

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dutrys 0,5 mg capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține dutasteridă 0,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă moale conține propilenglicol (E 1520) 299,46 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule moi.

Capsule alungite gelatinoase moi (cu dimensiuni de aproximativ 16,5 mm x 6,5 mm), de culoare galben deschis, umplute cu soluție transparentă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomelor moderate până la severe ale hiperplaziei benigne de prostată (HBP).

Reducerea riscului de retenție acută de urină (RAU) și a necesității intervențiilor chirurgicale la pacienții cu simptome moderate până la severe de HBP.

Pentru informații referitoare la efectele tratamentului și la grupele de pacienți incluse în studiile clinice, vezi pct. 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Dutrys poate fi administrată în monoterapie sau asociată cu medicamentul alfa-blocant, tamsulosin (0,4 mg) (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

Doze

Adulți (inclusiv vârstnici):

Doza recomandată de dutasteridă este o capsulă moale (0,5 mg) administrată oral, zilnic, în priză unică. Capsulele trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate sau deschise, deoarece contactul cu conținutul

capsulei poate determina iritarea mucoasei orofaringiene. Capsulele pot fi administrate cu sau fără alimente. Deși o ameliorare poate fi observată încă dintr-un stadiu precoce, obținerea răspunsului la tratament poate dura până la 6 luni. La vârstnici nu este necesară ajustarea dozelor.

Insuficiență renală

Nu a fost studiat efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii dutasteridei. La pacienții cu insuficiență renală, nu se preconizează necesitatea ajustării dozelor (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu a fost studiat efectul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii dutasteridei, de aceea este necesară precauție în administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență hepatică severă, administrarea dutasteridei este contraindicată (vezi pct. 4.3).

4.3 Contraindicații

Dutasterida este contraindicată la:

- femei, copii și adolescenți (vezi pct. 4.6).
- pacienți cu hipersensibilitate la dutasteridă, la alți inhibitori ai 5-alfa reductazei, soia, arahide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- pacienți cu insuficiență hepatică severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Terapia asociată trebuie prescrisă după o atentă evaluare a raportului beneficiu/risc, din cauza potențialului crescut de apariție a evenimentelor adverse (inclusiv insuficiență cardiacă) și după ce au fost luate în considerare opțiunile alternative de tratament, inclusiv monoterapia (vezi pct. 4.2).

Reacții adverse cardiovasculare

În două studii clinice cu durata de 4 ani, incidența insuficienței cardiace (un termen compozit al evenimentelor raportate, în primul rând insuficiență cardiacă și insuficiență cardiacă congestivă) a fost ușor mai mare în cazul pacienților cărora li s-a administrat dutasteridă în asociere cu un alfa-blocant, în primul rând tamsulosin, decât în cazul pacienților cărora nu li s-a administrat această asociere. Cu toate acestea, incidența insuficienței cardiace în aceste studii a fost mai scăzută în toate grupurile de tratament activ, comparativ cu grupul placebo, iar alte date disponibile pentru dutasteridă și blocante alfa nu susțin o concluzie privind o creștere riscului cardiovascular (vezi pct. 5.1).

Efecte asupra antigenului prostatic specific (PSA) și depistarea cancerului de prostată

Tușeul rectal, precum și alte investigații pentru cancerul de prostată trebuie efectuate pacienților înainte de începerea tratamentului cu dutasteridă și periodic după aceea.

Concentrația plasmatică a antigenului prostatic specific (PSA) reprezintă o componentă importantă în cadrul screening-ului pentru depistarea cancerului de prostată. Dutasterida determină scăderea concentrației plasmatice medii a PSA cu aproximativ 50% după 6 luni de tratament.

La pacienții cărora li se administrează dutasteridă trebuie stabilită o nouă valoare inițială a PSA după 6 luni de tratament cu dutasteridă. Ulterior, se recomandă monitorizarea regulată a valorilor PSA. În timpul tratamentului cu dutasteridă, orice creștere confirmată de la cea mai scăzută concentrație plasmatică a PSA, poate semnala prezența cancerului de prostată (în special cancer cu grad înalt) sau lipsa complianței la tratamentul cu dutasteridă și trebuie evaluată cu atenție, chiar dacă acele valori se regăsesc în intervalul normal de valori pentru bărbații la care nu se administrează tratament cu un inhibitor al 5-alfa reductazei (vezi pct. 5.1). În scopul interpretării unei valori a PSA pentru un pacient care este tratat cu dutasteridă, trebuie urmărite și valorile anterioare ale PSA, pentru a fi comparate.

Tratamentul cu dutasteridă nu interferă cu utilizarea PSA ca instrument ajutător în diagnosticarea cancerului de prostată după ce a fost stabilită o nouă valoare inițială (vezi pct. 5.1).

Concentrațiile plasmatiche totale ale PSA revin la valoarea inițială în decurs de șase luni de la întreruperea tratamentului. Raportul PSA liber/PSA total rămâne constant, chiar sub influența tratamentului cu dutasteridă. La bărbații la care se administrează dutasteridă, dacă medicii aleg utilizarea fracției libere a PSA în depistarea cancerului de prostată, nu pare să fie necesară ajustarea valorilor acestuia.

Cancer de prostată și tumori cu grad înalt

Rezultatele unui studiu clinic (studiul REDUCE) cu durata de 4 ani, multicentric, randomizat, dubluorb, placebo-controlat a investigat efectul a 0,5 mg dutasteridă administrată zilnic la pacienții cu risc crescut de cancer de prostată (incluzând bărbați cu vârsta cuprinsă între 50 și 75 de ani cu valori ale PSA de 2,5 până la 10 ng/ml și cu rezultate negative la biopsia de prostată, realizată cu 6 luni înainte de înrolarea în studiu) comparativ cu placebo. Rezultatele acestui studiu clinic au arătat o mai mare incidență a cancerelor de prostată cu scor Gleason 8 – 10 la bărbații tratați cu dutasteridă (n=29, 0,9%), comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (n=19, 0,6%). Nu este clară legătura dintre administrarea de dutasteridă și cancerul de prostată cuscor Gleason 8 – 10. Bărbații la care se administrează dutasteridă trebuie evaluați în mod regulat pentru riscul de apariție a cancerului de prostată (vezi pct. 5.1).

