

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ASIUM 0,5 mg capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține dutasteridă 0,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține urme de lecitină (poate conține ulei de soia) (E322) și 299,46 mg de monocaprilat de propilenglicol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale

ASIUM 0,5 mg capsule moi sunt capsule moi, gelatinoase, alungite (aproximativ 16,5 x 6,5 mm), de culoare galben deschis, umplute cu lichid transparent.

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 (RUA) și intervenție chirurgicală la pacienții cu simptome moderate până la severe de HBP.

Pentru informații privind efectele tratamentului și grupele de pacienți studiate în studii clinice, vezi pct. 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

ASIUM poate fi administrat ca agent unic sau în asociere cu alfa-blocantul tamsulosin (0,4 mg) (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

Doze

Adulți (inclusiv vârstnici):

Doza recomandată de ASIUM este de o capsulă (0,5 mg) administrată pe cale orală o dată pe zi. Capsulele trebuie înghițite întregi și nu mestecate sau deschise, întrucât contactul cu conținutul capsulei poate duce la iritația mucoasei orofaringiene. Capsulele pot fi administrate cu sau fără alimente. Cu toate că poate fi observată o îmbunătățire într-un stadiu incipient, poate dura până la 6 luni până când se poate atinge răspunsul la tratament. Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

Efectul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii dutasteridei nu a fost studiat, așadar este necesară precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2). La pacienții cu insuficiență hepatică severă, utilizarea dutasteridei este contraindicată (vezi pct. 4.3).

4.3 Contraindicații

ASIUM este contraindicat la:

- Pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă, la alți inhibitori de 5-alfa reductază, la soia și arahide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Femei, copii și adolescenți (vezi pct. 4.6).
- Pacienți cu insuficiență hepatică severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Terapia asociată trebuie prescrisă după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc, pe seama riscului potențial crescut de evenimente adverse (inclusiv insuficiență cardiacă) și după considerarea opțiunilor alternative de tratament, inclusiv monoterapii (vezi pct. 4.2).

Cancer prostatic și tumori de grad înalt

Studiul REDUCE, un studiu cu durata de 4 ani, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a investigat efectul dutasteridei 0,5 mg administrată zilnic la pacienți cu risc crescut de cancer prostatic (inclusiv bărbați cu vârsta cuprinsă între 50 și 75 ani, cu valori ale PSA de 2,5 până la 10 ng/ml și biopsie prostatică negativă cu 6 luni înaintea înrolării în studiu) comparativ cu placebo. Rezultatele acestui studiu au evidențiat o incidență mai mare a cancerelor prostatice cu scor Gleason cuprins între 8 și 10 la bărbații tratați cu dutasteridă (n=29; 0,9%) comparativ cu placebo (n=19; 0,6%). Relația dintre dutasteridă și cancerul prostatic cu scor Gleason cuprins între 8 și 10 nu este clară. Prin urmare, bărbații care utilizează dutasteridă trebuie evaluați cu regularitate privind apariția cancerului prostatic (vezi pct. 5.1).

Antigenul prostatic specific (PSA)

Concentrația serică a antigenului prostatic specific (PSA) este un factor important în detectarea cancerului prostatic. Dutasterida cauzează o scădere a concentrațiilor serice medii de PSA cu aproximativ 50%, după 6 luni de tratament.

Pacienților cărora li se administrează dutasteridă trebuie să li se stabilească o nouă valoare de referință a PSA după 6 luni de tratament cu dutasteridă. Prin urmare, este recomandată monitorizarea regulată a valorilor PSA, ulterior. Orice creștere confirmată de la cea mai scăzută valoare a PSA în timpul tratamentului cu dutasteridă poate semnala prezența cancerului prostatic (în special cancer de grad înalt) sau noncompliance la terapia 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 α -reductază (vezi pct. 5.1). În interpretarea valorii PSA la un pacient cărui i se administrează dutasteridă, trebuie solicitate valorile anterioare ale PSA, pentru comparație.

Tratamentul cu dutasteridă nu interferează cu utilizarea PSA ca metodă ajutătoare în diagnosticul cancerului prostatic după ce a fost stabilită o nouă valoare de referință.

Concentrațiile serice totale ale PSA revin la valoarea inițială în cel mult 6 luni de la întreruperea tratamentului. Raportul dintre PSA liber și PSA total rămâne constant chiar și sub influența dutasteridei. Dacă clinicienii aleg să utilizeze PSA liber procentual ca ajutor în depistarea cancerului prostatic la bărbații care urmează terapie cu dutasteridă, nu par a fi necesare ajustări ale valorilor.

Examinarea rectală digitală, precum și alte evaluări ale cancerului prostatic trebuie efectuate la pacienți înaintea inițierii terapiei cu dutasteridă și ulterior periodic.

