

1.3.1	Dutasteride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Dortilla 0,5 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena mehka kapsula vsebuje 0,5 mg dutasterida.

Ena mehka kapsula vsebuje 299,46 mg propilenglikola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mehka kapsula (kapsula)

Zdravilo Dortilla mehke kapsule so podolgovate mehke 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 zadrževanje urina (ARU) in potrebe po kirurškem posegu pri bolnikih z zmernimi do hudimi simptomi BHP.

Za informacije o učinkih zdravljenja in populacijah bolnikov, preučevanih v kliničnih preizkušanjih, glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Dortilla 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).

Odmerjanje

Odrasli (vključno s starejšimi bolniki):

Priporočen odmerek zdravila Dortilla je ena kapsula (0,5 mg), ki se vzame peroralno enkrat na dan. 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. 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

1.3.1	Dutasteride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

blago do zmerno jetrno okvaro potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je uporaba dutasterida kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

4.3 Kontraindikacije

Uporaba zdravila Dortilla je kontraindicirana pri:

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi možnosti povečanega tveganja 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 pogostnost srčnega popuščanja (skupen izraz za dogodke, o katerih so poročali, predvsem srčno popuščanje in kongestivno srčno popuščanje) nekoliko večja med bolniki, ki so uporabljali kombinacijo dutasterida in antagonista adrenergičnih receptorjev alfa, predvsem tamsulozina, kot med bolniki, ki te kombinacije niso uporabljali. Vendar je bila pojavnost srčnega popuščanja v teh preskušanjih v vseh skupinah z aktivno učinkovino manjša kot v skupini s placebom, pa tudi drugi podatki, dostopni za dutasterid ali antagoniste adrenergičnih receptorjev alfa, ne podpirajo ugotovitve za povečanje srčno-žilnih tveganj (glejte poglavje 5.1).

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

Preden se uvede zdravljenje z dutasteridom, 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.

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 dutasteridom opraviti novo določitev izhodiščnega PSA. Priporoča se redno spremljanje vrednosti PSA. Vsako potrjeno povišanje od najnižje vrednosti PSA pri bolnikih, ki se zdravijo z dutasteridom, lahko pomeni prisotnost raka prostate (zlasti visoke stopnje) ali nesodelovanje bolnika pri zdravljenju z dutasteridom. Tako povišanje je treba natančno ovrednotiti, tudi če so vrednosti še v normalnem območju, ki veljajo za moške, ki ne jemljejo zaviralca 5-alfa 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 (glejte poglavje 5.1).

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 prostate pri moških, ki se zdravijo z dutasteridom, odstotka prostega PSA predvidoma ni treba prilagoditi.

Rak prostate in tumorji visoke stopnje

Študija REDUCE je bila 4-letna multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana

1.3.1	Dutasteride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 pogostnost 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 z oceno 8–10 po Gleasonu ni pojasnjena. Moške, ki prejema dutasterid, je treba 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). 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, 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 zatrdlinah ali izcedku iz bradavic.

Spremembe razpoloženja in depresija

Pri bolnikih, zdravljenih z drugim peroralnim zaviralcem 5-alfa reduktaze, so poročali o spremembah razpoloženja, vključno z depresivnim razpoloženjem, depresijo in, manj pogosto, samomorilnimi mislimi. Bolnikom je treba svetovati, naj ob pojavu katerega koli od teh simptomov poiščejo zdravniško pomoč.

Pomožna snov

To zdravilo vsebuje propilenglikol.

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 prostate 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 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. ritonavirjem, indinavirjem, nefazodonom, itrakonazolom in ketokonazolom v peroralni farmacevtski obliki) se lahko serumske koncentracije dutasterida povečajo. Nadaljnja inhibicija 5-alfa reduktaze je zaradi povečane izpostavljenosti dutasteridu malo verjetna. Vendar pa je treba ob pojavu neželenih

1.3.1	Dutasteride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

učinkov 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

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 semenu moških, ki so prejeli dutasterid v odmerku 0,5 mg na dan, so bile dokazane manjše količine dutasterida. Ni znano, ali lahko na plod moškega spola škodljivo vpliva, če je njegova mati izpostavljena semenu bolnika, ki se zdravi z dutasteridom (tveganje je največje v prvih 16 tednih 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 semenom.

