

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dutasteridă Gemax Pharma 0,5 mg capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă moale conține dutasteridă 0,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă moale conține lecitină (care poate conține ulei de soia).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule moi.

Capsulele sunt gelatinoase moi, opace, galbene, alungite, umplute cu un lichid uleios și gălbui, fără imprimări.

Dimensiunile capsulelor moi sunt: $19 \pm 0,8$ mm x $6,9 \pm 0,4$ mm

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

Reducerea riscului de retenție urinară acută (RAU) și de intervenții chirurgicale la pacienții cu simptome moderate până la severe de HBP.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dutasteridă Gemax Pharma poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu medicamentul alfa-blocant, tamsulosin (0,4 mg) (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

Adulți (inclusiv vârstnici)

Doza recomandată de Dutasteridă Gemax Pharma este de o capsulă (0,5 mg) administrată pe cale orală, o dată pe zi. Capsulele trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate sau deschise, deoarece contactul cu conținutul capsulei poate duce la iritarea mucoasei orofaringiene. Capsulele pot fi administrate cu sau fără alimente. Deși poate fi observată o îmbunătățire dintr-un stadiu incipient, poate dura până la 6 luni până la obținerea unui răspuns la tratament. Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

Insuficiență renală

Nu a fost studiat efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii dutasteridei. Nu se preconizează ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

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

4.3 Contraindicații

Administrarea *dutasteridei* este contraindicată la:

- femeii și copiii și adolescenții (vezi pct. 4.6).
- pacienții cu hipersensibilitate la dutasteridă, la alți inhibitori de 5-alfa reductază, 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 evaluare atentă a raportului beneficiu/risc din cauza riscului potențial crescut de apariție al reacțiilor adverse (inclusiv insuficiență cardiacă) și după ce au fost luate în considerare opțiunile alternative de tratament, inclusiv monoterapiile (vezi pct. 4.2).

Neoplasm de prostată și tumori cu grad înalt

Studiul REDUCE, un studiu clinic controlat cu placebo, dublu-orb, randomizat multicentric, cu durată de 4 ani, a investigat efectul dutasteridei 0,5 mg administrată zilnic la pacienți cu risc crescut de neoplasm de prostată (inclusiv bărbați cu vârsta cuprinsă între 50 și 75 de ani, cu valori ale PSA între 2,5 și 10 ng/ml și cu un rezultat negativ al biopsiei pentru neoplasm de prostată cu 6 luni înainte de înrolarea în studiu), comparativ cu placebo. Rezultatele acestui studiu au arătat o incidență mai mare a neoplasmelor de prostată cu scor Gleason 8-10 la bărbații tratați cu dutasteridă (n = 29, 0,9%) comparativ cu placebo (n = 19, 0,6%). Nu este clară legătura dintre administrarea de dutasteridă și neoplasmul de prostată cu scor Gleason 8-10. Prin urmare, bărbații care iau dutasteridă trebuie evaluați cu regularitate pentru riscul de apariție a neoplasmului de prostată (vezi pct. 5.1).

Antigenul specific prostatic (PSA)

Concentrația serică a antigenului specific prostatic (PSA) este o componentă importantă în cadrul screening-ului pentru depistarea neoplasmului de prostată. Dutasterida determină o scădere a concentrațiilor serice medii ale PSA cu aproximativ 50% după 6 luni de tratament.

La pacienții cărora li se administrează dutasteridă trebuie stabilită o nouă valoare de referință a PSA după 6 luni de tratament cu dutasteridă. Ulterior, se recomandă monitorizarea regulată a valorilor PSA. Orice creștere confirmată de la cea mai scăzută valoare a PSA în timpul tratamentului cu dutasteridă poate indica prezența neoplasmului de prostată sau nerespectarea tratamentului cu dutasteridă și trebuie evaluată cu atenție, chiar dacă valorile respective se încadrează încă în intervalul normal pentru bărbații cărora nu li se administrează un inhibitor de 5-alfa reductază (vezi pct. 5.1). În interpretarea valorii PSA la un pacient căruia i se administrează dutasteridă trebuie solicitate valorile anterioare ale PSA, pentru comparație.

Tratamentul cu dutasteridă nu interferează cu utilizarea PSA ca instrument ajutător în diagnosticarea neoplasmului de prostată după ce a fost stabilită o nouă valoare inițială.

Concentrațiile serice totale ale PSA revin la valoarea inițială în decurs de 6 luni de la întreruperea tratamentului. Raportul dintre PSA liber și PSA total rămâne constant chiar și sub influența tratamentului cu dutasteridă. Dacă medicii aleg să utilizeze fracția liberă a PSA ca instrument ajutător în depistarea neoplasmului de prostată la bărbații care urmează tratament cu dutasteridă, nu pare să fie necesară ajustarea valorilor acestuia.

Tușeul rectal, precum și alte investigații pentru neoplasmul de prostată, trebuie efectuate pacienților înainte de inițierea terapiei cu dutasteridă și periodic ulterior.