Evenimente adverse cardiovasculare

În două studii clinice cu durată de 4 ani, incidența insuficienței cardiace (un termen compus 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 special tamsulosin, decât la subiecții cărora nu li s-a administrat această asociere. Cu toate acestea, incidența insuficienței cardiace în aceste studii a fost mai mică în toate grupurile tratate activ comparativ cu grupul de tratament cu placebo și alte date disponibile despre dutasteridă sau alfa-blocante nu susțin o concluzie referitoare la riscurile cardiovasculare crescute (vezi pct. 5.1).

Neoplasm mamar

Au existat raportări rare de cancer mamar la bărbații cărora li s-a administrat dutasteridă în studiile clinice și în perioada de după punerea pe piață. Cu toate acestea, studiile epidemiologice nu evidențiază nicio creștere a riscului de apariție a cancerului mamar masculin la utilizarea inhibitorilor de 5-alfa reductază (vezi pct. 5.1). Medicii trebuie să își instruiască pacienții să raporteze prompt orice modificări ale țesutului mamar, cum sunt nodulii sau scurgerile mamelonare.

Capsulele care prezintă scurgeri

Dutasterida se absoarbe prin piele, așadar femeile, copiii și adolescenții trebuie să evite contactul cu capsulele care prezintă scurgeri (vezi pct. 4.6). Dacă are loc contactul cu capsulele care prezintă scurgeri, zona de contact trebuie spălată imediat cu apă și săpun.

Insuficiență hepatică

Dutasterida nu a fost studiată la pacienți cu afecțiuni ale ficatului. Dutasterida trebuie administrată cu precauție în cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Lecitina derivată din soia poate conține proteine din soia. În consecință, lecitina (soia) poate fi alergică pentru pacienții care sunt hipersensibili la soia.

Acest medicament conține 299,46 mg monocaprilat de propilenglicol în fiecare capsulă.

Modificări ale dispoziției și depresie

Modificări ale dispoziției, inclusiv starea depresivă, depresia și mai puțin frecvent, ideea suicidară au fost raportate la pacienții tratați cu un alt inhibitor al 5-alfa reductazei, cu administrare orală. Pacienții trebuie sfătuiți să solicite sfatul medicului dacă apare oricare dintre aceste simptome.

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 îndrumări privind detectarea cancerului prostatic, vezi pct. 4.4.

Efecte ale altor medicamente asupra farmacocineticii dutasteridei

Utilizarea împreună cu CYP3A4 și/sau inhibitori ai glicoproteinei P:

Dutasterida se elimină în mare parte prin metabolizare. Studiile *in vitro* au indicat că această metabolizare este catalizată de CYP3A4 și CYP3A5. Nu au fost efectuate studii formale de interacțiune cu inhibitori puternici ai CYP3A4. Cu toate acestea, într-un studiu farmacocinetic populațional, concentrațiile serice de dutasteridă 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 de dutasteridă cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai enzimei CYP3A4 (de exemplu, ritonavir, indinavir, nefazodonă, itraconazol, ketokonazol administrate oral) poate crește concentrațiile serice de dutasteridă. Inhibarea 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 dozelor de dutasteridă în cazul în care se observă reacții adverse. Trebuie menționat faptul că, în cazul inhibării enzimatică, timpul lung de înjumătățire plasmatică prin eliminare poate fi prelungit suplimentar și pot fi necesare mai mult de 6 luni de terapie concomitentă până la atingerea unei noi stări de echilibru.

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

Efecte ale 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 *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 zilnic) nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii tamsulosinului sau terazosinului. De asemenea, nu a existat nicio indicație de interacțiuni farmacodinamice în cadrul acestui studiu.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Dutasterida este contraindicată pentru utilizare la femei.

Sarcina

Similar altor inhibitori de 5-alfa reductază, dutasterida inhibă conversia testosteronului în dihidrotestosteron și, dacă este administrată la o femeie gravidă 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/zi. Nu se cunoaște dacă un făt de sex masculin poate fi afectat în mod 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 și în cazul tuturor inhibitorilor de 5-alfa reductază, atunci când partenera pacientului este sau este posibil să fie gravidă, se recomandă ca pacientul să evite expunerea partenerii la spermă prin utilizarea unui prezervativ.

Pentru informații despre 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 (reducere a numărului de spermatozoizi, a volumului spermei și a motilității spermatozoidilor) la bărbații 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

Pe baza proprietăților farmacodinamice ale dutasteridei, nu este de așteptat ca tratamentul cu dutasteridă să interfereze cu capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Dutasterida în monoterapie

Aproximativ 19% din cei 2167 pacienți cărora li s-a administrat dutasteridă în cadrul studiilor de fază III

controlate cu placebo, cu durata de 2 ani, au prezentat reacții adverse pe parcursul primului an de tratament. Majoritatea evenimentelor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată și au apărut la nivelul sistemului reproducător. Nu a fost evidențiată nicio modificare a profilului evenimentelor adverse pe parcursul a 2 ani suplimentari în studiile de extensie în regim deschis.

