP3A4 niso bile izvedene. Vseeno pa so bile pri majhnem številu bolnikov, ki so bili v farmakokinetični študiji populacij sočasno zdravljeni z verapamilom ali diltiazemom (zmerna zaviralca CYP3A4 in zaviralca P-glikoproteina), ugotovljene večje serumske koncentracije dutasterida kot pri ostalih bolnikih, in sicer pri sočasnem zdravljenju z verapamilom v povprečju za 1,6-krat ter pri sočasnem zdravljenju z diltiazemom v povprečju za 1,8-krat.

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

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

Učinki dutasterida na farmakokinetične lastnosti drugih zdravil

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Pri ženskah je uporaba dutasterida kontraindicirana.

Nosečnost

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

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

Za informacije o predkliničnih podatkih, glejte poglavje 5.3.

Dojenje

Ni znano, ali se dutasterid izloča v materino mleko.

Plodnost

Poročano je bilo, da dutasterid pri zdravih moških vpliva na značilnosti semena (zmanjšano število semenčic, zmanjšan volumen semena in gibljivost semenčic - glejte poglavje 5.1). Možnost zmanjšane plodnosti moških ne more biti izključena.

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

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

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

Zelo pogosti (≥ 1/10); Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10); Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100); Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000); Zelo redki (< 1/10.000); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinek	Incidenca na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj	
		Incidenca v 1. letu zdravljenja (n = 2167)	Incidenca v 2. letu zdravljenja (n = 1744)
Motnje reprodukcije in dojk	Impotenca*	6,0 %	1,7 %
	Sprememba (zmanjšanje) libida*	3,7 %	0,6 %
	Ejakulacijske motnje* [^]	1,8 %	0,5 %
	Bolezni dojk [†]	1,3 %	1,3 %
Bolezni imunskega sistema	Alergijske reakcije vključno z izpuščajem, srbenjem, urtikarijo, lokaliziranim edemom in angioedemom	Incidenca na podlagi podatkov iz obdobja trženja	
		neznana	

Psihiatrične motnje	Depresija	neznana
Bolezni kože in podkožja	Alopecija (predvsem izpadanje dlak po telesu), hipertrichoza	občasni
Motnje reprodukcije in dojk	Bolečina in otekanje mod	neznana

* Ti resni neželeni učinki povezani s spolnostjo so povezani z zdravljenjem z dutasteridom (vključno z monoterapijo v kombinaciji s tamsulozinom). Ti resni neželeni učinki se lahko pojavijo tudi po prenehanju zdravljenja. Vloga dutasterida pri tem ni znana.

^ Vključuje zmanjšano količino semena

+ vključno s povečanjem in/ali občutljivostjo dojk

Dutasterid v kombinaciji z antagonistom adrenergičnih receptorjev alfa tamsulozinom

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

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

Organski sistem	Neželeni učinek	Incidenca med obdobjem zdravljenja			
		1. leto (n=1610)	2. leto (n=1428)	3. leto (n=1283)	4. leto (n=1200)
	Kombinacija ^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	Dutasterid	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Tamsulozin	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Bolezni živčevja	Omotica				
	Kombinacija ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,20%
	Dutasterid	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
Srčne bolezni	Tamsulozin	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
	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%
	Ejakulacijske motnje ^{c ^}				

	Kombinacija ^a	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
	Dutasterid	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Tamsulozin	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	Bolezni dojk ^d				
	Kombinacija ^a	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%
	Dutasterid	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%
	Tamsulozin	0,8%	0,4%	0,2%	0%

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

^b Izraz "srčno popuščanje" sestoji iz kongestivnega srčnega popuščanja, srčnega popuščanja, popuščanja levega prekata, akutnega srčnega popuščanja, kardiogenega šoka, akutnega popuščanja levega prekata, popuščanja desnega prekata, akutnega popuščanja desnega prekata, popuščanja prekata, kardiopulmonalnega popuščanja, kongestivne kardiomiopatije.

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

[^] Vključuje zmanjšano količino semena

^d Vključuje občutljivost in povečanje dojk.