Capsule care prezintă scurgeri

Dutasterida se absoarbe cutanat, de aceea femeile, copiii și adolescenții trebuie să evite contactul cu capsulele care prezintă scurgeri (vezi pct. 4.6). Dacă se realizează un contact cu capsulele care prezintă scurgeri, zona de contact trebuie spălată imediat cu apă și săpun.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică nu a fost studiată administrarea dutasteridei. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, administrarea dutasteridei se va face cu precauție (vezi pct. 4.2, pct. 4.3 și pct. 5.2).

Neoplasm mamar

Au fost raportate cazuri rare de cancer de sân pentru bărbați raportate la bărbații care au luat dutasteridă în studiile clinice și în timpul perioadei de după punerea pe piață. Cu toate acestea, studiile epidemiologice nu au evidențiat nici o creștere a riscului de apariție a cancerului mamar la bărbați la utilizarea inhibitorilor 5-alfa reductazei (vezi pct. 5.1). Medicii trebuie să instruiască pacienții să raporteze imediat orice modificări la nivelul țesutului mamar, precum turgescența sânilor sau scurgeri la nivelul mameloanelor.

Excipienți

Acest medicament conține propilenglicol (E 1520).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pentru informații referitoare la scăderea valorilor concentrațiilor plasmatiche ale PSA în timpul tratamentului cu dutasteridă și recomandările cu privire la investigațiile pentru depistarea cancerului de prostată, vezi pct. 4.4.

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii dutasteridei

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai CYP3A4 și/sau inhibitori ai glicoproteinei P:

Dutasterida este eliminată în principal prin metabolizare. Studiile *in vitro* indică faptul că această metabolizare este catalizată de către CYP3A4 și CYP3A5. Nu au fost efectuate studii specifice de interacțiune cu inhibitorii potenți ai CYP3A4. Cu toate acestea, într-un studiu farmacocinetic populațional, concentrațiile plasmatiche ale dutasteridei au fost în medie de 1,6 ori până la respectiv de 1,8 ori mai mari

la un număr mic de pacienți tratați concomitent cu verapamil sau diltiazem (inhibitori moderați ai CYP3A4 și inhibitori ai glicoproteinei P), decât la alți pacienți.

Asocierea pe termen lung a dutasteridei cu inhibitori potenți ai CYP3A4 (de exemplu ritonavir, indinavir, nefazodonă, itraconazol, ketoconazol, administrate pe cale orală) poate determina creșterea concentrațiilor plasmatiche ale dutasteridei. Nu se așteaptă inhibarea ulterioară a 5-alfa reductazei la expuneri crescute la dutasteridă. Cu toate acestea, dacă sunt observate reacții adverse, poate fi luată în considerare reducerea frecvenței de administrare a dutasteridei. Trebuie remarcat că în cazul inhibării enzimaticice, timpul de înjumătățire plasmatică lung poate fi prelungit suplimentar și până la atingerea unei noi concentrații plasmatiche la starea de echilibru pot să treacă mai mult de 6 luni de tratament concomitent.

Administrarea a 12 g colestiramină la o oră după o utilizare a unei doze unice de 5 mg dutasteridă nu a modificat farmacocinetica dutasteridei.

Efectele dutasteridei asupra farmacocineticii altor medicamente

Dutasterida nu a avut efect asupra farmacocineticii warfarinei și digoxinei. Aceasta indică faptul că dutasterida nu inhibă/induce CYP2C9 sau glicoproteina P transportoare.

Studiile de interacțiune efectuate *in vitro* indică faptul că dutasterida nu inhibă enzimele CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP3A4.

În cadrul unui studiu restrâns (N=24) cu durata de două săptămâni efectuat la voluntari sănătoși, dutasterida (0,5 mg zilnic) nu a avut efect asupra farmacocineticii tamsulosinului sau terazosinului. De asemenea, nu a existat nicio dovadă de interacțiune farmacodinamică în acest studiu.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Este contraindicată administrarea dutasteridei la femei.

Sarcina

Similar altor inhibitori ai 5-alfa reductazei, dutasterida inhibă conversia testosteronului în dihidrotestosteron și, în cazul administrării la o gravidă al cărei făt este de sex masculin, poate inhiba dezvoltarea organelor genitale externe ale acestuia (vezi pct. 4.4). Cantități mici de dutasteridă au fost regăsite în sperma subiecților cărora li s-au administrat dutasteridă 0,5 mg pe zi. Nu se cunoaște dacă un făt de sex masculin va fi afectat în cazul expunerii mamei la sperma unui pacient tratat cu dutasteridă (risc care este mai mare în timpul primelor 16 săptămâni de sarcină).

Similar celorlalți inhibitori ai 5-alfa reductazei, în cazul în care partenera pacientului este sau poate fi gravidă, se recomandă ca pacientul să evite expunerea partenerii la spermă prin utilizarea unui prezervativ.

Pentru informații referitoare la datele preclinice, vezi pct. 5.3.

Alăptarea

La om, nu se cunoaște dacă dutasterida se excretă în laptele matern.

Fertilitatea

Există rapoarte care indică afectarea caracteristicilor spermei de către dutasteridă (scădere a numărului de spermatozoizi, a volumului seminal și a motilității spermatozoidilor) la bărbați sănătoși (vezi pct. 5.1). Posibilitatea reducerii fertilității masculine nu poate fi exclusă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Având în vedere proprietățile farmacodinamice ale dutasteridei, nu este de așteptat ca tratamentul cu dutasteridă să influențeze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Administrarea de dutasteridă în monoterapie

În studiile clinice de fază III, placebo controlate, aproximativ 19% din cei 2167 pacienți la care s-a administrat dutasteridă pe o perioadă de 2 ani, au dezvoltat reacții adverse în decursul primului an de tratament. Majoritatea evenimentelor au fost ușoare până la moderate și au apărut la nivelul aparatului reproducător. Nu a fost evidențiată nicio modificare în profilul reacțiilor adverse în următorii 2 ani, în cadrul studiilor deschise extinse.