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse din cadrul studiilor clinice controlate și al experienței de după punerea pe piață. Evenimentele adverse enumerate din cadrul studiilor clinice sunt evenimentele asociate cu medicamentul conform evaluării de către investigator (cu incidență mai mare sau egală cu 1%), raportate cu o incidență mai mare la pacienții tratați cu dutasteridă comparativ cu placebo în cursul primului an de tratament. Evenimentele adverse din experiența de după punerea pe piață au fost identificate din raportările spontane de după punerea pe piață; așadar incidența reală nu este cunoscută:

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

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Incidență din datele studiilor clinice	
		Incidența pe parcursul anului 1 de tratament (n=2167)	Incidența pe parcursul anului 2 de tratament (n=1744)
Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui	Impotență*	6,0%	1,7%
	Libido modificat (scăzut)*	3,7%	0,6%
	Tulburări de ejaculare*^	1,8%	0,5%
	Tulburări ale sânelui ⁺	1,3%	1,3%
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții alergice incluzând erupții cutanate tranzitorii, prurit, urticarie, edem localizat și angioedem	Incidență estimată din datele de după punerea pe piață	
		Cu frecvență necunoscută	
Tulburări psihice	Depresie	Cu frecvență necunoscută	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie (în special căderea părului corporal), hipertricoză	Mai puțin frecvente	
Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui	Dureri testiculare și inflamație testiculară	Cu frecvență necunoscută	

* Aceste evenimente adverse sexuale sunt asociate tratamentului cu dutasteridă (inclusiv în monoterapie și în asociere cu tamsulosin). Aceste evenimente adverse pot persista după oprirea tratamentului. Rolul dutasteridei în această persistență nu este cunoscut.

^ include volum redus de spermă

⁺ include sensibilitatea și mărirea de volum a sânelui

Dutasterida în asociere cu alfa-blocantul tamsulosin

Datele provenite din studiul CombAT, cu durata de 4 ani, care a comparat 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 oricărui eveniment advers asociat cu medicamentul conform evaluării 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, 15%, 6%, 3% și 2% pentru dutasteridă în monoterapie și 13%,

5%, 2% și 2% pentru tamsulosin în monoterapie. Incidența mai mare a evenimentelor adverse în grupul de 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 evenimente adverse asociate cu medicamentul conform evaluării 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 evenimente pe parcursul celor patru ani de tratament este prezentată în tabelul de mai jos:

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Incidența în timpul perioadei de tratament			
		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	Amețeală				
	În asociere ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,20%
	Dutasteridă	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Tamsulosin	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
Tulburări cardiace	Insuficiență cardiacă (termen compus ^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 ale 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%	

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

^b Termen compus pentru insuficiența cardiacă, format din insuficiența cardiacă congestivă, insuficiență cardiacă, insuficiență ventriculară stângă, insuficiență cardiacă acută, șoc cardiogen, insuficiență ventriculară stângă acută, insuficiență ventriculară dreaptă, insuficiență ventriculară dreaptă acută, insuficiență ventriculară, insuficiență cardiopulmonară, cardiomiopatie congestivă.

^c Aceste evenimente adverse sexuale sunt asociate tratamentului cu dutasteridă (inclusiv în monoterapie și în asociere cu tamsulosin). Aceste evenimente adverse pot persista după întreruperea tratamentului. Rolul dutasteridei în această persistență nu este cunoscut.

^d Include sensibilitatea și mărirea de volum a sânului.

^ Include volum redus de spermă.

Alte date

Studiul REDUCE a evidențiat o incidență mai mare a cancerelor prostatice 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 prostatic, sau dacă factori legați de studiu au afectat rezultatele acestui studiu.

În cadrul studiilor clinice și utilizării după punerea pe piață, au fost raportate următoarele: cancer 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. Profesiuniști 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 cu dutasteridă efectuate pe voluntari, au fost administrate doze zilnice unice de dutasteridă de până la 40 mg/zi (de 80 ori mai mult decât doza terapeutică) timp de 7 zile, fără probleme semnificative de siguranță. În studiile clinice, au fost administrate subiecților doze zilnice de 5 mg 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, așadar, în cazul suspiciunii unui supradozaj, trebuie administrat după caz tratament simptomatic și de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori de testosteron-5-alfa-reductază, codul ATC: G04CB02

Dutasterida reduce concentrațiile circulante de dihidrotestosteron (DHT) prin inhibarea atât a tipului 1 cât și a tipului 2 de izoenzime ale 5 α -reductazei, care sunt responsabile de conversia testosteronului în DHT.

Dutasterida în monoterapie

Efecte asupra DHT/testosteronului:

Efectul dozelor zilnice de dutasteridă asupra reducerii DHT este dependentă de doză și se observă în cel mult 1-2 săptămâni (reducere de 85% și respectiv 90%).

La pacienții cu HBP tratați cu dutasteridă 0,5 mg/zi, scăderea mediană a DHT seric a fost 94% la 1 an și 93% la 2 ani, iar creșterea mediană a testosteronului seric a fost de 19% atât în primul an, cât și în al doilea.

