RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
DUTASTERIDE DOC Generici 0,5 mg capsule molli.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ogni capsula contiene 0,5 mg di dutasteride.
Eccipiente con effetti noti: lecitina (può contenere olio di soia)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Capsule molli.
Le capsule di gelatina molle, gialle, opache, oblunghe, senza scritte, riempite con una soluzione giallastra e oleosa.
Le dimensioni delle capsule molli sono 19 ± 0.8 mm x 6.9 ± 0.4 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Trattamento dei sintomi da moderati a gravi dell'iperplasia prostatica benigna (IPB).
Riduzione del rischio di ritenzione urinaria acuta (RUA) e dell'intervento chirurgico in pazienti con sintomi da moderati a gravi dell'iperplasia prostatica benigna.
Per informazioni sugli effetti del trattamento e sulle popolazioni analizzate durante gli studi clinici vedere paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
DUTASTERIDE DOC Generici può essere somministrato da solo o in associazione con l'alfa bloccante tamsulosina (0,4 mg) (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

Adulti (inclusi gli anziani):
Il dosaggio raccomandato di DUTASTERIDE DOC Generici è di una capsula (0,5 mg) al giorno per via orale.
Sebbene sia possibile osservare un precoce miglioramento, possono essere necessari fino a 6 mesi prima di ottenere una risposta al trattamento. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose negli anziani.

Popolazioni speciali
Pazienti con danno renale
L'effetto del danno renale sulla farmacocinetica della dutasteride non è stato studiato. Non sono necessari aggiustamenti della dose in pazienti con danno renale (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione epatica
L'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica della dutasteride non è stato

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

studiato pertanto deve essere usata cautela nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Nei pazienti con compromissione epatica grave, l'uso di dutasteride è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione
Le capsule devono essere deglutite intere e non devono essere masticate o aperte poiché il contatto con il contenuto della capsula può provocare un'irritazione della mucosa orofaringea. Le capsule possono essere assunte con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni
DUTASTERIDE DOC Generici è controindicato in:
- donne, bambini ed adolescenti (vedere paragrafo 4.6)
- pazienti con ipersensibilità alla dutasteride, ad altri inibitori della 5-alfa reduttasi, alla soia, alle arachidi o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- pazienti con grave compromissione epatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
La terapia in associazione deve essere prescritta solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio a causa del potenziale aumento del rischio di eventi avversi (inclusa l'insufficienza cardiaca) e dopo aver considerato le opzioni terapeutiche alternative incluse le monoterapie (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza cardiaca
In due studi clinici di 4 anni, l'incidenza di insufficienza cardiaca (un termine composito degli eventi segnalati, principalmente insufficienza cardiaca e insufficienza cardiaca congestizia) è risultata superiore tra i soggetti trattati con la associazione di dutasteride e un alfa-bloccante, soprattutto tamsulosina, rispetto a quella riscontrata tra i soggetti non trattati con l'associazione. In questi due studi, l'incidenza di insufficienza cardiaca è stata bassa (≤1%) e variabile tra gli studi (vedere paragrafo 5.1).

Effetti sull'antigene prostatico-specifico (PSA) e la rilevazione del cancro alla prostata
L'esplorazione rettale, così come altre valutazioni per il cancro alla prostata, devono essere eseguiti su pazienti con IPB prima di iniziare la terapia con DUTASTERIDE DOC Generici e in seguito periodicamente.
La concentrazione sierica dell'antigene specifico prostatico (PSA) è un importante componente per rilevare la presenza di un cancro alla prostata. la dutasteride determina una diminuzione della concentrazione media dei livelli sierici di PSA di circa il 50% dopo 6 mesi di trattamento.
Nei pazienti in trattamento con dutasteride deve essere stabilito un nuovo valore basale del PSA dopo 6 mesi di trattamento con DUTASTERIDE DOC Generici. Successivamente si raccomanda di controllare i valori di PSA regolarmente. Qualsiasi aumento confermato rispetto al livello più basso di PSA durante il trattamento con dutasteride può segnalare la presenza di cancro alla prostata (in particolare cancro di grado elevato) o la mancata *compliance* alla terapia con DUTASTERIDE DOC Generici e deve essere attentamente valutato, anche se tali valori sono ancora all'interno dell'intervallo normale per gli uomini che non assumono un inibitore della 5-alfa-reduttasi (vedere paragrafo 5.1). Nell'interpretazione di un valore di PSA per un paziente che assume dutasteride, devono essere valutati per il confronto i valori di PSA precedenti.