Următorul tabel arată reacțiile adverse rezultate din studiile clinice controlate și din experiența de după punerea pe piață a medicamentului. Reacțiile adverse enumerate, din cadrul studiilor clinice, sunt evenimente pe care investigatorul le-a considerat asociate medicamentului (cu incidență mai mare sau egală cu 1%) raportate cu incidență mai mare la pacienții tratați cu dutasteridă comparativ cu grupurile la care s-a administrat placebo, în decursul primului an de tratament. Reacțiile adverse rezultate din experiența de după punerea pe piață a medicamentului au provenit din raportările spontane după punerea pe piață a medicamentului; prin urmare, incidența reală a acestora nu este cunoscută:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Incidență rezultată din studiile clinice	
		Incidența în primul an de tratament (n=2167)	Incidența în timpul celui de-al doilea an de tratament (n=1744)
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Impotență*	6,0%	1,7%
	Alterare a (scădere a) libidoului*	3,7%	0,6%
	Tulburări de ejaculare*	1,8%	0,5%
	Tulburări la nivelul sânelor ⁺	1,3%	1,3%
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții alergice, inclusiv erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie, edem localizat și angioedem	Incidență estimată din datele după punerea pe piață a medicamentului	
		Cu frecvență necunoscută	
Tulburări psihice	Depresie	Cu frecvență necunoscută	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie (în principal cădere a părului de pe suprafața corpului), hipertricoză	Mai puțin frecventă	
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Durere și tumefiere la nivelul testiculelor	Cu frecvență necunoscută	

* Aceste reacții adverse de natură sexuală sunt asociate tratamentului cu dutasteridă (incluzând administrarea în monoterapie și în asociere cu tamsulosin). Aceste reacții adverse pot persista și după încetarea tratamentului.

Rolul dutasteridei în această persistență nu este cunoscut.

^ include scăderea volumului de spermă

+ include mărirea de volum a sânilor și sensibilitate la nivelul sânilor

Dutasterida administrată concomitent cu alfa-blocantul tamsulosin

Datele colectate pe o perioadă de 4 ani din studiul CombAT, care a comparat utilizarea de dutasteridă în doză de 0,5 mg (n=1623) și tamsulosin în doză de 0,4 mg (n=1611), administrate o dată pe zi, în monoterapie și în asociere (n=1610), au arătat că incidența oricărei reacții adverse pe care investigatorul a considerat-o asociată medicamentului, în cadrul primului, celui de-al doilea, al treilea și al patrulea an de tratament a fost de 22%, 6%, 4% și respectiv 2% pentru asocierea dutasteridă/tamsulosin, de 15%, 6%, 3% și respectiv 2% pentru dutasteridă în monoterapie și de 13%, 5%, 2% și respectiv 2% pentru tamsulosin în monoterapie. Cea mai mare incidență a reacțiilor adverse, în cadrul terapiei asociate, în primul an de tratament, a fost determinată de incidența mai mare a tulburărilor la nivelul aparatului reproducător, în special tulburări de ejaculare, observate la acest grup.

Următoarele reacții adverse pe care investigatorul le-a considerat asociate medicamentului au fost raportate cu o incidență mai mare sau egală cu 1% în timpul primului an de tratament în cadrul studiului CombAT; incidența acestor reacții adverse pe parcursul celor 4 ani de tratament este prezentată în tabelul de mai jos:

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Incidența pe durata perioadei de tratament			
		Anul 1	Anul 2	Anul 3	Anul 4
	Administrare concomitentă ^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	Dutasteridă	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Tamsulosin	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli				
	Administrare concomitentă ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,2%
	Dutasteridă	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Tamsulosin	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
Tulburări cardiace	Insuficiență cardiacă (criteriu compozit ^b)				
	Administrare concomitentă ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Dutasteridă	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Tamsulosin	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Impotență ^c				
	Administrare concomitentă ^a	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Dutasteridă	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Tamsulosin	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%

Alterarea (scăderea) libidoului ^c				
Administrare concomitentă ^a	5,3%	0,8%	0,2%	0%
Dutasteridă	3,8%	1,0%	0,2%	0%
Tamsulosin	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
Tulburări de ejaculare ^c				
Administrare concomitentă	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
Dutasteridă	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
Tamsulosin	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
Tulburări la nivelul sânilor ^d				
Administrare concomitentă ^a	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%
Dutasteridă	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%
Tamsulosin	0,8%	0,4%	0,2%	0%

^a Administrare concomitentă = dutasteridă 0,5 mg în doză unică zilnică plus tamsulosin 0,4 mg în doză unică zilnică.

^b Criteriul compozit de „insuficiență cardiacă” constă din insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență cardiacă, insuficiență ventriculară stângă, insuficiență cardiacă acută, șoc cardiogen, insuficiență ventriculară stângă acută, insuficiență ventriculară dreaptă acută, insuficiență ventriculară, insuficiență cardiopulmonară, cardiomiopatie congestivă.

^c Aceste reacții adverse de natură sexuală sunt asociate cu tratamentul cu dutasteridă (incluzând monoterapie și combinație cu tamsulosin). Aceste reacții adverse pot persista și după încetarea tratamentului. Rolul dutasteridei în această persistență este necunoscut.

^d Include sensibilitate la nivelul sânilor și mărire a sânilor (ginecomastie).