Efecte asupra volumului prostatic:

Au fost detectate reduceri semnificative ale volumului prostatic încă după prima lună de la inițierea tratamentului și reducerile au continuat până în Luna 24 ($p < 0,001$). Dutasterida a determinat o reducere medie a volumului prostatic total 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 de tratament cu placebo. Reduceri semnificative ($p < 0,001$) s-au produs, de asemenea, la nivelul volumului zonei prostatice de tranziție încă după prima lună, continuând până în Luna 24, cu o reducere medie a volumului zonei prostatice de tranziție de 17,8% (de la 26,8 ml la momentul inițial la 21,4 ml) în grupul de tratament cu dutasteridă, comparativ cu o creștere medie de 7,9% (de la 26,8 ml la 27,5 ml) în grupul de tratament cu placebo în Luna 12. Reducerea volumului prostatic

observată pe parcursul primilor 2 ani de tratament dublu-orb s-a menținut pe parcursul a 2 ani suplimentari de studii de extensie în regim deschis. Reducerea dimensiunilor prostatei duce la ameliorarea simptomelor și la scăderea riscului de RUA și intervenție chirurgicală legată de HBP.

Eficacitate și siguranță clinică

Dutasterida 0,5 mg/zi sau placebo au fost evaluate la 4325 subiecți de sex masculin cu simptome de HBP moderate până la severe, care au avut prostate cu volume ≥ 30 ml și valori PSA cuprinse între 1,5 – 10 ng/ml în trei studii primare de eficacitate, multicentrice, multinaționale, controlate cu placebo, în regim dublu-orb, cu durata de 2 ani. Studiile au continuat apoi cu extensia deschisă până la 4 ani, toți pacienții rămași în studiu primind aceeași doză de dutasteridă 0,5 mg. 37% din pacienții inițial randomizați la placebo și 40% din pacienții randomizați la dutasteridă au rămas în studiu timp de 4 ani. Majoritatea (71%) din cei 2340 subiecți din extensiile deschise au finalizat 2 ani suplimentari de tratament deschis.

Cei mai importanți parametri ai eficacității clinice au fost Indexul Simptomelor al Asociației Americane de Urologie (*American Urological Association Symptom Index*, AUA-SI), debitul urinar maxim (Qmax) și incidența retenției urinare acute și intervenției chirurgicale legate de HBP.

AUA-SI este un chestionar cu șapte puncte privind simptomele legate de HBP, cu un scor maxim de 35. La momentul inițial, scorul mediu a fost de aproximativ 17. După șase luni, un an și doi ani de tratament, grupul de tratament cu placebo a înregistrat o îmbunătățire medie de 2,5, 2,5 și respectiv 2,3 puncte, în timp ce grupul de tratament cu dutasteridă a avut o îmbunătățire de 3,2, 3,8 și respectiv 4,5 puncte. Diferențele dintre grupuri au fost semnificative din punct de vedere statistic. Îmbunătățirea AUA-SI identificată pe parcursul primilor 2 ani de tratament dublu-orb s-a menținut pe parcursul a 2 ani suplimentari de studii de extensie deschise.

Qmax (debitul urinar maxim):

Qmax mediu la momentul inițial pentru studii a fost de aproximativ 10 ml/sec (Qmax normal ≥ 15 ml/sec). După unul și doi ani de tratament, debitul din grupul de tratament cu placebo s-a îmbunătățit cu 0,8 respectiv 0,9 ml/sec și 1,7 respectiv 2,0 ml/sec în grupul de tratament cu dutasteridă. Diferența dintre grupuri a fost semnificativă din punct de vedere statistic din Luna 1 până în Luna 24. Creșterea debitului urinar maxim identificată pe parcursul primilor 2 ani de tratament dublu-orb s-a menținut pe parcursul a 2 ani suplimentari de studii de extensie deschise.

Retenția urinară acută și intervenția chirurgicală

După doi ani de tratament, incidența RUA a fost de 4,2% în grupul de tratament cu placebo față de 1,8% în grupul de tratament cu dutasteridă (reducere a riscului cu 57%). Diferența este semnificativă din punct de vedere statistic și înseamnă că 42 pacienți (ÎI 95%: 30-73) necesită a fi tratați timp de doi ani pentru a evita un caz de RUA.

După doi ani de tratament, incidența intervenției chirurgicale legată de HBP a fost de 4,1% în grupul de tratament cu placebo și de 2,2% în grupul de tratament cu dutasteridă (reducere a riscului cu 48%). Diferența este semnificativă din punct de vedere statistic și înseamnă că 51 pacienți (ÎI 95%: 33-109) necesită a fi tratați timp de doi ani pentru a evita o intervenție chirurgicală.

Distribuirea părului

Efectul dutasteridei asupra distribuției părului nu a fost studiat în mod specific pe parcursul programului de fază III, dar cu toate acestea, inhibitorii de 5-alfa reductază pot reduce căderea părului și pot induce creșterea părului la subiecții cu tipar masculin de cădere a părului (alopecie androgenică masculină).