Drugi podatki

Študija REDUCE je pokazala večjo incidenco raka na prostati 8-10 po Gleasonu pri moških, ki so prejeli dutasterid, kot pri tistih, ki so prejeli placebo (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Ni ugotovljeno, ali je na rezultate te študije vplival učinek dutasterida na zmanjšanje volumna prostate ali s študijo povezani dejavniki.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje benigne hipertrofije prostate - zaviralci testosteron-5-alfa reduktaze. Oznaka ATC: G04C B02

Dutasterid zmanjšuje vrednosti dihidrotestosterona (DHT) v krvi z inhibicijo obeh izoencimov, tako tipa 1 5-alfa reduktaze kot tipa 2 5-alfa reduktaze, ki sta odgovorna za pretvorbo testosterona v DHT.

Dutasterid kot monoterapija

Učinki na DHT/testosteron:

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

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

Učinek na volumen prostate:

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

Klinična učinkovitost in varnost

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

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

AUA-SI je vprašalnik s sedmimi vprašanji, ki se nanašajo na simptome, povezane z BHP; najvišji možen rezultat je 35 točk. V izhodišču je bil povprečen seštevek točk približno 17. V skupini, ki je prejela placebo, se je seštevek točk po določenem obdobju zdravljenja s placebom izboljšal, in sicer: po šestih mesecih v povprečju za 2,5 točke, po enem letu v povprečju za 2,5 točke in po dveh letih v povprečju za 2,3 točke. V skupini, ki je prejela 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 signifikantne. Izboljšanje indeksa AUA-SI, doseženo med prvima dvema letoma dvojno slepega zdravljenja, se je ohranilo tudi med dvoletnim odprtim podaljšanjem študije.

Q_{max} (največji pretok urina):

Povprečen največji pretok urina v izhodišču študij je bil približno 10 ml/s (normalen $Q_{max} \geq 15$ ml/s). V skupini, ki se je zdravila s placebom, se je po enem letu zdravljenja pretok izboljšal za 0,8 ml/s in po dveh letih zdravljenja za 0,9 ml/s. V skupini, ki se je zdravila z 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 signifikantna. Izboljšanje največjega pretoka urina, doseženo med prvima dvema letoma dvojno slepega zdravljenja, se je ohranilo tudi med dvoletnim odprtim podaljšanjem študije.

Akutna retenca urina in kirurška intervencija

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

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

Poraščenost

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

Delovanje ščitnice:

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

Neoplazija dojke:

V dvoletnih kliničnih študijah s 3374 bolnikov-let izpostavljenosti dutasteridu, v času registracije v 2. letu odprtega podaljšanja študije pa so pri bolnikih, ki so se zdravili z dutasteridom, poročali o dveh primerih raka na dojki in o enem primeru pri bolniku, ki je prejel placebo. V 4-letnih kliničnih preskušanjih CombAT in REDUCE, v katerih je bilo 17.489 bolnikov-let izpostavljenosti dutasteridu in 5.027 bolnikov-let izpostavljenosti kombinaciji dutasterida in tamsulozina, v nobeni terapevtski skupini niso zabeležili primerov raka dojke.

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

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

Vpliv na plodnost moških

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

Dutasterid v kombinaciji z antagonistom adrenergičnih receptorjev alfa tamsulozinom

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

dutasterida in 0,4 mg tamsulozina (n = 1610) pri preiskovancih z zmernimi do hudimi simptomi BHP, ki so imeli volumen prostate ≥ 30 ml in vrednost PSA od 1,5 do 10 ng/ml. Približno 53 % preiskovancev se je že kdaj zdravilo z zaviralcem 5-alfa-reduktaze ali antagonistom alfa adrenergičnih receptorjev. Primarna končna točka učinkovitosti v prvih 2 letih zdravljenja je bila sprememba rezultata mednarodnega vprašalnika za vrednotenje simptomov BHP (IPSS - *International Prostate Symptom Score*), vprašalnika z 8 vprašanji, ki temelji na AUA-SI z dodatnim vprašanjem o kakovosti življenja. Sekundarna končna točka učinkovitosti v 2 letih je vključevala največji pretok urina (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.