Za informacije o predkliničnih podatkih glejte poglavje 5.3.

Dojenje

Ni znano, ali se dutasterid izloča v materino mleko.

Plodnost

Poročali so, da dutasterid pri zdravih moških vpliva na lastnosti semena (zmanjšano število semenčic, zmanjšan volumen semena in zmanjšana gibljivost semenčic) (glejte poglavje 5.1). Možnost zmanjšane plodnosti pri 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 primerjalnih 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

1.3.1	Dutasteride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

študij o spremembah profila neželenih učinkov niso poročali.

V spodnji preglednici so prikazani neželeni učinki, o katerih so poročali med nadzorovanimi kliničnimi preizkušnji in med spremljanjem zdravila v obdobju trženja. Našteti neželeni učinki iz kliničnih preizkušanj so po raziskovalčevi presoji z zdravilom povezani učinki (s pogostnostjo večjo ali enako 1 %), ki so imeli prvo leto zdravljenja večjo pogostnost pri bolnikih, zdravljenih z dutasteridom, v primerjavi z bolniki, ki so dobivali placebo. Neželeni učinki, opaženi med spremljanjem zdravila v obdobju trženja, temeljijo na spontanah poročilih, zato njihova pogostnost ni znana:

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

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost na podlagi podatkov iz kliničnih preizkušanj	
		Pogostnost v 1. letu zdravljenja (n = 2167)	Pogostnost v 1. letu zdravljenja (n = 1744)
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	Pogostnost na podlagi podatkov iz obdobja	
		neznana pogostnost	
Psihiatrične motnje	depresija	neznana pogostnost	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (predvsem izpadanje dlak po telesu), hipertrichoza	občasni	
Motnje reprodukcije in dojk	boleča in otekla moda	neznana pogostnost	

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

^ Vključuje zmanjšan volumen semena.

+ Vključno z občutljivostjo in povečanjem prsi.

Dutasterid v kombinaciji z antagonistom adrenergičnih receptorjev alfa tamsulozinom

Podatki 4-letne študije CombAT, v kateri so primerjali dutasterid v odmerku 0,5 mg (n = 1623) in tamsulozin v odmerku 0,4 mg (n = 1611) enkrat na dan v monoterapiji in v kombinaciji (n = 1610), so pokazali naslednje: pogostnost z zdravilom povezanih neželenih učinkov po raziskovalčevi presoji v prvem, drugem, tretjem oziroma četrtem letu zdravljenja so bile 22 %, 6 %, 4 % oz. 2 % za kombinirano zdravljenje z dutasteridom/tamsulozinom, 15 %, 6 %, 3 % oz. 2 % za monoterapijo z

1.3.1	Dutasteride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

dutasteridom in 13 %, 5 %, 2 % oz. 2 % za monoterapijo s tamsulozinom. Večja pogostnost neželenih učinkov v prvem letu zdravljenja v skupini, ki je dobivala kombinirano terapijo, je posledica večje pogostnosti motenj reprodukcije, natančneje motenj ejakulacij, ki je bila opažena v tej skupini.

Naslednji po raziskovalčevi presoji z zdravilom povezani neželeni učinki so bili zabeleženi s pogostnostjo večjo ali enako 1 % v prvem letu zdravljenja v študiji CombAT; pogostnost teh učinkov tekom štirih let zdravljenja prikazuje spodnja preglednica:

	Neželeni učinek	Pogostnost med obdobjem zdravljenja			
		1. leto	2. leto	3. leto	4. leto
Organski sistem	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)
	omotica				
Bolezni živčevja	kombinacija ^a	1,4 %	0,1 %	< 0,1 %	0,20 %
	dutasterid	0,7 %	0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %
	tamsulozin	1,3 %	0,4 %	< 0,1 %	0 %
Srčne bolezni	srčno popuščanje (sestavljén 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 (zmanjšán) 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 prsi ^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 tamsulosin v odmerku 0,4 mg enkrat na dan.