Funcția tiroidiană:

Funcția tiroidiană a fost evaluată în cadrul unui studiu cu durata de un an la bărbați sănătoși. Valorile tiroxinei libere au fost stabile în cadrul tratamentului cu dutasteridă, dar valorile TSH au crescut ușor (cu 0,4 μ UI/ml) comparativ cu placebo la finalul unui an de tratament. Cu toate acestea, chiar dacă valorile TSH au fost variabile, intervalele mediane ale TSH (1,4 – 1,9 μ UI/ml) au rămas în limite normale (0,5 – 5/6 μ UI/ml), valorile tiroxinei libere au fost stabile în limitele normale și, similar pentru tratamentul cu placebo și cu dutasteridă, modificările TSH nu au fost considerate semnificative din punct de vedere clinic. În cadrul tuturor

studiilor clinice, nu a existat nicio dovadă că dutasterida afectează negativ funcția tiroidiană.

Neoplasm mamar:

În studiile clinice cu durata de 2 ani, oferind 3374 pacienți-ani de expunere la dutasteridă, și la momentul înregistrării în extensia deschisă cu durata de 2 ani, au existat 2 cazuri de cancer mamar raportate 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, oferind 17489 pacienți-ani de expunere la dutasteridă și 5027 pacienți-ani de expunere la dutasteridă și tamsulosin în asociere, nu au existat cazuri de cancer mamar raportate în niciunul din grupurile de tratament.

Două studii epidemiologice caz-control, unul desfășurat într-o bază de date de sănătate din SUA (n=339 cazuri de cancer mamar și n=6780 persoane în grupul de control) și altul într-o bază de date de sănătate din Marea Britanie (n=398 cazuri de cancer mamar și n=3930 persoane în grupul de control), nu au indicat o creștere a riscului de apariție a cancerului mamar la bărbați odată cu utilizarea de inhibitori ai 5-alfa reductazei (vezi pct. 4.4). Rezultatele primului studiu nu au identificat o asociere pozitivă pentru cancerul mamar la bărbați (risc relativ pentru ≥ 1 an de utilizare înaintea diagnosticului de cancer mamar comparativ cu < 1 an de utilizare: 0,70: ÎI 95%: 0,34, 1,45). În cadrul celui de-al doilea studiu, raportul cotelor estimat pentru cancer mamar asociat cu utilizarea inhibitorilor de 5-alfa reductază comparativ cu non-utilizarea a fost de 1,08: ÎI 95%: 0,62, 1,87).

Nu a fost stabilită o relație cauzală între apariția cancerului mamar la bărbați și utilizarea de lungă durată a dutasteridei.

Efecte asupra fertilității masculine

Efectele dutasteridei administrate în doze de 0,5 mg/zi asupra caracteristicilor spermei au fost evaluate pe voluntari sănătoși cu vârsta cuprinsă între 18 și 52 ani (n=27 dutasteridă, n=23 placebo) pe parcursul a 52 săptămâni de tratament și 24 săptămâni de urmărire după finalizarea tratamentului. La 52 săptămâni, reducerea procentuală medie a numărului total de spermatozoizi, a volumului spermei și a motilității spermatozoidelor de la momentul inițial a fost de 23%, 26% și respectiv 18% în grupul de tratament cu dutasteridă atunci când a fost ajustată cu modificările de la momentul inițial din grupul de tratament cu placebo. Concentrația spermei și morfologia spermatozoidelor nu au fost afectate. După 24 săptămâni de urmărire, modificarea procentuală medie a numărului total de spermatozoizi în grupul de tratament cu dutasteridă a rămas cu 23% mai mică decât la momentul inițial. În timp ce valorile medii pentru toți parametrii în toate momentele de timp au rămas în limite normale și nu au îndeplinit criteriile predefinite pentru o modificare semnificativă din punct de vedere clinic (30%), doi subiecți din grupul de tratament cu dutasteridă au prezentat scăderi ale numărului spermatozoidelor mai mari de 90% de la momentul inițial la 52 săptămâni, cu recuperare parțială în cadrul urmăririi de 24 săptămâni. Posibilitatea reducerii fertilității masculine nu poate fi exclusă.

Dutasterida în asociere cu alfa-blocantul tamsulosin

Dutasterida administrată în doze de 0,5 mg/zi (n=1623), tamsulosin administrat în doze de 0,4 mg/zi (n=1611) sau asocierea dintre dutasteridă 0,5 mg și tamsulosin 0,4 mg (n=1610) au fost evaluate la subiecți de sex masculin cu simptome de HBP moderate până la severe, care au avut volume prostatice ≥ 30 ml și valoarea PSA în intervalul 1,5 – 10 ng/ml, în cadrul unui studiu multicentric, multinațional, randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele (studiul CombAT). Aproximativ 53% din subiecți au avut expunere anterioară la tratament cu inhibitor de 5-alfa reductază sau cu alfa-blocant. Criteriul principal de evaluare a eficacității pe parcursul primilor 2 ani de tratament a fost modificarea Scorului internațional al simptomatologiei prostatice (*International Prostate Symptom Score*, IPSS), un instrument cu 8 puncte bazat pe AUA-SI, cu o întrebare suplimentară privind calitatea vieții. Criteriile secundare de evaluare a eficacității la 2 ani au inclus debitul urinar maxim (Qmax) și volumul prostatic. Asocierea a atins semnificația statistică pentru IPSS din Luna 3 comparativ cu dutasterida și din Luna 9 comparativ cu tamsulosin. Pentru asociere, Qmax a atins semnificația statistică din Luna 6 comparativ atât cu dutasterida, cât și cu tamsulosinul.