^e Include scăderea volumului de spermă

Alte date

Studiul clinic REDUCE a arătat o mai mare incidență a cancerelor de prostată cu scor Gleason 8 – 10 la bărbații tratați cu dutasteridă, comparativ cu placebo (vezi pct. 4.4 și 5.1). Nu s-a stabilit dacă rezultatele acestui studiu au fost influențate de efectul dutasteridei de reducere a volumului prostatei sau de factorii asociați studiului.

În timpul studiilor clinice și în timpul utilizării după punerea pe piață a fost raportată următoarea reacție adversă: neoplasm mamar la pacienții de sex masculin (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate, după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului din România și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor cu dutasteridă efectuate la voluntari, a fost administrată timp de 7 zile o doză zilnică unică de până la 40 mg dutasteridă (de 80 de ori mai mare decât doza terapeutică) fără probleme semnificative de siguranță. În cadrul studiilor clinice, au fost administrate doze de 5 mg dutasteridă zilnic, timp de 6 luni, fără să fie observate reacții adverse suplimentare față de cele care apar la doze terapeutice de 0,5 mg dutasteridă. Nu există un antidot specific pentru dutasteridă, prin urmare, în cazul suspiciunii de supradozaj, trebuie administrat tratament simptomatic și de susținere adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente utilizate în tratamentul hipertrofiei benigne de prostată, inhibitori ai testosteron 5-alfa-reductazei, codul ATC: G04CB02.

Dutasterida scade valorile circulante de dihidrotestosteron (DHT) prin inhibarea ambelor izoenzime, de tip 1 și tip 2 ale 5 α -reductazei, care sunt responsabile pentru conversia testosteronului în DHT.

Dutasterida administrată în monoterapie

Efecte asupra DHT/Testosteronului:

Efectul dozelor zilnice de dutasteridă de reducere a valorilor DHT este dependent de doză și este observat într-un interval de 1-2 săptămâni (reducere de 85%, respectiv 90%).

La pacienții cu HBP tratați cu 0,5 mg dutasteridă pe zi, scăderea medie a concentrației plasmatice a DHT a fost de 94% la 1 an și de 93% la doi ani și creșterea medie a concentrației plasmatice a testosteronului a fost de 19% atât la 1 an, cât și la doi ani de tratament.

Efecte asupra volumului prostatei

La o lună de la inițierea tratamentului, au fost detectate scăderi semnificative ale volumului prostatei și acestea au continuat până în luna 24 ($p < 0,001$). Dutasterida a determinat o scădere medie a volumului total al prostatei de 23,6% (de la 54,9 ml inițial, la 42,1 ml) în luna 12, comparativ cu o scădere medie de 0,5% (de la 54,0 ml la 53,7 ml) la grupul la care s-a administrat placebo. De asemenea, au apărut scăderi semnificative ($p < 0,001$) ale volumului zonei tranzitionale a prostatei la o lună, continuând până în luna 24, cu o scădere medie a volumului zonei tranzitionale a prostatei de 17,8% (de la 26,8 ml inițial, la 21,4 ml) la grupul tratat cu dutasteridă, comparativ cu o creștere medie de 7,9% (de la 26,8 ml la 27,5 ml) la grupul la care s-a administrat placebo, în luna 12. Scăderea volumului prostatei observată în decursul primilor 2 ani de tratament dublu-orb s-a menținut și pe parcursul a încă doi ani de studii extinse deschise. Scăderea dimensiunilor prostatei determină ameliorarea simptomelor și scăderea riscului de RAU (retenție acută de urină) sau a necesității intervențiilor chirurgicale.

Siguranță și eficacitate clinică

În trei studii de eficacitate principală, dublu-orb, placebo controlate, multinaționale, multicentrice, cu durata de 2 ani, a fost evaluată administrarea de dutasteridă 0,5 mg pe zi sau placebo la 4325 pacienți de sex masculin cu simptome moderate până la severe de HBP, care au avut volumul prostatei > 30 ml și valori ale PSA în intervalul 1,5-10 ng/ml. Studiile au fost apoi continuate cu un studiu extensiv deschis până la 4 ani, la care au participat toți pacienții rămași în studiu, cărora li s-a administrat aceleași doze de

dutasteridă de 0,5 mg. 37% dintre pacienții la care s-a administrat placebo – randomizați și 40% dintre pacienții tratați cu dutasteridă – randomizați inițial au rămas în studiu la 4 ani. Majoritatea (71%) din cei 2340 pacienți din studiul extins deschis au urmat tratamentul încă 2 ani până la sfârșitul studiului.

Cei mai importanți parametri de eficacitate clinică au fost Indexul Simptomelor al Asociației Americane de Urologie (American Urological Association Symptom Index - AUA-SI), debitul urinar maxim (Q_{max}) și incidența retenției acute de urină și a necesității intervenției chirurgicale pentru HBP.

AUA-SI este un chestionar cu șapte puncte referitor la simptomele HBP, cu un scor de maximum 35. La momentul inițial, scorul mediu a fost de aproximativ 17. După șase luni, un an și doi ani de tratament, grupul la care s-a administrat placebo a prezentat o ameliorare medie de 2,5, 2,5, respectiv 2,3 puncte, în timp ce grupul tratat cu dutasteridă a prezentat o ameliorare medie de 3,2, 3,8, respectiv 4,5 puncte. Diferențele dintre grupuri au fost semnificative statistic. Ameliorarea observată în cadrul AUA-SI în primii 2 ani ai tratamentului dublu-orb a continuat și în următorii 2 ani ai studiilor extinse deschise.

Debitul urinar maxim (Q_{max}):

Inițial, valoarea medie a Q_{max} a fost de aproximativ 10 ml/sec (normal, $Q_{max} \geq 15$ ml/sec). După un an și doi ani de tratament, în cazul grupului la care s-a administrat placebo, debitul s-a îmbunătățit cu 0,8, respectiv 0,9 ml/sec și în cazul grupului tratat cu dutasteridă cu 1,7, respectiv 2,0 ml/sec. Diferența dintre cele două grupuri a fost semnificativă statistic, din luna 1 până în luna 24. Creșterea debitului urinar maxim observată pe parcursul primilor 2 ani ai tratamentului dublu-orb a continuat și în următorii 2 ani ai studiilor extinse deschise.