Reacții adverse cardiovasculare

În două studii clinice cu durată de 4 ani, incidența insuficienței cardiace (un termen compozit al evenimentelor raportate, în principal insuficiență cardiacă și insuficiență cardiacă congestivă) a fost ușor mai ridicată la subiecții cărora li s-a administrat asocierea de dutasteridă și un alfa-blocant, în principal tamsulosin, decât la subiecții cărora nu li s-a administrat asocierea. Cu toate acestea, incidența insuficienței cardiace în aceste studii a fost mai mică în toate grupurile tratate activ comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo, iar alte date disponibile despre dutasteridă sau alfa-blocante nu susțin concluzia privind creșterea riscurilor cardiovasculare (vezi pct. 5.1).

Neoplasm mamar

Au existat raportări rare de cazuri de cancer mamar la bărbații cărora li s-a administrat dutasteridă în studiile clinice și în perioada după punerea pe piață. Cu toate acestea, studiile epidemiologice nu au arătat o creștere a riscului de apariție a cancerului mamar la bărbați odată cu utilizarea inhibitorilor de 5-alfa reductază (vezi pct. 5.1). Medicii trebuie să instruiască pacienții să raporteze imediat orice modificări ale țesutului mamar, cum ar fi turgescența sânilor sau scurgerile mamelonare.

Capsule care prezintă scurgeri:

Dutasterida se absoarbe cutanat, prin urmare, femeile, copiii și adolescenții trebuie să evite contactul cu capsulele care prezintă scurgeri (vezi pct. 4.6). În cazul contactului cu capsule care prezintă scurgeri, zona de contact trebuie spălată imediat cu apă și săpun.

Insuficiență hepatică:

Dutasterida nu a fost studiată la pacienții cu afecțiuni hepatice. Se recomandă prudență la administrarea dutasteridei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Modificări ale dispoziției și depresie:

La pacienții tratați cu un alt inhibitor de 5-alfa reductază administrat pe cale orală au fost raportate modificări ale dispoziției, inclusiv stare depresivă, depresie și, mai rar, gânduri suicidare. Pacienții trebuie sfătuiți să solicite sfatul medicului dacă apar oricare dintre aceste simptome.

Acest medicament conține lecitină derivată din ulei de soia. Dacă sunteți alergic la arahide sau soia, nu utilizați acest medicament (vezi pct. 4.3).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pentru informații privind scăderea concentrațiilor serice ale PSA în timpul tratamentului cu dutasteridă și recomandări cu privire la detectarea neoplasmului de prostată, vezi pct. 4.4.

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii dutasteridei

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

Dutasterida este eliminată în principal prin metabolizare. Studiile *in vitro* indică faptul că această metabolizare este catalizată de CYP3A4 și CYP3A5. Nu au fost efectuate studii specifice privind interacțiunile cu inhibitori puternici ai CYP3A4. Cu toate acestea, într-un studiu farmacocinetic populațional, concentrațiile serice ale dutasteridei au fost, în medie, de 1,6 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), comparativ cu alți pacienți.

Asocierea pe termen lung a dutasteridei cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai enzimei CYP3A4 (de exemplu, ritonavir, indinavir, nefazodonă, itraconazol, ketoconazol, administrate pe cale orală) poate crește concentrațiile serice ale dutasteridei. Inhibirea suplimentară a 5-alfa reductazei în cazul unei expuneri crescute la dutasteridă este puțin probabilă. Cu toate acestea, poate fi luată în considerare o reducere a frecvenței de

administrare a dutasteridei în cazul în care se observă reacții adverse. Trebuie menționat faptul că, în cazul inhibării enzimatică, timpul lung de înjumătățire plasmatică poate fi prelungit și pot fi necesare mai mult de 6 luni de terapie concomitentă până la atingerea unei noi stări de echilibru.

Administrarea a 12 g colestiramină la o oră după o doză unică de 5 mg de dutasteridă nu a influențat farmacocinetica dutasteridei.

Efectele dutasteridei asupra farmacocineticii altor medicamente

Dutasterida nu are niciun efect asupra farmacocineticii warfarinei sau digoxinei. Acest lucru indică faptul că dutasterida nu inhibă/induce enzima CYP2C9 sau glicoproteina P transportoare. Studiile de interacțiune efectuate *in vitro* indică faptul că dutasterida nu inhibă enzimele CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP3A4.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Dutasteridă Gemax Pharma este contraindicată pentru utilizare de către femei.

Sarcina

Similar altor inhibitori de 5-alfa reductază, dutasterida inhibă conversia testosteronului în dihidrotestosteron și, dacă este administrată la o femeie însărcinată cu un făt de sex masculin, poate inhiba dezvoltarea organelor genitale externe ale fătului (vezi pct. 4.4). Mici cantități de dutasteridă au fost recuperate din sperma subiecților cărora li s-a administrat dutasteridă 0,5 mg pe zi. Nu se cunoaște dacă un făt de sex masculin poate fi afectat negativ dacă mama sa este expusă la sperma unui pacient aflat în tratament cu dutasteridă (riscul fiind cel mai mare în primele 16 săptămâni de sarcină).

Ca în cazul tuturor inhibitorilor de 5-alfa reductază, atunci când partenera pacientului este sau ar putea fi gravidă, se recomandă ca pacientul să evite expunerea partenerei la materialul seminal prin utilizarea unui prezervativ.

Pentru informații privind datele preclinice, vezi pct. 5.3.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dutasterida se excretă în laptele uman.