Il trattamento con DUTASTERIDE DOC Generici non interferisce con l'uso del PSA come strumento a supporto della diagnosi di un cancro alla prostata dopo che un nuovo valore basale è stato stabilito (vedere paragrafo 5.1).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I livelli sierici totali di PSA tornano al valore basale entro 6 mesi dall'interruzione del trattamento. Il rapporto tra frazione libera e PSA totale rimane costante anche sotto l'effetto di dutasteride. Se il medico sceglie di usare la percentuale libera di PSA per diagnosticare il cancro alla prostata in uomini trattati con dutasteride, non è necessario nessun aggiustamento dei valori.

Cancro alla prostata e tumori di grado elevato
I risultati di uno studio clinico (lo studio REDUCE) in uomini ad elevato rischio di cancro alla prostata ha rivelato un'incidenza maggiore di cancro alla prostata con punteggio Gleason 8-10 negli uomini trattati con dutasteride rispetto a quelli trattati con placebo. La relazione tra dutasteride e cancro alla prostata di grado elevato non è chiara. Gli uomini che assumono DUTASTERIDE DOC Generici devono essere regolarmente valutati per il rischio di cancro alla prostata, compreso l'esame del PSA (vedere paragrafo 5.1).

Capsule non integre
La dutasteride viene assorbita attraverso la pelle, pertanto donne, bambini ed adolescenti devono evitare il contatto con capsule non integre (vedere paragrafo 4.6). In caso di contatto con capsule non integre, l'area interessata deve essere immediatamente lavata con acqua e sapone.

Compromissione epatica
La dutasteride non è stata studiata in pazienti con malattie epatiche. Si deve prestare attenzione nella somministrazione di dutasteride a pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Neoplasia alla mammella
E' stato segnalato cancro alla mammella negli uomini trattati con dutasteride negli studi clinici (vedere paragrafo 5.1) e durante il periodo successivo alla commercializzazione. I medici devono istruire i loro pazienti a segnalare tempestivamente qualsiasi variazione del tessuto della mammella come noduli o secrezione del capezzolo. Attualmente non è chiaro se vi sia una relazione causale tra l'insorgenza del cancro della mammella maschile e l'impiego a lungo termine di dutasteride.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione
Per informazioni sulla diminuzione dei livelli sierici di PSA durante il trattamento con dutasteride e per indicazioni per rilevare la presenza di cancro alla prostata, vedere paragrafo 4.4.

Effetti di altri farmaci sulla farmacocinetica di dutasteride

Uso concomitante di inibitori del CYP3A4 e/o inibitori della glicoproteina P
Dutasteride è eliminata principalmente tramite metabolismo. Studi *in vitro* indicano che questo metabolismo è catalizzato da CYP3A4 e CYP3A5. Non sono stati effettuati studi formali di interazione con potenti inibitori del CYP3A4. Tuttavia, nel corso di uno studio di farmacocinetica di popolazione, in un piccolo numero di pazienti trattati contemporaneamente con verapamil o diltiazem (moderati inibitori del CYP3A4 ed inibitori della glicoproteina P), le concentrazioni sieriche di dutasteride risultavano mediamente aumentate da 1,6 a 1,8 volte in confronto agli altri pazienti.

L'associazione a lungo termine della dutasteride con farmaci che sono potenti inibitori dell'enzima CYP3A4 (es. ritonavir, indinavir, nefazodone, itraconazolo, chetoconazolo somministrati oralmente) può aumentare le concentrazioni sieriche di dutasteride. Non è probabile che si verifichi una ulteriore inibizione della 5-alfa reduttasi in seguito all'aumentata esposizione a dutasteride. Tuttavia una riduzione nella frequenza di assunzione della dutasteride può essere presa in considerazione se si osservano effetti indesiderati. Si deve considerare che, in

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

caso di inibizione enzimatica, la lunga emivita può essere ulteriormente prolungata e possono essere necessari più di 6 mesi di terapia concomitante prima di raggiungere un nuovo stato stazionario.

La farmacocinetica della dutasteride non è influenzata dalla somministrazione di 12 g di colestiramina un'ora dopo la somministrazione di una singola dose di 5 mg di dutasteride .

Effetti della dutasteride sulla farmacocinetica di altri farmaci
La dutasteride non ha effetti sulla farmacocinetica del warfarin o della digossina. Ciò indica che la dutasteride non inibisce/induce il CYP2C9 o il trasportatore della glicoproteina P. Studi di interazione *in vitro* indicano che la dutasteride non inibisce gli enzimi CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4.

Durante un piccolo studio (N=24) della durata di 2 settimane su maschi volontari sani, dutasteride (0,5 mg al giorno) non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica della tamsulosina o della terazosina. Non ci sono state nemmeno indicazioni di interazioni farmacodinamiche in questo studio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento
L'uso di DUTASTERIDE DOC Generici è controindicato nelle donne.