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

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

1.3.1	Dutasteride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

takšnem trajanju ni znana.

d Vključuje občutljivost in povečanje prsi.

^ Vključuje zmanjšan volumen semena.

Drugi podatki

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

V kliničnih preizkušanjih in uporabi v obdobju trženja so poročali o raku na prsih 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 na dan (80-kratni terapevtski odmerek), kar ni povzročalo pomembnejših skrbi glede varnosti. V kliničnih študijah so preiskovanci 6 mesecev prejeli dutasterid v odmerku 5 mg na dan, 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, zato 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 bolezen sečil, zaviralci testosteron-5-alfa reduktaze, oznaka ATC: G04CB02.

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

Dutasterid kot monoterapija

Učinki na DHT/testosteron

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

Pri bolnikih z BHP, ki so se zdravili z dutasteridom v odmerku 0,5 mg na dan, se je po 1 letu serumski

1.3.1	Dutasteride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

DHT v povprečju zmanjšal za 94 %, po 2 letih pa za 93 %; serumski testosteron se je tako po 1 letu kot po 2 letih v povprečju povečal za 19 %.

Vpliv na volumen prostate

Pomembno zmanjšanje volumna prostate so opazili že en mesec po začetku zdravljenja, zmanjševanje pa se je nadaljevalo do 24. meseca ($p < 0,001$). Zaradi dutasterida se je v 12. mesecu skupni volumen prostate zmanjšal v povprečju za 23,6 % (s 54,9 ml v izhodišču na 42,1 ml), v skupini, ki je prejela 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 prejela dutasterid, volumen prehodne cone prostate v povprečju zmanjšal za 17,8 % (s 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 % (s 26,8 ml na 27,5 ml). Zmanjšanje volumna prostate, doseženo med prvima dvema letoma dvojno slepega zdravljenja, se je ohranilo tudi med dodatno dvoletno 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 na dan ali placebo sta bila ovrednotena pri 4325 moških z zmernimi do hudimi simptomi BHP, ki so imeli volumen prostate ≥ 30 ml, vrednosti PSA pa v razponu od 1,5 do 10 ng/ml v treh 2-letnih, multicentričnih, mednarodnih, s placebom nadzorovanih, dvojno slepih študijah primarne učinkovitosti. Študije so se nato nadaljevale z odprto podaljšano fazo do 4 let. Vsi bolniki, ki so ostali vključeni v študijo, so prejeli dutasterid v enakem 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 2340 preiskovancev v odprtih podaljšanjih je 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 pogostnost akutnega zadrževanja urina ter pogostnost 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 značilne. Izboljšanje indeksa AUA-SI, doseženo med prvima dvema letoma dvojno slepega zdravljenja, se je ohranilo tudi med dvoletno odprto podaljšano fazo študij.

Q_{max} (največji pretok urina)

Povprečen največji pretok urina na začetku 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 značilna. Izboljšanje največjega pretoka urina, doseženo med prvima dvema letoma dvojno slepega zdravljenja, se je ohranilo tudi med dodatno dvoletno odprto podaljšano fazo študij.

Akutno zadrževanje urina in kirurška intervencija

Po dveh letih zdravljenja je bila pogostnost ARU v skupini, ki je prejela placebo, 4,2 %, v skupini,

1.3.1	Dutasteride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

ki je prejela dutasterid, pa 1,8 % (57 % zmanjšanje tveganja). Ta razlika je statistično značilna in pomeni, da se mora 42 bolnikov (95 % interval zaupanja; 30–73) zdraviti dve leti, da bi se preprečil en primer ARU.