Fertilitatea

S-a raportat că dutasterida afectează caracteristicile spermei (reducerea numărului de spermatozoizi, a volumului de spermă și a motilității spermatozoidilor) la bărbații sănătoși (vezi pct. 5.1). Nu poate fi exclusă posibilitatea reducerii fertilității masculine.

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

Având în vedere proprietăților farmacodinamice ale dutasteridei, nu se așteaptă ca tratamentul cu dutasteridă să interfereze cu capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

DUTASTERIDA ÎN MONOTERAPIE

În cadrul studiilor clinice de fază III, controlate cu placebo, aproximativ 19% din cei 2167 de pacienți cărora li s-a administrat dutasteridă pe o perioadă de 2 ani au dezvoltat reacții adverse în primul an de tratament.

Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate și au apărut la nivelul aparatului genital. Nu a fost evidențiată nicio modificare a profilului reacțiilor adverse pe parcursul următorilor 2 ani în studiile extinse deschise.

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse din cadrul studiilor clinice controlate și din experiența după punerea pe piață. Reacțiile adverse enumerate din cadrul studiilor clinice sunt reacții pe care investigatorul le-a evaluat ca fiind asociate medicamentului (cu o incidență mai mare sau egală cu 1%), raportate cu o 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 obținute din experiența după punerea pe piață au fost identificate 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 ($\geq 1/1\ 000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ până la $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Incidența pe baza datelor 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 sânului	Impotență*	6,0%	1,7%
	Libido modificat (scăzut)*	3,7%	0,6%
	Tulburări de ejaculare*^	1,8%	0,5%
	Tulburări la nivelul sânilor ⁺	1,3%	1,3%
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții alergice, inclusiv erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie, edem localizat și angioedem	Incidență estimată pe baza datelor după punerea pe piață	
		Cu frecvență necunoscută	
Tulburări psihice	Depresie	Cu frecvență necunoscută	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie (în principal căderea părului de pe corp), hipertricoză	Mai puțin frecvente	
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Durere și tumefiere la nivelul testiculelor	Cu frecvență necunoscută	

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

Rolul dutasteridei în persistența acestora este necunoscut.

^ include scăderea volumului de spermă

+ include sensibilitatea și mărirea în volum a sânilor

DUTASTERIDA ÎN ASOCIERE CU ALFA-BLOCANTUL TAMSULOSIN.

Datele provenite din studiul CombAT, cu durată de 4 ani, în care au fost comparate dutasterida 0,5 mg (n = 1623) și tamsulosinul 0,4 mg (n = 1611) administrate o dată pe zi în monoterapie și în asociere (n = 1610), au arătat că incidența oricărei reacții adverse asociate cu medicamentul, conform evaluării realizate de către investigator, în cursul primului, celui de-al doilea, al treilea și respectiv al patrulea an de tratament, a fost de 22%, 6%, 4% și 2% pentru dutasteridă/tamsulosin în terapie asociată, de 15%, 6%, 3% și 2% pentru dutasteridă în monoterapie și de 13%, 5%, 2% și 2% pentru tamsulosin în monoterapie. Incidența mai mare a reacțiilor adverse la grupul la care s-a administrat terapie asociată în cursul primului an de tratament a fost cauzată de o incidență mai mare a tulburărilor la nivelul aparatului genital, în special tulburări de ejaculare, observate la acest grup.

Următoarele reacții adverse asociate cu medicamentul, conform evaluării realizate de către investigator, au fost raportate cu o incidență mai mare sau egală cu 1% în cursul primului an de tratament în studiul CombAT; incidența acestor reacții adverse pe parcursul celor patru ani de tratament este prezentată în tabelul de mai jos:

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Incidența pe durata tratamentului			
		Anul 1	Anul 2	Anul 3	Anul 4
	În asociere ^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				
	În asociere ^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 (termen compozit ^b)				
	În asociere ^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 sânului	Impotență ^c				
	În asociere ^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%
	Libido modificat (scăzut) ^c				
	În asociere ^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 [^]				
	În asociere ^a	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 ale sânului ^d					
În asociere ^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%	

^aÎn asociere = dutasteridă 0,5 mg administrată o dată pe zi, plus tamsulosin 0,4 mg administrat o dată pe zi.

^bTermen compozit pentru insuficiența cardiacă, care include insuficiența cardiacă congestivă, insuficiența cardiacă, insuficiența ventriculară stângă, insuficiența cardiacă acută, șoc cardiogen, insuficiența ventriculară stângă acută, insuficiența ventriculară dreaptă, insuficiența ventriculară dreaptă acută, insuficiența ventriculară, insuficiența cardiopulmonară, cardiomiopatie congestivă.

^cAceste reacții adverse de natură sexuală sunt asociate tratamentului cu dutasteridă (inclusiv în monoterapie și în asociere cu tamsulosin). Aceste reacții adverse pot persista după întreruperea tratamentului. Rolul dutasteridei în persistența acestora este necunoscut.

^dInclude sensibilitatea și mărirea în volum a sânilor.

[^]Include scăderea volumului de spermă.

ALTE DATE

Studiul REDUCE a arătat o incidență mai mare a neoplasmelor 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 efectul dutasteridei, de reducere a volumului prostatei sau dacă factori legați de studiu au influențat rezultatele acestui studiu.