Fertilità
È stato riportato che dutasteride interferisce sulle caratteristiche del liquido seminale (riduzione nella conta spermatica, nel volume del liquido seminale e nella motilità spermatica) nei maschi sani (vedere paragrafo 5.1). Non si può escludere la possibilità di una riduzione della fertilità maschile.

Gravidanza
Come altri inibitori della 5-alfa reduttasi, dutasteride inibisce la conversione del testosterone a diidrotestosterone e può, se somministrata ad una gestante, inibire lo sviluppo dei genitali esterni nel caso di un feto di sesso maschile (vedere paragrafo 4.4). Nel liquido seminale di soggetti che assumevano dutasteride 0.5 mg al giorno sono state trovate piccole quantità di dutasteride. Non è noto se un feto di sesso maschile possa subire effetti negativi nel caso in cui la madre sia esposta al liquido seminale di un paziente in trattamento con dutasteride (il rischio è maggiore durante le prime 16 settimane di gravidanza).

Come con tutti gli inibitori della 5-alfa reduttasi, quando la partner del paziente è in gravidanza o può diventarlo, si raccomanda che il paziente eviti l'esposizione della propria partner al liquido seminale tramite l'uso di un profilattico.

Per informazioni sui dati preclinici vedere paragrafo 5.3.

Allattamento
Non è noto se dutasteride venga escreta nel latte umano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Sulla base delle proprietà farmacodinamiche della dutasteride, non si prevede che il trattamento con dutasteride interferisca con la capacità di guidare o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati
DUTASTERIDE IN MONOTERAPIA

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Circa il 19% dei 2.167 pazienti trattati con dutasteride durante gli studi clinici della durata di 2 anni, di fase III, controllati con placebo hanno manifestato reazioni avverse durante il primo anno di trattamento. La maggioranza degli eventi sono stati da lievi a moderati e si sono manifestati a carico del sistema riproduttivo. Non si è evidenziato alcun cambiamento nel profilo degli eventi avversi durante gli ulteriori 2 anni della fase di estensione in aperto degli studi.

La seguente tabella mostra le reazioni avverse rilevate dagli studi clinici controllati e dall'esperienza successiva all'immissione in commercio. Gli eventi avversi riportati dagli studi clinici sono eventi giudicati dallo sperimentatore come correlati al farmaco (con un'incidenza maggiore o pari all'1%) segnalati con un'incidenza maggiore nei pazienti trattati con dutasteride rispetto a quelli trattati con placebo durante il primo anno di trattamento. Gli eventi avversi provenienti dall'esperienza successiva all'immissione in commercio sono stati identificati dalle segnalazioni spontanee successive all'immissione in commercio; pertanto l'incidenza reale non è nota:

Molto comune (≥ 1/10); Comune (≥ 1/100, < 1/10); Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); Molto raro (< 1/10.000); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**	**Incidenza dai dati degli studi clinici**	
		Incidenza durante il 1° anno di trattamento (n=2167)	**Incidenza durante il 2° anno di trattamento (n=1744)**
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Impotenza*	6.0%	1.7%
	Libido alterata (diminuita)*	3.7%	0.6%
	Disturbi dell'eiaculazione*	1.8%	0.5%
	Disturbi mammari+	1.3%	1.3%
		Incidenza stimata dai dati successivi all'immissione in commercio	
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni allergiche che includono eruzione cutanea, prurito, orticaria, edema localizzato e angioedema	Non nota	
Disturbi psichiatrici	Umore depresso	Non nota	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia (soprattutto perdita di peli dal corpo), ipertricosi	Non comune	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore e gonfiore testicolare	Non nota	

* Questi eventi avversi sessuali sono associati al trattamento con dutasteride (sia in monoterapia sia in combinazione con tamsulosina). Questi eventi avversi possono persistere dopo l'interruzione del trattamento. Il ruolo di dutasteride nella persistenza di questi eventi non è noto.
+ comprende dolorabilità mammaria e ingrossamento della mammella

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

DUTASTERIDE IN COMBINAZIONE CON L'ALFA-BLOCCANTE TAMSULOSINA

I dati provenienti dallo studio CombAT a 4 anni che confrontava la dutasteride 0,5 mg (n=1623) e la tamsulosina 0,4 mg (n=1611) una volta al giorno da sole e in combinazione (n=1610) hanno dimostrato che l'incidenza degli eventi avversi, giudicati dallo sperimentatore correlati al farmaco, durante il primo, il secondo, il terzo e il quarto anno di trattamento, è stata rispettivamente del 22%, 6%, 4% e 2 % con la terapia di combinazione dutasteride/tamsulosina, del 15%, 6%, 3% e 2% con dutasteride in monoterapia e 13%, 5%, 2% e 2% con tamsulosina in monoterapia. La maggior incidenza di eventi avversi nel gruppo in terapia di combinazione nel primo anno di trattamento era dovuta ad una maggior incidenza di disturbi a livello riproduttivo, specificamente disturbi dell'eiaculazione, osservati in questo gruppo.