Retenția urinară acută și necesitatea intervenției chirurgicale

După doi ani de tratament, incidența RAU a fost de 4,2% în grupul la care s-a administrat placebo, comparativ cu 1,8% în grupul tratat cu dutasteridă (reducerea riscului cu 57%). Această diferență este semnificativă statistic și înseamnă că 42 pacienți (ÎI 95%: 30-73) trebuie tratați pentru doi ani, pentru a evita un caz de RAU.

După doi ani, incidența necesității intervențiilor chirurgicale pentru HBP a fost de 4,1% în grupul la care s-a administrat placebo și de 2,2 % în grupul tratat cu dutasteridă (reducerea riscului cu 48%). Această diferență este semnificativă statistic și înseamnă că 51 pacienți (ÎI 95%: 33-103) trebuie tratați timp de doi ani pentru a evita o intervenție chirurgicală.

Distribuția pilozității

În timpul studiilor de fază III, efectul dutasteridei asupra distribuției pilozității nu a fost studiat specific; cu toate acestea, la pacienții cu alopecie de tip masculin (alopecie androgenică masculină), inhibitorii 5-alfa reductazei ar putea reduce pierderea părului și ar putea induce creșterea părului.

Funcția tiroidiană

Funcția tiroidiană a fost evaluată în cadrul unui studiu cu durata de 1 an, la voluntari sănătoși. La sfârșitul primului an de tratament cu dutasteridă, concentrațiile plasmatiche ale tiroxinei libere au fost stabile, dar valorile TSH au fost ușor crescute (cu 0,4 MCIU/ml), comparativ cu placebo. Totuși, în timp ce valorile TSH au fost variabile, intervalele TSH medii (1,4-1,9 MCIU/ml) au rămas în limite normale (0,5-5/6 MCIU/ml), valorile tiroxinei libere au fost stabile în limitele normale și similare atât pentru administrarea placebo, cât și a dutasteridei; modificările TSH nu au fost considerate semnificative clinic. În toate studiile clinice, nu au existat date care să sugereze că dutasterida afectează funcția tiroidiană.

Neoplasmul mamar

În cadrul studiilor clinice cu durata de 2 ani, care au asigurat o expunere la dutasteridă de 3374 pacienți-ani, la momentul înrolării în studiul extins deschis cu durata de 2 ani, au existat 2 cazuri de neoplasm mamar la pacienți tratați cu dutasteridă și 1 caz la un pacient la care s-a administrat placebo. În cadrul studiilor clinice cu durata de 4 ani CombAT și REDUCE, care au asigurat o expunere la dutasteridă de

17489 pacienți-ani și o expunere la asocierea dutasteridă-tamsulosin de 5027 pacienți-ani, nu s-a raportat niciun caz de neoplasm mamar în niciunul dintre grupele de tratament.

Două studii de caz, studii epidemiologice efectuate pe o bază de date din Statele Unite (n=339 cazuri de cancer de sân și n=6780 în grupul de control), iar cealaltă într-o bază de date privind sănătatea din Marea Britanie (n=398 și n=3930 în grupul de control) nu au arătat o creștere la riscul de a dezvolta cancer de sân masculin prin utilizarea inhibitorilor 5-alfa reductazei (vezi pct. 4.4). Rezultatele primului studiu nu au identificat o asociere pozitivă pentru cancerul mamar de sex masculin (risc relativ pentru ≥ 1 an de utilizare înainte de diagnosticarea cancerului mamar, comparativ cu < 1 an de utilizare: 0,70: 95% ÎI 0,34, 1,45). În cel deal doilea studiu, raportul de probabilitate estimat pentru cancerul de sân asociat cu utilizarea inhibitorilor 5-alfa reductazei comparativ cu neutilizarea a fost 1,08: 95% ÎI 0,62, 1,87).

Nu a fost stabilită o relație cauză-efect între apariția neoplasmului mamar la pacienții de sex masculin și utilizarea pe termen lung a dutasteridei.

Efecte asupra fertilității masculine

Efectele dutasteridei (0,5 mg pe zi) asupra caracteristicilor spermei au fost evaluate într-un studiu la voluntari sănătoși cu vârsta cuprinsă între 18 și 52 de ani (n=27 la care s-a administrat dutasteridă și n=23 la care s-a administrat placebo), pe durata a 52 de săptămâni de tratament și 24 de săptămâni de urmărire după tratament. La 52 de săptămâni, scăderea procentuală medie față de valoarea inițială a numărului total de spermatozoizi, a volumului spermatic și a motilității spermatozoizilor a fost de 23%, 26%, respectiv 18% în grupul tratat cu dutasteridă față de valoarea inițială din grupul la care s-a administrat placebo. Concentrația spermei și morfologia spermatozoizilor nu au fost modificate. După 24 de săptămâni de urmărire după tratament, valoarea medie procentuală a numărului total de spermatozoizi rămăsese cu 23% mai mică decât valoarea inițială. Deși valorile medii ale parametrilor la toate momentele au rămas în intervalul normal și nu au îndeplinit criteriul predefinit pentru o modificare clinic semnificativă (30%), doi subiecți din grupul de tratament cu dutasteridă au avut scăderi mai mari de 90% față de valoarea inițială la 52 de săptămâni, cu o revenire parțială în săptămâna 24 după tratament. Posibilitatea reducerii fertilității masculine nu poate fi exclusă.