În cadrul studiilor clinice și în urma utilizării după punerea pe piață au fost raportate următoarele: neoplasm mamar la bărbați (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 la
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În studiile efectuate cu dutasteridă pe voluntari au fost administrate doze zilnice unice de dutasteridă de până la 40 mg/zi (de 80 de ori doza terapeutică), timp de 7 zile, fără probleme semnificative de siguranță. În studiile clinice au fost administrate subiecților doze de 5 mg zilnic, timp de 6 luni, fără reacții adverse suplimentare față de cele observate la dozele terapeutice de 0,5 mg. Nu există un antidot specific pentru dutasteridă, prin urmare, în cazul suspiciunii unui supradozaj, trebuie administrat tratament simptomatic și de susținere în mod corespunzător.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai testosteron 5-alfa-reductazei, codul ATC: G04CB02

Dutasterida reduce valorile circulante ale dihidrotestosteronului (DHT) prin inhibarea atât a izoenzimelor de tip 1, cât și a celor de tip 2 ale 5-alfa reductazei, care sunt responsabile de conversia testosteronului în DHT.

Dutasterida ÎN MONOTERAPIE

Efecte asupra DHT/testosteronului:

Efectul dozelor zilnice de dutasteridă de reducere a valorilor DHT este dependent de doză și se observă în decurs de 1-2 săptămâni (reducere de 85% și, respectiv, de 90%).

La pacienții cu HBP tratați cu dutasteridă 0,5 mg/zi, scăderea medie a concentrației serice de DHT a fost de 94% la 1 an și de 93% la 2 ani, iar creșterea medie a concentrației serice a testosteronului a fost de 19% atât la 1 an, cât și la 2 ani.

Efectul asupra volumului prostatei:

Reduceri semnificative ale volumului prostatei au fost detectate încă din prima lună după inițierea tratamentului, iar reducerile au continuat până în luna 24 ($p < 0,001$). Dutasterida a determinat o reducere medie a volumului total al prostatei de 23,6% (de la 54,9 ml la momentul inițial, la 42,1 ml) în luna 12, comparativ cu o reducere medie de 0,5% (de la 54,0 ml la 53,7 ml) în grupul la care s-a administrat placebo. De asemenea, au apărut reduceri semnificative ($p < 0,001$) ale volumului zonei tranziționale a prostatei după o lună, continuând până în luna 24, cu o reducere medie a volumului zonei tranziționale a prostatei de 17,8% (de la 26,8 ml la momentul inițial, la 21,4 ml) în grupul tratat cu dutasteridă, comparativ cu o creștere medie de 7,9% (de la 26,8 ml la 27,5 ml) în grupul la care s-a administrat placebo, în luna 12. Reducerea volumului prostatei observată în primii 2 ani de tratament dublu-orb s-a menținut pe parcursul a încă 2 ani de studii extinse deschise. Reducerea dimensiunilor prostatei determină ameliorarea simptomelor și scăderea riscului de RAU și de intervenție chirurgicală pentru HBP.

Eficacitate și siguranță clinică

În trei studii de eficacitate principală, multicentrice, multinaționale, controlate cu placebo, dublu-orb, cu durată de 2 ani, a fost evaluată administrarea de dutasteridă 0,5 mg/zi sau de placebo la 4325 de 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. Studiile au continuat apoi cu un studiu extensiv deschis până la 4 ani, la care au

participat toți pacienții rămași în studiu, cărora li s-a administrat aceeași doză de dutasteridă de 0,5 mg. 37% dintre pacienții randomizați inițial să primească placebo și 40% dintre pacienții randomizați să primească dutasteridă au rămas în studiu timp de 4 ani. Majoritatea (71%) dintre cei 2340 de subiecți din studiul extins deschis au urmat tratamentul deschis încă 2 ani până la sfârșitul studiului.

Cei mai importanți parametri de eficacitate clinică au fost Indicele de Simptome al Asociației Americane de Urologie (AUA-SI), debitul urinar maxim (Qmax) și incidența retenției urinare acute și a intervențiilor chirurgicale pentru HBP.

AUA-SI este un chestionar cu șapte întrebări despre simptomele asociate HBP, cu un scor maxim de 35. La momentul inițial al studiului, scorul mediu era aproximativ 17. După șase luni, un an și doi ani de tratament, grupul la care s-a administrat placebo a înregistrat o îmbunătățire medie de 2,5, 2,5 și, respectiv, 2,3 puncte, în timp ce grupul la care s-a administrat dutasteridă a înregistrat o ameliorare de 3,2, 3,8 și, respectiv, 4,5 puncte. Diferențele dintre grupuri au fost semnificative din punct de vedere statistic. Îmbunătățirea observată în cadrul AUA-SI în primii 2 ani de tratament dublu-orb a fost menținută pe parcursul a încă 2 ani de studii extinse deschise.

Qmax (debit urinar maxim):

Valoarea medie inițială a Qmax pentru studii a fost de aproximativ 10 ml/sec (Qmax normal ≥ 15 ml/sec). După un an și după doi ani de tratament, în cazul grupului la care s-a administrat placebo, debitul s-a îmbunătățit cu 0,8 și, respectiv, 0,9 ml/sec, iar în cazul grupului la care s-a administrat dutasteridă, cu 1,7 și, respectiv, 2,0 ml/sec. Diferența dintre grupuri a fost semnificativă din punct de vedere statistic de la luna 1 la luna 24. Creșterea debitului urinar maxim observată în primii 2 ani de tratament dublu-orb a fost menținută pe parcursul a încă 2 ani de studii extinse deschise.