Criteriul principal de evaluare a eficacității la 4 ani de tratament a fost timpul până la primul eveniment de RUA sau intervenție chirurgicală legată de HBP. După 4 ani de tratament, terapia asociată a redus statistic semnificativ riscul de RUA sau intervenție chirurgicală legată de HBP (65,8% reducere a riscului, $p < 0,001$

[ÎÎ 95%: 54,7% până la 74,1%]) comparativ cu tamsulosin administrat în monoterapie. Incidența RUA sau intervenției chirurgicale legate de HBP până în Anul 4 a fost de 4,2% pentru terapia asociată și 11,9% pentru tamsulosin ($p < 0,001$). Comparativ cu dutasterida în monoterapie, terapia asociată a redus riscul de RUA sau intervenție chirurgicală legată de HBP cu 19,6% ($p=0,18$ [ÎÎ 95%: 10,9% până la 41,7%]). Incidența RUA sau intervenției chirurgicale legate de HBP până în Anul 4 a fost de 4,2% pentru terapia asociată și 5,2% pentru dutasteridă.

Criteriile secundare de evaluare a eficacității la 4 ani de tratament au inclus timpul până la progresia clinică (definită ca o compunere din: deteriorarea scorului IPSS cu ≥ 4 puncte, evenimente de RUA legate de HBP, incontinență, infecție de tract urinar (ITU) și insuficiență renală), modificări ale scorului internațional al simptomatologiei prostatei (IPSS), debitului urinar maxim (Qmax) și volumului prostatic. Rezultatele după 4 ani de tratament sunt prezentate mai jos:

Parametru	Moment în timp	În asociere	Dutasteridă	Tamsulosin
RUA sau intervenție chirurgicală legată de HBP (%)	Incidență în Luna 48	4,2	5,2	11,9 ^a
Progresie clinică* (%)	Luna 48	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a
IPSS (unități)	[Momentul inițial] Luna 48 (modificare față de momentul inițial)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^b	[16,4] -3,8 ^a
Qmax (ml/sec)	[Momentul inițial] Luna 48 (modificare față de momentul inițial)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a
Volum prostatic (ml)	[Momentul inițial] Luna 48 (modificare % față de momentul inițial)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
Volumul zonei prostatice de tranziție (ml) [#]	[Momentul inițial] Luna 48 (modificare % față de momentul inițial)	[27,7] -17,9	30,3 -26,5	[30,5] 18,2 ^a
Indexul de impact al HBP (BII) (unități)	[Momentul inițial] Luna 48 (modificare față de momentul inițial)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a
IPSS Întrebarea 8 (Starea sănătății legată de HBP) (unități)	[Momentul inițial] Luna 48 (modificare față de momentul inițial)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

Valorile inițiale sunt valori medii și modificările față de valorile inițiale sunt modificări medii ajustate.

* Progresia clinică a fost definită ca un criteriu compus din: deteriorarea IPSS cu ≥ 4 puncte, evenimente de RUA legate de HBP, incontinență, ITU și insuficiență renală.

[#] Măsurat la centrele selectate (13% dintre pacienții randomizați)

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

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

Reacții adverse cardiovasculare

În cadrul unui studiu privind HBP, cu durata de 4 ani, asupra dutasteridei asociată cu tamsulosin la 4844 bărbați (studiul CombAT), incidența termenului compus de insuficiență cardiacă în grupul de tratament asociat (14/1610, 0,9%) a fost mai mare decât în oricare dintre grupurile de monoterapie: dutasteridă (4/1623, 0,2%) și tamsulosin (10/1611, 0,6%).

Într-un studiu separat cu durata de 4 ani, efectuat la 8231 bărbați cu vârsta cuprinsă între 50 și 75 ani, cu o biopsie anterioară negativă pentru cancer prostatic și o valoare inițială a PSA cuprinsă între 2,5 ng/ml și 10,00 ng/ml, în cazul bărbaților cu vârsta cuprinsă între 50 și 60 ani, sau 3 ng/ml și 10,0 ng/ml în cazul bărbaților cu vârsta mai mare de 60 ani (studiul REDUCE), a existat o incidență mai mare a termenului compus 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 compus de insuficiență cardiacă la subiecții cărora li s-au administrat dutasteridă și un alfa-blocant concomitent (12/1152, 1,0%) comparativ cu subiecții cărora li s-a administrat dutasteridă fără alfa-blocant (18/2953, 0,6%), placebo și un alfa-blocant (1/1399, <0,1%) sau placebo fără alfa-blocant (15/2727, 0,6%) (vezi pct. 4.4).