Dutasterida administrată concomitent cu alfa-blocantul tamsulosin

Într-un studiu randomizat dublu-orb, cu grupuri paralele, multinațional, multicentric (studiul CombAT), au fost evaluate administrarea de dutasteridă 0,5 mg pe zi (n=1623), tamsulosin 0,4 mg pe zi (n=1611) sau asocierea dutasteridă 0,5 mg cu tamsulosin 0,4 mg (n=1610), la subiecți de sex masculin cu simptome moderate până la severe de HBP, care au avut volumul prostatei ≥ 30 ml și valori ale PSA în intervalul 1,5-10 ng/ml. Aproximativ 53 % dintre subiecți fuseseră tratați anterior cu un inhibitor de 5-alfa-reductază sau li se administrase tratament cu un alfa-blocant. Criteriul principal final de eficacitate în decursul primilor 2 ani de tratament, a fost modificarea Scorului Internațional al Simptomelor Prostatei (International Prostate Symptom Score-IPSS), un instrument de măsurare cu 8 întrebări, bazat pe AUA-SI, care include și o întrebare suplimentară asupra calității vieții. Criteriile secundare de eficacitate, la doi ani, au inclus debitul urinar maxim (Q_{max}) și volumul prostatei. Terapia asociată a atins semnificație statistică la nivelul Scorului Internațional al Simptomelor Prostatei (International Prostate Symptom Score - IPSS) comparativ cu monoterapia cu dutasteridă din luna a treia și comparativ cu monoterapia cu tamsulosin din luna a noua. Pentru Q_{max} terapia asociată a atins semnificație statistică comparativ atât cu monoterapia cu dutasteridă cât și cu monoterapia cu tamsulosin din luna 6.

Criteriul principal de eficacitate, la 4 ani de tratament, a fost timpul până la primul eveniment de RAU sau de intervenție chirurgicală pentru HBP. După 4 ani de tratament, terapia asociată a redus semnificativ statistic riscul de RAU sau necesitatea intervenției chirurgicale pentru HBP (65,8% scădere a riscului $p < 0,001$ [95% ÎI 54,7% până la 74,1%]) comparativ cu tamsulosin administrat în monoterapie. Incidența RAU sau a necesității intervenției chirurgicale pentru HBP, în anul 4, a fost de 4,2% pentru terapia asociată și de 11,9% pentru monoterapia cu tamsulosin ($p < 0,001$). Comparativ cu monoterapia cu dutasteridă, terapia asociată a scăzut riscul de RAU sau necesitatea intervenției chirurgicale pentru HBP cu 19,6 % ($p = 0,18$ [95% ÎI – 10,9% până la 41,7%]). Incidența RAU sau a necesității intervenției chirurgicale pentru HBP în anul 4 a fost de 4,2% pentru terapia asociată și de 5,2 % pentru monoterapia cu dutasteridă.

Criteriile secundare de eficacitate, după 4 ani de tratament, au inclus timpul până la progresia clinică (definită ca: scăderea Scorului Internațional al Simptomelor Prostatai cu ≥ 4 puncte, evenimente de RAU cauzate de HBP, incontinență, infecții ale tractului urinar (ITU) și insuficiență renală), modificări ale Scorului Internațional al Simptomelor Prostatai (International Prostate Symptom Score-IPSS), debitul urinar maxim (Q_{max}) și volumul prostatei. Rezultatele după 4 ani de tratament sunt prezentate mai jos:

Parametrul	Momentul evaluării	Asocierea celor două medicamente	Dutasteridă	Tamsulosin
RAU sau intervenție chirurgicală pentru HBP	Incidența la Luna 48	4,2	5,2	11,9a
Progresia clinică* (%)	Luna 48	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (unități)	[Valoarea inițială] Luna 48 [modificare față de valoarea inițială]	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Q_{max} (mL/sec)	[Valoarea inițială] Luna 48 [modificare față de valoarea inițială]	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Volumul prostatei (ml)	[Valoarea inițială] Luna 48 [modificare procentuală față de valoarea inițială]	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Volumul zonei de tranziție a prostatei (ml)#	[Valoarea inițială] Luna 48 [modificare procentuală față de valoarea inițială]	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
Indexul HBP (BPH Impact Index-BII) (unități)	[Valoarea inițială] Luna 48 [modificare față de valoarea inițială]	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
IPSS Întrebarea 8 (starea de sănătate raportată la HBP) (unități)	[Valoarea inițială] Luna 48 [modificare față de valoarea inițială]	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Valorile inițiale sunt valori medii și modificările față de valoarea inițială reprezintă schimbări medii ajustate.

* Progresia clinică a fost definită ca o combinație a: deteriorarea IPSS cu ≥ 4 puncte, evenimente de RAU cauzate de HBP, incontinență, ITU și insuficiență renală

Determinată la centrele selectate (13% din pacienții randomizați)

a. Terapia asociată a atins semnificație statistică ($p < 0,001$) comparativ cu monoterapia cu tamsulosin la luna 48

b. Terapia asociată a atins semnificație statistică ($p < 0,001$) comparativ cu monoterapia cu dutasteridă la luna 48.

Reacții adverse cardiovasculare:

Într-un studiu HBP cu durata de 4 ani, de evaluare a administrării dutasteridei în asociere cu tamsulosin la 4844 bărbați (studiul CombAT), incidența termenului compozit de insuficiență cardiacă în cazul grupului cărui i s-a administrat tratamentul asociat (14/1610, 0,9%) a fost mai mare decât în cazul celorlalte grupuri cărora li s-a administrat monoterapie: dutasteridă (4/1623, 0,2%) și tamsulosin (10/1611, 0,6%).