Retenție urinară acută și intervenție chirurgicală

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

După doi ani de tratament, incidența intervențiilor chirurgicale pentru HBP a fost de 4,1% la grupul la care s-a administrat placebo și de 2,2% la grupul la care s-a administrat dutasteridă (reducere a riscului cu 48%). Această diferență este semnificativă din punct de vedere statistic și înseamnă că 51 pacienți (95% Î 33-109) 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 în mod specific, însă inhibitorii de 5-alfa-reductază ar putea reduce căderea părului și ar putea induce creșterea părului la subiecții cu cădere a părului de tip masculin (alopecie androgenetică masculină).

Funcția tiroidiană

Funcția tiroidiană a fost evaluată în cadrul unui studiu cu durata de 1 an, pe bărbați sănătoși. Valorile tiroxinei libere au fost stabile în timpul tratamentului cu dutasteridă, dar valorile TSH au crescut ușor (cu 0,4 MCIU/ml), comparativ cu placebo, la sfârșitul unui an de tratament. Cu toate acestea, 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 intervalul normal și similare atât pentru tratamentul cu placebo, cât și pentru tratamentul cu dutasteridă, iar modificările TSH nu au fost considerate semnificative din punct de vedere clinic. În niciunul dintre studiile clinice nu au existat dovezi că dutasterida afectează negativ funcția tiroidiană.

Neoplasm mamar

În cadrul studiilor clinice cu durata de 2 ani, care au asigurat o expunere la dutasteridă de 3374 pacienți/an, și la momentul înrolării în studiul extins deschis cu durata de 2 ani au fost raportate 2 cazuri de neoplasm mamar masculin la pacienții tratați cu dutasteridă și 1 caz la un pacient căruia i s-a administrat placebo. În studiile

clinice CombAT și REDUCE, cu durata de 4 ani, care au asigurat expunerea la dutasteridă a 17489 pacienți/an și expunerea la asocierea de dutasteridă și tamsulosin a 5027 pacienți/an nu au fost raportate cazuri de neoplasm mamar în niciunul dintre grupurile de tratament.

Două studii epidemiologice de tip caz-control, unul desfășurat într-o bază de date de sănătate din SUA (n = 339 pacienți cu neoplasm mamar și n = 6780 subiecți în grupul de control) și celălalt într-o bază de date de sănătate din Regatul Unit (n = 398 pacienți cu neoplasm mamar și n = 3930 subiecți în grupul de control), nu au evidențiat o creștere a riscului de apariție a neoplasmului mamar la pacienții de sex masculin în urma utilizării inhibitorilor de 5-alfa reductază (vezi pct. 4.4). Rezultatele primului studiu nu au identificat o asociere pozitivă pentru neoplasmul mamar la pacienții de sex masculin (risc relativ pentru ≥ 1 an de utilizare înainte de diagnosticarea neoplasmului mamar, comparativ cu < 1 an de utilizare: 0,70: ÎI 95% 0,34, 1,45). În al doilea studiu, raportul estimat al probabilităților estimat pentru neoplasmul mamar asociat cu utilizarea inhibitorilor de 5-alfa reductază, comparativ cu neutilizarea acestora, a fost de 1,08: ÎI 95% 0,62, 1,87).

Nu a fost stabilită o relație de cauzalitate 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/zi asupra caracteristicilor spermei au fost evaluate la voluntari sănătoși cu vârsta cuprinsă între 18 și 52 de ani (n = 27 la care s-a administrat dutasteridă, n=23 la care s-a administrat placebo) pe parcursul a 52 de săptămâni de tratament și a 24 de săptămâni de urmărire post-tratament. La 52 de săptămâni, reducerea procentuală medie față de valoarea inițială a numărului total de spermatozoizi, a volumului de spermă și a motilității spermatozoizilor a fost de 23%, 26% și, 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 afectate. După 24 de săptămâni de monitorizare, variația procentuală medie a numărului total de spermatozoizi în grupul tratat cu dutasteridă a rămas cu 23% mai mică decât valoarea inițială. Deși valorile medii pentru toți parametrii la toate momentele de timp au rămas în limitele normale și nu au îndeplinit criteriile predefinite pentru o modificare semnificativă din punct de vedere clinic (30%), doi subiecți din grupul la care s-a administrat dutasteridă au prezentat scăderi ale numărului de spermatozoizi mai mari de 90% față de valoarea inițială la 52 de săptămâni, cu o recuperare parțială în cadrul monitorizării de 24 săptămâni. Nu poate fi exclusă posibilitatea scăderii fertilității masculine.