În cadrul unei metaanalize a 12 studii clinice randomizate, controlate cu placebo sau comparator activ (n=18802), care au evaluat riscurile de apariție a evenimentelor adverse cardiovasculare după utilizarea de Avodart (prin comparație cu grupul de control), nu s-a identificat nicio creștere statistic semnificativă 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).

Cancerul prostatic și tumori de grad înalt

În cadrul unei comparații cu durata de 4 ani a placebo și dutasteridei la 8231 bărbați cu vârsta cuprinsă între 50 și 75 ani, cu o biopsie anterioară negativă pentru cancer prostatic și o valoare inițială a PSA cuprinsă între 2,5 ng/ml și 10,0 ng/ml în cazul bărbaților cu vârsta cuprinsă între 50 și 60 ani, sau 3 ng/ml și 10,0 ng/ml în cazul bărbaților cu vârsta mai mare de 60 ani (studiul REDUCE), 6706 subiecți au avut date disponibile privind puncția-biopsie prostatică (impusă în principal de protocol) pentru analiză în vederea determinării scorurilor Gleason. Au fost 1517 subiecți diagnosticați cu cancer prostatic în cadrul studiului. Majoritatea cancerelor prostatice detectabile bioptic în cadrul ambelor grupuri de tratament au fost diagnosticate ca având grad scăzut (Scor Gleason 5-6, 70%).

A existat o incidență mai mare a cancerelor prostatice Gleason 8-10 în grupul de tratament cu dutasteridă (n=29, 0,9%) comparativ cu placebo (n=19, 0,6%) (p=0,15). În Anii 1-2, numărul subiecților cu cancer Gleason 8-10 a fost similar în grupul tratament cu dutasteridă (n=17, 0,5%) și în grupul tratament cu placebo (n=18, 0,5%). În Anii 3-4, au fost diagnosticate mai multe cancer Gleason 8-10 în grupul tratament cu dutasteridă (n=12, 0,5%) comparativ cu placebo (n=1, 0,1%) (p=0,0035). Nu sunt disponibile date cu privire la efectul dutasteridei dincolo de 4 ani la bărbații cu risc pentru cancer prostatic. Procentajul subiecților diagnosticați cu cancer Gleason 8-10 a fost constant pe parcursul perioadelor de timp ale studiului (Anii 1-2 și Anii 3-4) în grupul tratament cu dutasteridă (0,5% în fiecare perioadă de timp), în timp ce în grupul tratament cu placebo, procentajul subiecților diagnosticați cu cancer Gleason 8-10 a fost mai mic pe parcursul Anilor 3-4 decât pe parcursul Anilor 1-2 (<0,1% față de respectiv 0,5%) (vezi pct. 4.4). Nu a existat nicio diferență în incidența cancerelor Gleason 7-10 (p=0,81).

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

În cadrul unui studiu cu durata de 4 ani privind HBP (CombAT), unde nu au existat biopsii impuse de protocol și toate diagnosticele de cancer prostatic au fost bazate pe biopsii cu scop diagnostic, ratele de apariție a cancerelor 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 bazate pe o populație totală de 174895, unul pe o populație de 13892 și unul pe o populație de 38058 persoane) au evidențiat că utilizarea inhibitorilor de 5-alfa reductază nu este asociată cu apariția cancerului prostatic de grad înalt și nici cu cancerul prostatic sau mortalitatea generală.

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

Efecte asupra funcției sexuale

Efectele combinației în doză fixă de dutasteridă-tamsulosin asupra funcției sexuale au fost evaluate într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la bărbații activi sexual cu HBP (n = 243 combinația dutasteridă-tamsulosin, n = 246 placebo). S-a observat o scădere semnificativă statistic (agravare) ($p < 0,001$) în scorul chestionarului privind sănătatea sexuală la bărbați (Men's Sexual Health Questionnaire - MSHQ) la 12 luni în grupul aflat în tratament cu combinația de medicamente. Reducerea a fost în principal legată de agravarea domeniilor privind ejacularea și satisfacția generală, mai degrabă decât a domeniilor de erecție.

Aceste efecte nu au afectat percepția participanților la studiu privind combinația de medicamente, care a fost evaluată ca o satisfacție semnificativă din punct de vedere statistic 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 6 luni după tratament.

Combinația dutasteridă-tamsulosin și monoterapia cu dutasteridă sunt cunoscute că determină reacții adverse privind funcția sexuală (vezi pct. 4.8).