I seguenti eventi avversi, giudicati dallo sperimentatore correlati al farmaco, sono stati riportati con un'incidenza maggiore o pari all'1% durante il primo anno di trattamento nello studio CombAT; l'incidenza di tali eventi durante i quattro anni di trattamento è mostrata nella tabella sottostante.

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Incidenza durante il periodo di trattamento			
		1° anno	2° anno	3° anno	4° anno
	Combinazione[a] (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	Dutasteride	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Tamsulosina	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Patologie del sistema nervoso	Capogiri				
	Combinazione[a]	1.4%	0.1%	<0.1%	0.2%
	Dutasteride	0.7%	0.1%	<0.1%	<0.1%
	Tamsulosina	1.3%	0.4%	<0.1%	0%
Patologie cardiache	Insufficienza cardiaca (termine composito[b])				
	Combinazione[a]	0.2%	0.4%	0.2%	0.2%
	Dutasteride	<0.1%	0.1%	<0.1%	0%
	Tamsulosina	0.1%	<0.1%	0.4%	0.2%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Disturbi Psichiatrici Esami diagnostici	Impotenza[c]				
	Combinazione[a]	6.3%	1.8%	0.9%	0.4%
	Dutasteride	5.1%	1.6%	0.6%	0.3%
	Tamsulosina	3.3%	1.0%	0.6%	1.1%
	Libido alterata (diminuita)[c]				
	Combinazione[a]	5.3%	0.8%	0.2%	0%
	Dutasteride	3.8%	1.0%	0.2%	0%
	Tamsulosina	2.5%	0.7%	0.2%	<0.1%
	Disturbi dell'eiaculazione[c]				
	Combinazione[a]	9.0%	1.0%	0.5%	<0.1%
	Dutasteride	1.5%	0.5%	0.2%	0.3%
	Tamsulosina	2.7%	0.5%	0.2%	0.3%
	Disturbi mammari[d]				
	Combinazione[a]	2.1%	0.8%	0.9%	0.6%
	Dutasteride	1.7%	1.2%	0.5%	0.7%
	Tamsulosina	0.8%	0.4%	0.2%	0%

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

[a] Combinazione = dutasteride 0,5 mg una volta al giorno più tamsulosina 0,4 mg una volta al giorno.

[b] Insufficienza cardiaca come termine composito composto da insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza cardiaca, insufficienza ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca acuta, shock cardiogeno, insufficienza ventricolare sinistra acuta, insufficienza ventricolare destra, insufficienza ventricolare destra acuta, insufficienza ventricolare, insufficienza cardiopolmonare, cardiomiopatia congestizia.

[c] Questi eventi avversi sessuali sono associati al trattamento con dutasteride (sia in monoterapia sia in combinazione con tamsulosina). Questi eventi avversi possono persistere dopo l'interruzione del trattamento. Il ruolo di dutasteride nella persistenza di questi eventi non è noto.

[d] Sono inclusi dolenzia e ingrossamento della mammella.

ALTRI DATI
Lo studio REDUCE ha rivelato una maggiore incidenza di cancro alla prostata di punteggio Gleason 8-10 in uomini trattati con dutasteride rispetto al placebo (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Non è stato stabilito se l'effetto di dutasteride nel ridurre il volume della prostata o fattori correlati allo studio, abbiano influenzato i risultati di questo studio.

Quanto segue è stato riportato negli studi clinici e nell'impiego successivo alla commercializzazione: cancro della mammella maschile (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio
Negli studi di dutasteride in volontari, sono state somministrate per 7 giorni dosi giornaliere singole di dutasteride fino a 40 mg/die (80 volte la dose terapeutica) senza significativi problemi di sicurezza. Negli studi clinici, dosi giornaliere di 5 mg sono state somministrate a soggetti per 6 mesi senza manifestazioni di effetti indesiderati addizionali rispetto a quelli osservati a dosi terapeutiche di 0,5 mg. Non esiste uno specifico antidoto per dutasteride, pertanto, in casi di sospetto sovradosaggio, si deve fornire un appropriato trattamento sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: urologici, inibitori della testosterone-5-alfa-reduttasi.
Codice ATC: G04CB02

Dutasteride riduce i livelli circolanti di diidrotestosterone (DHT) inibendo gli isoenzimi 5-alfa reduttasi sia di tipo 1 sia di tipo 2, responsabili della conversione del testosterone in DHT.