DUTASTERIDA ÎN ASOCIERE CU ALFA-BLOCANTUL TAMSULOSIN

Într-un studiu multicentric, multinațional, randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele (studiul CombAT), au fost evaluate administrarea de dutasteridă 0,5 mg/zi (n = 1623), tamsulosin 0,4 mg/zi (n = 1611) sau asocierea de dutasteridă 0,5 mg plus tamsulosin 0,4 mg (n = 1610) la subiecți de sex masculin cu simptome moderate până la severe de HBP, care aveau volumul prostatei ≥ 30 ml și o valoare a PSA în intervalul 1,5 – 10 ng/ml. Aproximativ 53% dintre subiecți au fost expuși anterior la tratament cu inhibitori de 5-alfa reductază sau cu alfa-blocante. Criteriul final principal de eficacitate în primii 2 ani de tratament a fost modificarea Scorului Internațional al Simptomelor Prostatice (IPSS), un instrument de măsurare cu 8 întrebări, bazat pe AUA-SI, care include o întrebare suplimentară privind calitatea vieții. Criteriile secundare de evaluare a eficacității la 2 ani au inclus debitul urinar maxim (Qmax) și volumul prostatei.

Asocierea a atins semnificație statistică pentru scorul IPSS începând cu luna a 3-a comparativ cu dutasterida și începând cu luna a 9-a comparativ cu tamsulosin. Pentru Qmax, asocierea a atins semnificație statistică începând cu luna a 6-a comparativ atât cu dutasterida, cât și cu tamsulosinul.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității la 4 ani de tratament a fost timpul până la primul eveniment de RAU sau intervenție chirurgicală pentru HBP. După 4 ani de tratament, terapia asociată a redus semnificativ din punct de vedere statistic riscul de RAU sau de intervenție chirurgicală pentru HBP (reducere a riscului cu 65,8%, $p < 0,001$ [95% ÎI 54,7% până la 74,1%]), comparativ cu tamsulosin administrat în monoterapie. Incidența RAU sau a intervențiilor chirurgicale pentru HBP până în anul 4 a fost de 4,2% pentru terapia în asociere și de 11,9% pentru tamsulosin ($p < 0,001$). Comparativ cu dutasterida administrată în monoterapie, terapia asociată a redus riscul de RAU sau de intervenții chirurgicale pentru HBP cu 19,6% ($p = 0,18$ [95% ÎI - 10,9% până la 41,7%]). Incidența RAU sau a intervențiilor chirurgicale pentru HBP până în anul 4 a fost de 4,2% pentru terapia asociată și de 5,2% pentru dutasteridă.

Criteriile secundare de evaluare a eficacității după 4 ani de tratament au inclus timpul până la progresia clinică (definită ca o combinație dintre: deteriorarea scorului IPSS cu ≥ 4 puncte, evenimente de RAU cauzate de HBP, incontinență, infecție a tractului urinar (ITU) și insuficiență renală), modificarea Scorului Internațional al Simptomelor Prostatice (IPSS), debitul urinar maxim (Qmax) și volumul prostatei. Rezultatele după 4 ani de tratament sunt prezentate mai jos:

Parametru	Momentul evaluării	Asociere	Dutasteridă	Tamsulosin
RAU sau intervenție chirurgicală pentru HBP (%)	Incidență la 48 de luni	4,2	5,2	11,9 ^a
Progresie clinică* (%)	Luna 48	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a
IPSS (unități)	[Valoare inițială] Luna 48 (Modificare față de valoarea inițială)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^b	[16,4] -3,8 ^a
Qmax (ml/sec)	[Valoare inițială] Luna 48 (Modificare față de valoarea inițială)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a
Volumul prostatei (ml)	[Valoare inițială] Luna 48 (Modificare procentuală față de valoarea inițială)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
Volumul zonei tranzitionale a prostatei (ml) [#]	[Valoare inițială] Luna 48 (Modificare procentuală față de valoarea inițială)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
Indexul de impact al HBP (BII) (unități)	[Valoare inițială] Luna 48 (Modificare față de valoarea inițială)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a
Întrebarea 8 din IPSS (starea de sănătate asociată cu HBP) (unități)	[Valoare inițială] Luna 48 (Modificare față de valoarea inițială)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

Valorile inițiale sunt valori medii, iar modificările față de valoarea inițială sunt modificări medii ajustate.

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

[#] Determinat în locații selectate (13% dintre pacienții randomizați)

^a Asocierea a atins semnificație statistică ($p < 0,001$) comparativ cu tamsulosin în luna 48

^b Asocierea a atins semnificație statistică ($p < 0,001$) comparativ cu dutasteridă în luna 48

REAȚII ADVERSE CARDIOVASCULARE:

În cadrul unui studiu privind HBP, cu durată de 4 ani, efectuat cu dutasteridă în asociere cu tamsulosin la 4844 de bărbați (studiul CombAT), incidența termenului compozit „insuficiență cardiacă” în cazul grupului cărui i s-a administrat tratament asociat (14/1610, 0,9%) a fost mai mare decât în oricare din grupurile cărora li s-a administrat tratament în monoterapie: dutasteridă (4/1623, 0,2%) și tamsulosin (10/1611, 0,6%).