După cum s-a observat în alte studii clinice, incluzând Combat și REDUCE, incidența evenimentelor adverse legate de funcția sexuală scade în timp cu continuarea tratamentului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

Distribuție

Dutasterida are un volum mare de distribuție (300 până la 500 l) și se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (>99,5%). Ca urmare a administrării dozelor zilnice, concentrațiile serice de dutasteridă ating 65% din concentrația stării de echilibru după o lună și aproximativ 90% după 3 luni.

Concentrațiile serice ale stării de echilibru (C_{se}), de aproximativ 40 ng/ml, sunt atinse după 6 luni de administrare a unei doze zilnice de 0,5 mg. Dutasterida distribuită din ser în spermă a atins o valoare medie de 11,5%.

Metabolizare

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

Ca urmare a administrării dutasteridei pe cale orală în doză de 0,5 mg/zi până la starea de echilibru, 1,0% până la 15,4% (cu media de 5,4%) din doza administrată se excretă ca dutasteridă nemodificată în materiile fecale. Restul se excretă în materiile fecale sub forma a 4 metaboliți majori, care conțin fiecare 39%, 21%, 7% și 7% material legat de medicament și 6 metaboliți minori (mai puțin de 5% fiecare). Doar urme de dutasteridă nemodificată (mai puțin de 0,1% din doză) sunt detectabile în urina umană.

Eliminare

Eliminarea dutasteridei este dependentă de doză și procesul pare să fie descris de două căi de eliminare în paralel, una care este saturabilă la concentrații relevante clinic și alta care nu este saturabilă. La concentrații serice mici (mai puțin de 3 ng/ml), dutasterida este eliminată rapid atât pe calea dependentă de concentrație, cât și pe calea nondependentă de concentrație. La doze unice de 5 mg sau mai puțin s-au evidențiat un clearance rapid și un timp scurt de înjumătățire plasmatică prin eliminare, de 3 până la 9 zile.

La concentrații terapeutice, ca urmare a dozei repetate de 0,5 mg/zi, calea de eliminare mai lentă, liniară domină, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 3-5 săptămâni.

Pacienți vârstnici

Farmacocinetica dutasteridei a fost evaluată la 36 subiecți sănătoși de sex masculin, cu vârsta cuprinsă între 24 și 87 ani, ca urmare a administrării unei doze unice de dutasteridă 5 mg. Nu a fost observată o influență

semnificativă a vârstei asupra expunerii la dutasteridă, dar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost mai scurt la bărbații cu vârsta mai mică de 50 ani. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu a fost diferit statistic la comparația grupului cu vârsta cuprinsă între 50 și 69 ani cu grupul cu vârsta mai mare de 70 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 dutasteridă 0,5 mg aferentă stării de echilibru este recuperată în urina umană, deci nu se anticipează nicio creștere semnificativă clinic a concentrațiilor plasmatice de dutasteridă în cazul pacienților cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Efectul asupra farmacocineticii dutasteridei în insuficiența hepatică nu a fost studiat (vezi pct. 4.3). Întrucât dutasterida este eliminată în mare parte prin metabolizare, se așteaptă ca concentrațiile plasmatice ale dutasteridei să fie crescute la acești pacienți și ca timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al dutasteridei să fie prelungit (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile actuale privind toxicitatea generală, genotoxicitatea și carcinogenitatea nu au evidențiat niciun risc special pentru om.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șobolani masculi au evidențiat scăderea greutatei prostatei și veziculelor seminale, scăderea secreției glandelor accesorii genitale și reducerea indicilor de fertilitate (cauzate de efectul farmacologic al dutasteridei). Relevanța clinică a acestor date nu este cunoscută.

Ca și în cazul altor inhibitori de 5-alfa reductază, a fost observată feminizarea fetoșilor masculi la șobolani și iepuri atunci când dutasterida a fost administrată în timpul gestației. Dutasterida a fost identificată în sângele șobolanilor femele după ce s-au împerecheat cu masculi tratați cu dutasteridă. Când dutasterida a fost administrată în timpul gestației la primare, nu s-a observat feminizarea fetoșilor masculi la expuneri sangvine suficiente, în exces față de cele anticipate să apară în cazul spermei umane. Este improbabil ca un făt de sex masculin să fie afectat ca urmare a transferului seminal al dutasteridei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

Monocaprilat de propilenglicol

Butilhidroxitoluen

Învelișul capsulei:

Gelatină

Glicerol

Dioxid de titan (E 171)

Trigliceride (cu lanț mediu)

Lecitină (poate conține ulei de soia) (E 322)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se ține blisterul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere triplex transparente de (PVC-PE-PVDC)/aluminiu
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 și alte instrucțiuni de manipulare

Dutasterida este absorbită prin piele, așadar trebuie evitat contactul cu capsulele care prezintă scurgeri. Dacă are loc contactul cu capsulele care prezintă scurgeri, zona de contact trebuie spălată imediat cu apă și săpun (vezi pct. 4.4).

Fără cerințe speciale.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA
Str. Fabricii nr.124, Cluj-Napoca
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15351/2024/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Septembrie 2018
Reînnoirea autorizației – Martie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2026