DUTASTERIDE IN MONOTERAPIA
Effetti sul DHT/Testosterone:
L'effetto di una dose giornaliera di dutasteride sulla riduzione del DHT è dose dipendente e si

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

osserva entro 1-2 settimane (riduzione rispettivamente del 85% e 90%).
In pazienti con IPB trattati con 0,5 mg /die di dutasteride, la diminuzione della mediana dei valori sierici di DHT è stata del 94% ad un anno e del 93% a due anni e l'aumento della mediana dei valori sierici di testosterone è stato del 19% sia ad un anno che a due.

Effetti sul volume della prostata:
Riduzioni significative del volume della prostata sono state evidenziate già a un mese dall'inizio del trattamento e sono continuate fino al ventiquattresimo mese ($p<0,001$). Dutasteride ha portato ad una riduzione media del volume totale della prostata pari al 23,6% (da un valore basale di 54,9 ml a 42,1 ml) al dodicesimo mese in confronto ad una riduzione media dello 0,5% (da 54,0 ml a 53,7 ml) nel gruppo a cui è stato somministrato il placebo. Riduzioni significative ($p<0,001$) si sono inoltre verificate nel volume della zona transizionale della prostata già dal primo mese proseguendo fino al ventiquattresimo mese, con una riduzione media del volume della zona transizionale della prostata del 17,8% (da un valore basale di 26,8 ml a 21,4 ml) nel gruppo trattato con dutasteride, in confronto ad un incremento medio al dodicesimo mese del 7,9% (da 26,8 ml a 27,5 ml) nel gruppo a cui è stato somministrato il placebo. La riduzione del volume della prostata osservata durante i primi 2 anni di trattamento in doppio cieco si è mantenuta durante gli ulteriori 2 anni di estensione degli studi in aperto. La riduzione del volume della prostata porta ad un miglioramento della sintomatologia e a un diminuito rischio di ritenzione urinaria acuta (RUA) e di interventi chirurgici correlati alla IPB.

STUDI CLINICI
Sono state valutate dosi di 0,5 mg/die di dutasteride o di placebo in 4325 soggetti maschi con sintomi da moderati a gravi di IPB, che avevano volumi prostatici ≥ 30 ml ed un valore di PSA entro un intervallo di 1,5 – 10 ng/ml, nel corso di tre studi primari di efficacia, multicentrici, della durata di 2 anni, multinazionali, controllati con placebo, in doppio cieco. Gli studi sono poi continuati con un'estensione in aperto a 4 anni con tutti i pazienti che sono rimasti nello studio trattati con dutasteride alla stessa dose di 0,5 mg. Il 37% dei pazienti inizialmente randomizzati al trattamento con placebo e il 40% dei pazienti randomizzati al trattamento con dutasteride sono rimasti nello studio per 4 anni. La maggior parte dei 2340 soggetti (71%) nell'estensione dello studio in aperto ha completato i due anni addizionali di trattamento in aperto.

I parametri più importanti di efficacia clinica sono stati l'American Urological Association Symptom Index (AUA-SI), il flusso urinario massimo (Qmax) e l'incidenza di ritenzione urinaria acuta e di interventi chirurgici correlati alla IPB.

AUA-SI è un questionario di 7 domande sui sintomi correlati all'iperplasia prostatica benigna con un punteggio massimo di 35. All'inizio il punteggio medio era di circa 17. Il gruppo trattato con placebo dopo sei mesi, uno e due anni di trattamento aveva un miglioramento medio rispettivamente di 2,5, 2,5 e 2,3 punti mentre il gruppo trattato con dutasteride presentava un incremento rispettivamente di 3,2, 3,8 e 4,5 punti. Le differenze tra i gruppi erano statisticamente significative. Il miglioramento dell'AUA-SI osservato durante i primi 2 anni di trattamento in doppio cieco si è mantenuto durante gli ulteriori 2 anni di estensione degli studi in aperto.

Qmax (flusso urinario massimo):
Il valore basale medio di Qmax negli studi era circa di 10 ml/sec (Qmax normale ≥15 ml/sec).
Dopo uno e due anni di trattamento il flusso nel gruppo trattato con il placebo era migliorato rispettivamente di 0,8 e 0,9 ml/sec, e nel gruppo trattato con dutasteride rispettivamente di 1,7 e 2,0 ml/sec. La differenza tra i due gruppi era statisticamente significativa dal primo al ventiquattresimo mese. L'aumento della velocità di flusso massimo di urina osservato durante i

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

primi 2 anni di trattamento in doppio cieco si è mantenuto durante gli ulteriori 2 anni di estensione degli studi in aperto.