Într-un studiu separat, cu durata de 4 ani, efectuat pe 8231 de bărbați cu vârsta cuprinsă între 50 și 75 de ani, cu biopsie anterioară negativă pentru neoplasm de prostată și o valoare inițială a PSA între 2,5 ng/ml și 10,0 ng/ml în cazul bărbaților cu vârsta cuprinsă între 50 și 60 de ani sau între 3 ng/ml și 10,0 ng/ml în cazul bărbaților cu vârsta peste 60 de ani (studiul REDUCE), a existat o incidență mai mare a termenului generic de

insuficiență cardiacă la subiecții cărora li s-a administrat dutasteridă 0,5 mg o dată pe zi (30/4105, 0,7%), comparativ cu subiecții cărora li s-a administrat placebo (16/4126, 0,4%). O analiză post-hoc a acestui studiu a evidențiat o incidență mai mare a termenului generic de insuficiență cardiacă la subiecții cărora li s-au administrat concomitent dutasteridă și un alfa-blocant (12/1152, 1,0%), comparativ cu subiecții cărora li s-a administrat dutasteridă fără un alfa-blocant (18/2953, 0,6%), placebo și un alfa-blocant (1/1399, <0,1%) sau placebo fără un alfa-blocant (15/2727, 0,6%) (vezi pct. 4.4).

Într-o meta-analiză a 12 studii clinice randomizate, controlate cu placebo sau cu comparator (n = 18802), care au evaluat riscul de apariție a evenimentelor adverse cardiovasculare asociate utilizării dutasteridei (comparativ cu persoanele din grupul martor), nu s-a observat nicio creștere consistentă, semnificativă statistic, a riscului de insuficiență cardiacă (RR 1,05; ÎI 95% 0,71, 1,57), infarct miocardic acut (RR 1,00; ÎI 95% 0,77, 1,30) sau accident vascular cerebral (RR 1,20; ÎI 95% 0,88, 1,64).

NEOPLASMUL DE PROSTATĂ ȘI TUMORILE 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 vârsta cuprinsă între 50 și 75 de ani, cu un rezultat anterior negativ al biopsiei pentru neoplasm de prostată și cu o valoare inițială a PSA între 2,5 ng/ml și 10,0 ng/ml în cazul bărbaților cu vârsta cuprinsă între 50 și 60 de ani, sau 3 ng/ml și 10,0 ng/ml în cazul bărbaților cu vârsta peste 60 de ani (studiul REDUCE), pentru 6706 subiecți au fost disponibile rezultatele ale puncției biopsice pentru neoplasm de prostată (impusă în principal de protocol) pentru analiză în vederea determinării scorului Gleason. În cadrul studiului, 1517 subiecți au fost diagnosticați cu neoplasm de prostată. Majoritatea cazurilor de neoplasm de prostată detectabile prin biopsie din ambele grupuri de tratament au fost diagnosticate ca fiind de grad scăzut (Gleason 5-6, 70%). În grupul la care s-a administrat dutasteridă a fost observată o incidență mai mare a neoplasmelor 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 cu scor Gleason 8-10 a fost similar în grupul la care s-a administrat 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 cu scor Gleason 8-10 în grupul la care s-a administrat 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 efectul dutasteridei la bărbații cu risc de neoplasm de prostată după 4 ani de tratament. Procentul subiecților diagnosticați cu cancer cu scor Gleason 8-10 a fost constant pe parcursul perioadelor de studiu (anii 1-2 și anii 3-4) în grupul la care s-a administrat dutasteridă (0,5% în fiecare perioadă), în timp ce în grupul la care s-a administrat placebo, procentul de subiecți diagnosticați cu cancer cu scor Gleason 8-10 a fost mai mic în anii 3-4 decât în anii 1-2 (<0,1% față de respectiv, 0,5%) (vezi pct. 4.4). Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește incidența cancerelor cu scor Gleason 7-10 (p=0,81).

Studiul suplimentar de urmărire cu durată de 2 ani al studiului REDUCE nu a identificat niciun caz nou de neoplasm de prostată cu scor Gleason 8-10.

În cadrul unui studiu cu durată de 4 ani privind HBP (CombAT), în care nu au existat biopsii impuse de protocol și toate diagnosticările de cancer de prostată au fost bazate pe biopsii cu scop diagnostic, ratele de apariție ale cancerului cu scor Gleason 8-10 au fost (n=8, 0,5%) pentru dutasteridă, (n=11, 0,7%) pentru tamsulosin și (n=5, 0,3%) pentru terapia asociată.

Patru studii epidemiologice populaționale, diferite (dintre care două s-au bazat pe o populație totală de 174895, unul pe o populație de 13892 și unul pe o populație de 38058) au arătat că utilizarea inhibitorilor de 5-alfa reductază nu este asociată cu apariția cancerului de prostată de grad înalt, nici cu cancerul de prostată sau cu mortalitatea generală.

Relația dintre dutasteridă și cancerul de prostată de grad înalt nu este clară.

Efecte asupra funcției sexuale:

Efectele asocierii dutasteridă-tamsulosin în doză fixă asupra funcției sexuale au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la bărbați activi sexual, cu HBP (n = 243 dutasteridă-tamsulosin în asociere, n = 246 placebo). La 12 luni, în grupul la care s-a administrat asocierea s-a observat o reducere (înrăutățire) mai mare, semnificativă statistic (p<0,001) a scorului obținut la Chestionarul privind sănătatea sexuală a bărbaților (MSHQ). Scăderea scorului a fost legată în principal de afectarea ejaculării și a satisfacției generale, mai degrabă decât a erecției. Aceste efecte nu au afectat percepția participanților la studiu asupra

asocierii de medicamente, care a fost evaluată cu o satisfacție semnificativ mai mare din punct de vedere statistic pe toată durata studiului, comparativ cu placebo ($p < 0,05$). În acest studiu, reacțiile adverse de natură sexuală au apărut în timpul celor 12 luni de tratament și aproximativ jumătate dintre acestea s-au remis în decurs de 6 luni după încetarea tratamentului.