Po dveh letih je bila pogostnost 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 značilna in pomeni, da se mora 51 bolnikov (95 % interval zaupanja; 33–109) zdraviti dve leti, da bi se preprečila ena kirurška intervencija.

Poraščenost

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

Delovanje ščitnice

Delovanje ščitnice je bilo ovrednoteno v enoletni študiji pri zdravih moških. Vrednosti prostega tiroksina so bile pri zdravljenju z dutasteridom stabilne, ob zaključku enoletnega zdravljenja pa so bile vrednosti TSH, v primerjavi s placebom, rahlo povečane (za 0,4 $\mu\text{i.e./ml}$). Spremembe TSH pa se vseeno, zaradi variabilnih vrednosti TSH, niso štejele kot klinično pomembne, saj se je povprečen razpon TSH (1,4–1,9 $\mu\text{i.e./ml}$) ohranil v normalnih mejah (0,5–5/6 $\mu\text{i.e./ml}$), 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 opazen v nobeni klinični študiji.

Neoplazija prsi

V 2-letnih kliničnih preskušanjih s 3374 bolnik-leti izpostavljenosti dutasteridu, v času registracije v 2. letu odprte podaljšane faze študije pa so pri bolnikih, ki so se zdravili z dutasteridom, poročali o 2 primerih raka na prsni in o 1 primeru pri bolniku, ki je prejel placebo. V 4-letnih kliničnih preizkušnjah CombAT in REDUCE, v katerih je bilo 17.489 bolnik-let izpostavljenosti dutasteridu in 5027 bolnik-let izpostavljenosti kombinaciji dutasterida in tamsulozina, v nobeni terapevtski skupini niso zabeležili primerov raka na prsni.

Izvedeni sta bili 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 rak 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 bila ugotovljena.

Vpliv na plodnost moških

Učinke dutasterida (odmerek 0,5 mg na dan) na lastnosti 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 opazene 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

1.3.1	Dutasteride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

normalnih vrednostih in niso dosegle vnaprej določenih kriterijev za klinično pomembno spremembo (30 %), so pri dveh preiskovancih 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, mednarodna, randomizirana dvojno slepa študija vzporednih skupin (študija CpmbAT) je ocenila dutasterid v odmerku 0,5 mg na dan ($n = 1623$), tamsulozin v odmerku 0,4 mg na dan ($n = 1611$) in kombinacijo v odmerku 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 adrenergičnih receptorjev alfa. 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 akutnega zadrževanja urina ali kirurškega posega, povezanega z BHP. Po 4 letih zdravljenja je kombinirano zdravljenje statistično značilno zmanjšalo tveganje akutnega zadrževanja urina in kirurških posegov, povezanih z BHP (65,8 % zmanjšanje tveganja, $p < 0,001$ [95 % IZ 54,7 % do 74,1 %]) v primerjavi z monoterapijo s tamsulozinom. Pogostnost akutnega zadrževanja urina ali kirurških posegov, 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 akutnega zadrževanja urina ali kirurških posegov, povezanih z BHP, za 19,6 % ($p = 0,18$ [95 % IZ - 10,9 % do 41,7 %]). Pogostnost akutnega zadrževanja urina ali kirurških posegov, 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 akutno zadrževanje 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
Akutno zadrževanje urina ali kirurški poseg, povezan z BHP (%)	pogostnost 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

1.3.1	Dutasteride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Volumen prostate (ml)	[izhodiščno] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
Volumen prehodne cone prostate (ml)#	[izhodiščno] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
Indeks vpliva BHP (BII) (enote)	[izhodiščno] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a
IPSS – vprašanje 8 (zdravstveno stanje, povezano z BHP) (enote)	[izhodiščno] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