Ritenzione urinaria acuta ed intervento chirurgico:
Dopo due anni di trattamento, l'incidenza di ritenzione urinaria acuta era del 4,2% nel gruppo trattato con il placebo in confronto al 1,8% del gruppo trattato con dutasteride (57% di riduzione del rischio). Tale differenza è statisticamente significativa ed indica che per evitare un caso di insufficienza urinaria acuta è necessario trattare 42 pazienti (IC 95% pari a 30-73) per due anni.

L'incidenza di interventi chirurgici correlati all'iperplasia prostatica benigna dopo due anni era del 4,1% nel gruppo trattato con il placebo e del 2,2% nel gruppo trattato con dutasteride (48% di riduzione del rischio). Tale differenza è statisticamente significativa ed indica che per evitare un intervento chirurgico è necessario trattare 51 pazienti (IC 95% pari a 33-109) per due anni.

Distribuzione dei peli
L'effetto della dutasteride sulla distribuzione dei peli non è stato formalmente studiato durante il programma di fase III. Tuttavia, gli inibitori della 5-alfa-reduttasi possono ridurre la perdita dei peli e possono indurne la crescita in soggetti con perdita dei capelli di tipo maschile (alopecia androgenetica maschile).

Funzione tiroidea:
La funzione tiroidea è stata valutata durante uno studio di un anno in maschi sani. I livelli di tiroxina libera sono rimasti stabili durante il trattamento con dutasteride, mentre i livelli di TSH risultavano leggermente aumentati (fino a 0,4 MCIU/ml) rispetto al placebo alla fine del trattamento di un anno. Tuttavia, poichè i livelli di TSH erano variabili, l'intervallo delle mediane di TSH (1,4-1,9 MCIU/ml) è rimasto entro i limiti normali (0,5- 5/6 MCIU/ml), i livelli di tiroxina libera sono rimasti stabili entro l'intervallo normale e simili sia con placebo sia con dutasteride, le variazioni di TSH non sono state considerate clinicamente significative. In tutti gli studi clinici non è risultato che la dutasteride influisca negativamente sulla funzione tiroidea.

Neoplasia alla mammella:
Nei 2 anni di studi clinici, che hanno fornito dati di esposizione alla dutasteride pari a 3374 anni-paziente, e all'epoca della registrazione nel programma clinico di estensione di 2 anni in aperto, si sono verificati 2 casi di cancro alla mammella riportati in pazienti trattati con la dutasteride e 1 caso in un paziente che riceveva il placebo.
Negli studi clinici a 4 anni CombAT e REDUCE che hanno fornito dati di esposizione alla dutasteride pari a 17489 anni-paziente e dati di esposizione alla combinazione dutasteride e tamsulosina pari a 5027 anni-paziente, non è stato riportato alcun ulteriore caso in nessun gruppo di trattamento.

Attualmente non è chiaro se vi sia una relazione causale tra l'insorgenza del cancro della mammella maschile e l'impiego a lungo termine di dutasteride.

Effetti sulla fertilità maschile:
Gli effetti di dutasteride 0.5 mg/die sulle caratteristiche del liquido seminale sono stati valutati in volontari sani di età compresa tra i 18 e 52 anni (n = 27 dutasteride, n= 23 placebo) nel corso di 52 settimane di trattamento e di 24 settimane di follow-up post trattamento. Alla 52ª settimana le percentuali medie di riduzione rispetto al valore basale nella conta spermatica totale, nel volume del liquido seminale e nella motilità spermatica sono state rispettivamente del 23%, 26% e 18% nel gruppo trattato con dutasteride, quando corrette per le modifiche dal valore basale nel gruppo trattato con placebo. La concentrazione e la morfologia degli spermatozoi sono rimaste inalterate.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Dopo 24 settimane di follow-up, la variazione percentuale media nella conta spermatica totale nel gruppo trattato con dutasteride è rimasta più bassa del 23% rispetto al valore basale.
Mentre i valori medi per tutti i parametri, a tutti gli intervalli di controllo, sono rimasti entro i range di normalità e non hanno soddisfatto i criteri predefiniti per una variazione clinicamente significativa (30%), due soggetti nel gruppo trattato con dutasteride hanno avuto una diminuzione della conta spermatica maggiore del 90% rispetto al valore basale alla 52ª settimana, con un parziale recupero alla 24ª settimana del follow-up. La possibilità di una riduzione della fertilità maschile non può essere esclusa.