Se știe că asocierea dutasteridă-tamsulosin și monoterapia cu dutasteridă provoacă reacții adverse asupra funcției sexuale (vezi pct. 4.8).

Așa cum s-a observat în alte studii clinice, inclusiv CombAT și REDUCE, incidența reacțiilor adverse legate de funcția sexuală scade în timp, odată cu continuarea tratamentului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea pe cale orală a unei doze unice de 0,5 mg dutasteridă, timpul până la atingerea concentrațiilor serice maxime de dutasteridă este de 1 până la 3 ore. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 60%. Biodisponibilitatea dutasteridei nu este influențată de ingestia de alimente.

Distribuție

Dutasterida are un volum larg de distribuție (300 până la 500 l) și se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (>99,5%). În urma administrării zilnice, concentrațiile serice de dutasteridă ating 65% din concentrația la starea de echilibru după 1 lună și aproximativ 90% după 3 luni.

Concentrațiile serice la starea de echilibru (C_{ss}), de aproximativ 40 ng/ml, sunt atinse după 6 luni de administrare a unei doze de 0,5 mg, o dată pe zi. Coeficientul de distribuție al dutasteridei din plasmă în spermă a fost în medie de 11,5%.

Metabolizare

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

După administrarea pe cale orală a dutasteridei în doză de 0,5 mg/zi până la starea de echilibru, 1,0% până la 15,4% (cu o medie de 5,4%) din doza administrată este excretată sub formă de dutasteridă nemodificată în materiile fecale. Restul este excretat în materiile fecale sub formă de 4 metaboliți principali, fiecare reprezentând 39%, 21%, 7% și 7% din substanța medicamentoasă și 6 metaboliți secundari (mai puțin de 5% fiecare). În urina umană se detectează numai urme de dutasteridă nemodificată (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 relevante clinic și alta care nu este saturabilă.

La concentrații serice scăzute (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 dutasteridă 5 mg sau mai mici a evidențiat o eliminare rapidă 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/zi, calea de eliminare liniară, mai lentă, este dominantă, iar timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 3-5 săptămâni.

Vârștici

Farmacocinetica dutasteridei a fost evaluată la 36 de subiecți sănătoși de sex masculin, cu vârsta cuprinsă între 24 și 87 de ani, după administrarea unei doze unice de 5 mg de dutasteridă. Nu s-a observat o influență semnificativă a vârstei asupra expunerii la dutasteridă, dar timpul de înjumătățire plasmatică a fost mai scurt la bărbații cu vârsta sub 50 de ani. Timpul de înjumătățire plasmatică nu a fost diferit din punct de vedere statistic la grupul cu vârsta cuprinsă între 50-69 de ani, comparativ cu cel al grupului cu vârsta peste 70 de ani.

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

Efectul asupra farmacocineticii dutasteridei în insuficiența hepatică nu a fost studiat (vezi pct. 4.3). Deoarece dutasterida este eliminată în principal prin metabolizare, se preconizează concentrații plasmatice ale dutasteridei crescute la acești pacienți, precum și un timp de înjumătățire plasmatică al dutasteridei prelungit (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

La om, studiile actuale privind toxicitatea generală, genotoxicitatea și carcinogenitatea nu au evidențiat niciun risc particular.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la șobolani masculi au arătat o scădere a greutatei prostatei și a veziculelor seminale, o diminuare a secreției glandelor genitale accesorii și o reducere a indicilor de fertilitate (determinate de efectul farmacologic al dutasteridei). Relevanța clinică a acestor rezultate nu este cunoscută.

În cazul administrării dutasteridei în perioada de gestație, similar altor inhibitori de 5-alfa reductază, s-a observat feminizarea fetoșilor de sex masculin la șobolan și iepure. Dutasterida a fost identificată în sângele femelelor de șobolan după împerecherea cu masculi tratați cu dutasteridă. Când dutasterida a fost administrată la primat în perioada de gestație, nu s-a observat feminizarea fetoșilor de sex masculin după expunerea la concentrații sanguine suficient de mari, comparativ cu cele care ar putea apărea în cazul spermei umane. Este puțin probabil ca un făt de sex masculin să fie afectat negativ în urma transferului seminal de dutasteridă.

Impactul medicamentului asupra mediului nu este cunoscut.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

Butilhidroxitoluen (E321)

Monocaprilocatrat de glicerol tip I

Învelișul capsulei:

Gelatină (E441)

Glicerol (E422)

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Alte componente:

Trigliceride cu lanț mediu

Lecitină (poate conține ulei de soia) (E322)

Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PVDC/Aluminiu, opace, de culoare albă, care conțin 30, 60 și 90 capsule moi.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Dutasterida se absoarbe cutanat, prin urmare trebuie evitat contactul cu capsulele care prezintă scurgeri. În cazul contactului cu capsule 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.

Impactul medicamentului asupra mediului nu este cunoscut.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gemax Pharma s.r.o.

Na Florenci 2116/15

Nové Město

110 00 Praga 1

Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16679/2026/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Iunie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2026.