Într-un alt studiu cu durata de 4 ani efectuat la 8231 bărbați cu vârste cuprinse între 50 și 75 de ani, cu un rezultat anterior negativ al biopsiei pentru cancer de prostată și cu valori inițiale ale PSA cuprinse între 2,5 ng/ml și 10 ng/ml în cazul bărbaților cu vârste cuprinse între 50 și 60 de ani, sau între 3 ng/ml și 10 ng/ml

în cazul bărbaților cu vârsta mai mare de 60 de ani (studiul REDUCE), s-a observat o incidență mai mare a termenului compozit de insuficiență cardiacă la subiecții tratați cu 0,5 mg dutasteridă în doză unică zilnică (30/4105, 0,7%) comparativ cu subiecții la care s-a administrat placebo (16/4126, 0,4%). O analiză post-hoc a acestui studiu a arătat o incidență mai mare a termenului compozit de insuficiență cardiacă la subiecții la care se administrează concomitent dutasteridă și un alfa blocant (12/1152, 1,0%) comparativ cu subiecții tratați doar cu dutasteridă, fără administrare de alfa blocant (18/2953, 0,6%) sau față de cei la care s-a administrat placebo și un alfa blocant (1/1399, <0,1%) sau cei la care s-a utilizat placebo, fără administrare de alfa blocant (15/2727, 0,6%) (vezi pct. 4.4).

Într-o meta-analiză a studiilor clinice randomizate, controlate cu placebo sau cu un comparator (n = 18802), care au evaluat riscurile de apariție a evenimentelor cardiovasculare din cauza utilizării dutasteridei (comparativ cu martorii), nu s-a înregistrat o creștere semnificativă statistic a riscului de insuficiență cardiacă (RR 1,05; 95% ÎI 0,71, 1,57), infarct miocardic acut (RR 1,00; 95% ÎI 0,77, 1,30) sau accident vascular cerebral (RR 1,20; 95% ÎI 0,88; 1,64).

Cancer de prostată și tumori cu grad înalt

Într-un studiu cu durata de 4 ani, la care s-a comparat administrarea de dutasteridă și de placebo, efectuat la 8231 bărbați cu vârste cuprinse între 50 și 75 de ani, cu un rezultat anterior negativ al biopsiei pentru cancer de prostată și cu valori inițiale ale PSA cuprinse între 2,5 ng/ml și 10 ng/ml în cazul bărbaților cu vârste cuprinse între 50 și 60 de ani, sau între 3 ng/ml și 10 ng/ml în cazul bărbaților cu vârsta mai mare de 60 de ani (studiul REDUCE), pentru 6706 subiecți au fost disponibile rezultate ale biopsiei prin puncție pentru cancer de prostată (în principal specificate în protocol) pentru analizare în scopul determinării scorului Gleason. În studiu au fost diagnosticați cu cancer de prostată 1517 subiecți. Majoritatea cazurilor de cancer de prostată detectabile prin biopsie în ambele grupuri de tratament au fost diagnosticate ca fiind cu grad mic (scor Gleason 5-6, 70%).

În grupul tratat cu dutasteridă a fost observată o incidență mai mare a cancerelor de prostată cu scor Gleason 8-10 (n=29, 0,9%) comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (n=19, 0,6%) (p=0,15). În primii 2 ani de studiu (anii 1-2), numărul de subiecți cu cancer scor Gleason 8-10 a fost similar în grupul tratat cu dutasteridă (n=17, 0,5%) și în grupul la care s-a administrat placebo (n=18, 0,5%). În anii 3-4 de studiu, au fost diagnosticate mai multe cazuri de cancer scor Gleason 8-10 în grupul tratat cu dutasteridă (n=12, 0,5%) comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (n=1, <0,1%) (p=0,0035). Nu sunt disponibile date referitoare la bărbații cu risc de cancer de prostată tratați cu dutasteridă pe o perioadă mai mare de 4 ani. Procentul de subiecți diagnosticați cu cancer scor Gleason 8-10 a fost consistent în decursul perioadelor de timp ale studiului (anii 1-2 și anii 3-4) în grupul tratat cu dutasteridă (0,5% în fiecare perioadă de timp), în timp ce în grupul la care s-a administrat placebo, procentul de subiecți diagnosticați cu cancer scor Gleason 8-10 a fost mai mic în anii 3-4 de studiu (<0,1%) decât în anii 1-2 de studiu (0,5%) (vezi pct. 4.4). Nu a fost observată nici o diferență în ceea ce privește incidența cancerelor cu scor Gleason 7-10 (p=0,81).

Studiul suplimentar de 2 ani de urmărire a studiului REDUCE nu a identificat cazuri noi de cancer de prostată cu scor Gleason 8-10.

Într-un studiu HBP cu durata de 4 ani (CombAT), în care biopsia nu a fost specificată în protocolul de studiu și toate diagnosticele de cancer de prostată s-au bazat pe biopsii solicitate de investigatori, incidențele de apariție ale cancerului cu scor Gleason 8-10 au fost de 0,5% (n=8) în cazul terapiei cu dutasteridă, de 0,7% (n=11) în cazul terapiei cu tamsulosin și de 0,3% (n=5) în cazul dutasteridei administrate în asociere cu tamsulosin.

Patru studii epidemiologice diferite, pe bază de populație (dintre care două se bazau pe o populație totală de 174895, una pe o populație de 13892 și una pe o populație de 38058) a arătat că utilizarea inhibitorilor 5-alfa reductazei nu este asociată cu apariția cancerului de prostată de grad înalt și nici cu cancer de prostată sau mortalitate globală. cu placebo.

Nu este clară legătura dintre administrarea de dutasteridă și cancerul de prostată cu grad înalt.

Efecte asupra funcției sexuale

Efectele combinației în doză fixă de dutasteridă-tamsulosină asupra funcției sexuale au fost evaluate într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la bărbații activi sexual cu HBP (n=243 dutasteridă-tamsulosin, n=246 placebo). O reducere semnificativă statistic ($p < 0,001$) mai mare (în răutățire) în Scorul chestionarului pentru sănătatea sexuală la bărbați (MSHQ) a fost observată la 12 luni în grupul cu administrarea combinației în doză fixă. Reducerea a fost legată, în principal, de o în răutățire a domeniilor de ejaculare și de satisfacție generală, mai degrabă decât de domeniile de erecție. Aceste efecte nu au afectat studiul în ceea ce privește percepția participanților asupra combinației medicamentoase, care a fost evaluată cu o satisfacție statistic semnificativă mai mare pe întreaga durată a studiului, comparativ cu placebo ($p < 0,05$). În acest studiu, evenimentele adverse sexuale au apărut în timpul celor 12 luni de tratament și aproximativ jumătate dintre acestea s-au rezolvat în decurs de 6 luni după tratament.