DUTASTERIDE IN COMBINAZIONE CON L'ALFA BLOCCANTE TAMSULOSINA

Dutasteride 0,5 mg/die (n=1623), tamsulosina 0,4 mg/die (n=1611) o la combinazione di dutasteride 0,5 mg più tamsulosina 0,4 mg (n=1610) sono state valutate in uno studio multicentrico, multinazionale, randomizzato, in doppio cieco a gruppi paralleli (studio CombAT), in soggetti maschi con sintomi di IPB di grado da moderato a grave che avevano una prostata di volume ≥ 30 ml e valori di PSA compresi in un intervallo di 1,5-10 ng/ml. Circa il 53% dei pazienti era stato trattato precedentemente con un inibitore della 5 alfa reduttasi o con un alfa bloccante. L'endpoint primario di efficacia durante i primi 2 anni di trattamento è stato il cambiamento nell'International Prostate Symptom Score (IPSS), uno strumento di 8 domande basato sul questionario AUA-SI con una domanda aggiuntiva sulla qualità della vita. Gli endpoint secondari di efficacia a 2 anni di trattamento includevano la velocità massima di flusso urinario (Qmax) e il volume prostatico.
La combinazione raggiungeva una significatività per l'IPSS dal 3° mese rispetto a dutasteride e dal 9° mese rispetto a tamsulosina. Per il Qmax la combinazione raggiungeva una significatività dal 6° mese sia rispetto a dutasteride sia rispetto a tamsulosina.

L'endpoint primario di efficacia a 4 anni di trattamento è stato il tempo di comparsa del primo evento di RUA (o di intervento chirurgico correlato all'IPB.
Dopo 4 anni di trattamento la terapia di combinazione ha ridotto in maniera statisticamente significativa il rischio di RUA o di intervento chirurgico correlato all'IPB (riduzione del rischio del 65,8% p<0,001 [IC 95% da 54,7% a 74,1%]) rispetto alla monoterapia con tamsulosina.
L'incidenza di RUAo di intervento chirurgico correlato all'IPB entro il 4° anno è stata del 4,2% per la terapia di combinazione e dell'11,9% per la tamsulosina (p<0.001). Rispetto alla monoterapia con dutasteride, la terapia di combinazione ha ridotto il rischio di RUA o di intervento chirurgico correlato all'IPB del 19,6% (p=0,18 [IC 95% da -10,9% a 41,7%]). L'incidenza di RUA o di intervento chirurgico correlato all'IPB entro il 4°anno è stata del 4,2% per la terapia di combinazione e del 5,2% per dutasteride.

Gli endpoint secondari di efficacia dopo 4 anni di trattamento includevano il tempo di progressione clinica (definita come un insieme di: deterioramento IPSS ≥ 4 punti, eventi di RUA correlati all'IPB, incontinenza, infezioni del tratto urinario e insufficienza renale), il cambiamento dell'International Prostate Symptom Score (IPSS), la velocità massima di flusso urinario (Qmax) e il volume prostatico. I risultati dopo 4 anni di trattamento sono presentati di seguito:

Parametro	Tempo di valutazione	Combinazione	Dutasteride	Tamsulosina
RUA o intervento chirurgico	Incidenza a 48 mesi	4,2	5,2	11,9ª

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

correlato all'IPB (%)				
Progressione clinica* (%) (%)	48 mesi	12,6	17,8[b]	21,5[a]
IPSS (unità)	[Basale] 48 mesi (cambiamento dal basale)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3[b]	[16,4] -3,8[a]
Qmax (ml/sec)	[Basale] 48 mesi (cambiamento dal basale)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7[a]
Volume prostatico (ml)	[Basale] 48 mesi (% di cambiamento dal basale)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6[a]
Volume della zona di transizione della prostata (ml)#	Basale] 48 mesi (% di cambiamento dal basale)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2[a]
Indice impatto IPB (BII) (unità)	[Basale] 48 mesi (cambiamento dal basale)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8[b]	[5,3] -1,2[a]
IPPS Domanda 8 (Stato di salute correlato a IPB) (unità)	[Basale] 48 mesi (cambiamento dal basale)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3[b]	[3,6] -1,1[a]

I valori basali sono valori medi e le variazioni rispetto al basale sono cambiamenti medi aggiustati.

* La progressione clinica è stata definita come un insieme di: deterioramento IPSS ≥ 4 punti, eventi di RUA correlati all'IPB, incontinenza, infezioni del tratto urinario e insufficienza renale.