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

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

Parameter	Časovna točka	Kombinacija	Dutasterid	Tamsulozin
Akutna retenca urina ali operacija, povezana z BHP (%)	Incidenca po 48 mesecih	4,2	5,2	11,9 ^a
Klinično napredovanje* (%)	48. mesec	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a
IPSS (enote)	[izhodiščno] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^b	[16,4] -3,8 ^a
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	[izhodiščno]	[3,6]	[3,6]	[3,6]

(zdravstveno stanje, povezano z BPH) (enote)	48. mesec (sprememba od izhodišča)	-1,5	-1,3 ^b	-1,1 ^a
--	------------------------------------	------	-------------------	-------------------

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

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

Merjeno v izbranih centrih (13 % randomiziranih bolnikov)

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

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

Srčno-žilni neželeni učinki:

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

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

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

Rak prostate in tumorji visoke stopnje

Med 4-letno primerjavo placeba in dutasterida pri 8231 moških v starosti od 50 do 75 let, s predhodno negativno biopsijo za rak prostate in izhodiščnim PSA med 2,5 ng/ml in 10,0 ng/ml pri moških v starosti od 50 do 60 let, oz. 3 ng/ml in 10,0 ng/ml pri moških, starejših od 60 let (študija REDUCE), so bili za 6.706 bolnikov na voljo podatki o igelni biopsiji prostate (primarno zahtevani po protokolu), za analizo in določitev stopnje po Gleasonu. V študiji so raka prostate diagnosticirali 1517 preiskovancem. Večina z biopsijo ugotovljivih rakov na prostati v obeh terapevtskih skupinah je bila diagnosticirana kot tumor nizke stopnje (Gleason 5-6, 70 %).

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

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

V 4-letni študiji BHP (CombAT), ki ni obsegala po protokolu obveznih biopsij in v kateri so vse diagnoze raka na prostati temeljile na biopsijah zaradi nekega vzroka, so bili deleži raka 8–10 po Gleasonu z zdravilom Dutelas 0,5 % (n = 8), s tamsulozinom 0,7 % (n = 11) in s kombiniranim zdravljenjem 0,3 % (n = 5).

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

Vzročna povezanost med dutasteridom in tumorji 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, ne pa s poslabšanjem na področju erekcije. Ti učinki pri udeležencih študije niso vplivali na dojetanje kombinacije in njihovo zadovoljstvo z zdravilom je bilo med celotnim 12-mesečnim obdobjem statistično značilno večje kot s placebom ($p < 0,05$). V tej študiji so se neželeni učinki, povezani s spolno funkcijo, pojavili v 12 mesecih zdravljenja in približno polovica jih je izginila v 6 mesecih po zdravljenju.

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

Kot so 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

Absorbcija

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 proteine. Po 1 mesecu dnevnega odmerjanja doseže serumska koncentracija dutasterida 65 % koncentracije v ravnotežnem stanju, po 3 mesecih dnevnega odmerjanja pa približno 90 % koncentracije v ravnotežnem stanju.

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

Biotransformacija

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

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

Izločanje

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

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

Starejši bolniki

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

Ledvična okvara

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

Jetrna okvara

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

Tako kot pri drugih zaviralcih 5-alfa reduktaze so pri bregjih podganah in samicah kuncev, ki so prejemale dutasterid, opazili feminizacijo plodov 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 s človeško spermo, feminizacije plodov moškega spola niso opazili. Malo je verjetno, da bi prenos dutasterida s spermo škodljivo prizadel človeški plod moškega spola.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

propilen glikol monokaprilat
butilhidroksitoluen

Ovojnica kapsule:

želatina
glicerol
titanov dioksid (E171)

srednjeverižni trigliceridi
lecitin (lahko vsebuje sojino olje) (E322)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Pretisni omot hranite v kartonski škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorni PVC-PE-PVDC/aluminijasti pretisni omot
10, 30, 50, 60 in 90 kapsul

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likožarjeva 6
1000 Ljubljana
Slovenija

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

H/16/02207/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27.07.2016
Datum zadnjega podaljšanja: 12.04.2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29.3.2022