Combinația în doză fixă dutasteridă-tamsulosin și monoterapia cu dutasteridă sunt cunoscute ca provocând reacții adverse ale funcției sexuale (vezi pct. 4.8).

După cum s-a observat și în alte studii clinice, incluzând studiile CombAT și REDUCE, incidența evenimentelor adverse ale funcției sexuale a scăzut în timp, cu continuarea terapiei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Donibilitatea dutasteridei nu este influențată de ingestia de alimente.

Distribuție

Dutasterida are un volum mare de distribuție (300 până la 500 litri) și se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (>99,5%). Consecutiv administrării zilnice, concentrațiile plasmatică ale dutasteridei ating 65% din concentrația la starea de echilibru după o lună și aproximativ 90% după 3 luni.

Concentrațiile plasmatică la starea de echilibru ale dutasteridei (C_{SE}), de aproximativ 40 ng/ml, sunt obținute după aproximativ 6 luni de administrare a unei doze de 0,5 mg dutasteridă, în priză unică, zilnic. Coeficientul de distribuție a dutasteridei din plasmă în spermă este de aproximativ 11,5%.

Biotransformare

In vivo, dutasterida este metabolizată în proporție mare. *In vitro*, dutasterida este metabolizată de către citocromul P450 3A4 și 3A5 în trei metaboliți monohidroxilați și un metabolit dihidroxilat.

La starea de echilibru, după administrarea orală a 0,5 mg dutasteridă pe zi, 1% până la 15,4% (în medie 5,4%) din doza administrată se elimină sub formă nemodificată prin materiile fecale. Cantitatea rămasă este excretată în materiile fecale sub forma a 4 metaboliți principali, care reprezintă 39%, 21%, 7% și 7% din substanța activă și 6 metaboliți secundari (mai puțin de 5% fiecare). În urină, la om, au fost evidențiate doar urme de dutasteridă nemetabolizată (mai puțin de 0,1% din doză).

Eliminare

Eliminarea dutasteridei este dependentă de doză și procesul pare să se realizeze prin două căi de eliminare paralele, una care este saturabilă la concentrații plasmatică semnificative clinic și alta care este nesaturabilă. La concentrații plasmatică mici (mai puțin de 3 ng/ml), dutasterida este eliminată rapid, atât pe calea de eliminare dependentă de concentrație, cât și pe calea de eliminare independentă de concentrație. Administrarea de doze unice de 5 mg dutasteridă sau mai mici a evidențiat un clearance rapid și un timp de înjumătățire plasmatică scurt, de 3 până la 9 zile.

La concentrații terapeutice, după administrarea repetată a unei doze de 0,5 mg dutasteridă pe zi, calea de eliminare mai lentă, liniară, este dominantă, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 3-5 săptămâni.

Vârșnici

După administrarea unei doze unice de 5 mg dutasteridă, farmacocinetica dutasteridei a fost evaluată la 36 voluntari sănătoși cu vârste cuprinse între 24 și 87 ani. Nu a existat o influență semnificativă a vârstei asupra expunerii la dutasteridă, dar timpul de înjumătățire plasmatică a fost mai scurt la pacienții cu vârsta mai mică de 50 ani. Timpul de înjumătățire plasmatică nu a fost diferit într-un mod semnificativ statistic la grupul cu vârste cuprinse între 50 și 69 ani, comparativ cu cel cu vârste mai mari de 70 ani.

Insuficiență renală

Efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii dutasteridei nu a fost studiat. Cu toate acestea, în urină, la om, se regăsește mai puțin de 0,1% din doza de 0,5 mg dutasteridă la starea de echilibru, astfel încât nu se anticipează o creștere semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale dutasteridei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, efectul asupra farmacocineticii dutasteridei nu a fost studiat (vezi pct. 4.3). La acești pacienți, este de așteptat să fie crescute concentrațiile plasmatice ale dutasteridei, iar timpul de înjumătățire plasmatică să fie prelungit, deoarece dutasterida este eliminată în principal prin metabolizare (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

La om, studiile curente de toxicitate generală, genotoxicitate și carcinogenitate nu au evidențiat un risc special.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani masculi au demonstrat scăderea greutatei prostatei și veziculelor seminale, diminuarea secreției glandelor genitale accesorii și reducerea indicelui de fertilitate (determinate de efectele farmacologice ale dutasteridei). Semnificația clinică a acestor modificări nu este cunoscută.

În cazul administrării dutasteridei în timpul sarcinii, similar altor inhibitori ai 5-alfa reductazei, a fost observată feminizarea fetoșilor de sex masculin de șobolani și iepuri. La șobolani femele, după împerecherea cu șobolani masculi la care s-a administrat dutasteridă, aceasta a fost regăsită în sânge. În cazul administrării dutasteridei în timpul gestației la primat, nu a fost observată feminizarea fetoșilor de sex masculin, după expunerea la concentrații plasmatice suficient de mari, comparativ cu cele care apar în spermă la om. Este improbabil ca fetoșii de sex masculin să fie afectați negativ ca urmare a distribuției dutasteridei din plasmă în spermă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Monocaprilat de propilenglicol, tip II
Butilhidroxitoluen (E 321)

Capsula

Gelatină
Glicerol
Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister transparent din PVC-PE-PVDC/Al: cutie cu 10, 30, 50, 60 și 90 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Dutasterida se absoarbe cutanat, prin urmare trebuie evitat contactul cu capsulele care prezintă scurgeri. Dacă se realizează un contact cu capsulele moi care prezintă scurgeri, zona de contact trebuie spălată imediat cu apă și săpun (vezi pct. 4.4).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14153/2021/01-02-03-04-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – Martie 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2021