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

* Klinično napredovanje je bilo opredeljeno kot 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 pogostnost 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 8231 moških v starosti od 50 do 75 let s predhodno biopsijo, negativno za raka prostate, in izhodiščnim PSA med 2,5 ng/ml in 10,0 ng/ml pri moških v starosti od 50 do 60 let oz. 3 ng/ml in 10,0 ng/ml pri moških, starejših od 60 let (študija REDUCE), je bila pogostnost sestavljenega dogodka srčnega popuščanja pri preiskovancih, ki so prejeli dutasterid 0,5 mg enkrat na dan, večja (30/4105, 0,7 %) kot pri tistih, ki so prejeli placebo (16/4126, 0,4 %). Post hoc analiza te študije je pokazala večjo pogostnost 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 %) (glejte poglavje 4.4).

Izvedli so metaanalizo 12 randomiziranih, s placebom ali primerjalno učinkovino nadzorovanih kliničnih študij ($n = 18.802$), ki so ocenjevale tveganja za pojav srčno-žilnih neželenih učinkov zaradi uporabe dutasterida (v primerjavi s kontrolami). Ta metaanaliza ni odkrila konsistentnega 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

V 4-letni primerjavi placeba in dutasterida pri 8231 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 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 6706 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

1.3.1	Dutasteride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

preiskovancem. Večina z biopsijo ugotovljivih rakov na prostati v obeh terapevtskih skupinah je bila diagnosticirana kot tumorji nizke stopnje (stopnja 5–6 po Gleasonu, 70 %).

V skupini, ki je prejela dutasterid, je bila pogostnost rakov prostate stopnje 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 stopnje 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 stopnje 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 stopnje 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 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). Pogostnost rakov prostate stopnje 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 prostate temeljile na biopsijah zaradi nekega vzroka, so bili deleži raka stopnje 8–10 po Gleasonu z dutasteridom 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 rakom visoke stopnje prostate ni pojasnjena.

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 dojetje 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 izzvenela 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 peroralnem vnosu dutasterida v enkratnem odmerku 0,5 mg znaša čas do največje serumske

1.3.1	Dutasteride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 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 dutasterida 0,5 mg na dan in doseženem stanju dinamičnega ravnovesja se od 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 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 majhnih serumskih koncentracijah (manj kot 3 ng/ml) se dutasterid hitro očisti po obeh poteh, tako po od koncentracije odvisni kot po od koncentracije neodvisni poti izločanja. Enkratni odmerki po 5 mg ali manj imajo hiter očistek in kratko razpolovno dobo (od 3 do 9 dni).

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

Starejše osebe

Farmakokinetične lastnosti dutasterida so raziskovali pri 36 zdravih moških, ki so bili stari od 24 do 87 let in so prejeli dutasterid v enkratnem odmerku 5 mg. Starost ni pomembno vplivala na izpostavljenost dutasteridu, razpolovna doba pa je bila pri moških, mlajših od 50 let, krajša. Razpolovna doba pa ni bila statistično različna, če so primerjali skupino z moškimi, starimi od 50 do 69 let, in skupino z moškimi, starejšimi od 70 let.

Ledvična okvara

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

Jetrna okvara

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 povečanje plazemskih koncentracij dutasterida in podaljšanje njegove razpolovne dobe (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

1.3.1	Dutasteride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

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

Pri dajanju dutasterida 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 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 verjetno je, da bi prenos dutasterida s semenom škodil človeškemu plodu moškega spola.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

propilenglikol monokaprilat, tip II
butilhidroksitoluen (E321)

Ovojnica kapsule:

želatina
glicerol
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozoren pretisni omot (formirna folija iz treh plasti (PVC-PE-PVDC)/Al): 10, 30, 50, 60 ali 90 mehkih kapsul, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Dutasterid se absorbira skozi kožo, zato se je treba izogibati stiku s kapsulami, ki puščajo vsebino. V

1.3.1	Dutasteride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/17/02318/001–007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3. 4. 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 17. 3. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. 9. 2025