\# Misurato in centri selezionati (13% dei pazienti randomizzati)

a Significatività ottenuta con la combinazione (p<0,001) vs. tamsulosina al 48° mese

b Significatività ottenuta con la combinazione (p<0,001) vs. dutasteride al 48° mese

INSUFFICIENZA CARDIACA

In uno studio di 4 anni per l'IPB di dutasteride in combinazione con tamsulosina in 4844 uomini (lo studio CombAT), l'incidenza di insufficienza cardiaca, intesa come termine composito, nel gruppo trattato con la combinazione (14/1610; 0,9%) è stata superiore rispetto a quella riscontrata in entrambi i gruppi in monoterapia: dutasteride, (4/1623; 0,2%) e tamsulosina, (10/1611; 0,6%).

In uno studio separato di 4 anni in 8231 uomini di età compresa tra 50 e 75 anni, con precedente biopsia negativa per il cancro alla prostata e PSA basale, tra 2,5 ng/ml e 10,0 ng/ml in caso di uomini tra i 50 e i 60 anni, o 3 ng/ml e 10,0 ng/ml in caso di uomini di età superiore a 60 anni (lo studio REDUCE), si è verificata una maggiore incidenza di insufficienza cardiaca, intesa come termine composito, nei soggetti che assumevano dutasteride 0,5 mg una volta al giorno (30/4105; 0,7 %) rispetto ai soggetti che assumevano placebo (16/4126; 0,4%). Un'analisi a posteriori di questo studio ha mostrato una maggiore incidenza dell'insufficienza cardiaca, intesa come termine composito, nei soggetti che assumevano dutasteride e un alfa bloccante in concomitanza

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

(12/1152; 1,0%), rispetto a soggetti che assumevano dutasteride e nessun alfa bloccante (18/2953; 0,6%), placebo e un alfa bloccante (1/1399; < 0,1%), o placebo e nessun alfa bloccante (15/2727; 0,6%) (vedere paragrafo 4.4).

CANCRO ALLA PROSTATA E TUMORI DI GRADO ELEVATO
In uno studio di confronto di 4 anni tra placebo e dutasteride in 8231 uomini di età compresa tra 50 e 75 anni, con precedente biopsia negativa per il cancro alla prostata e PSA basale, tra 2,5 ng/ml e 10,0 ng/ml in caso di uomini tra i 50 e i 60 anni, o 3 ng/ml e 10,0 ng/ml in caso di uomini di età superiore a 60 anni (lo studio REDUCE), 6706 soggetti avevano dati di agobiopsia della prostata (principalmente richiesta dal protocollo) disponibili per l'analisi per determinare il punteggio Gleason. Nello studio vi erano 1517 soggetti con diagnosi di cancro alla prostata. La maggior parte dei tumori alla prostata rilevabili con biopsia in entrambi i gruppi di trattamento sono stati classificati come tumori di basso grado (Gleason 5-6; 70%).
Una maggiore incidenza di tumori alla prostata di punteggio Gleason 8-10 si è verificata nel gruppo trattato con dutasteride (n = 29; 0,9 %) rispetto al gruppo trattato con placebo (n = 19; 0,6%) (p = 0,15). Nel 1° e 2° anno, il numero di soggetti con cancro di punteggio Gleason 8-10 è stato simile nel gruppo trattato con dutasteride (n = 17; 0,5 %) e nel gruppo trattato con placebo (n = 18; 0,5%). Nel 3° e 4° anno sono stati diagnosticati più tumori di punteggio Gleason 8-10 nel gruppo trattato con dutasteride (n = 12; 0,5 %) rispetto al gruppo trattato con placebo (n = 1; <0,1%) (p = 0,0035). Non vi sono dati disponibili sugli effetti di dutasteride oltre i 4 anni negli uomini a rischio di cancro alla prostata. La percentuale di soggetti con diagnosi di cancro di punteggio Gleason 8-10 è stata costante nei periodi di tempo dello studio (1-2 anni e 3-4 anni) nel gruppo trattato con dutasteride (0,5% in ogni periodo di tempo), mentre nel gruppo trattato con placebo, la percentuale di soggetti con diagnosi di cancro di punteggio Gleason 8-10 è stata inferiore nel 3° e 4° anno rispetto al 1° e 2° anno (< 0,1% verso 0,5%, rispettivamente) (vedere paragrafo 4.4). Non vi era alcuna differenza nell'incidenza di tumori di punteggio Gleason 7-10 (p = 0,81).

Nello studio di 4 anni per l'IPB (CombAT) in cui non vi era alcuna biopsia prevista dal protocollo e tutte le diagnosi di cancro alla prostata erano basate su biopsie per sospetto di tumore ("per causa"), le percentuali di cancro di punteggio Gleason 8-10 sono state (n = 8; 0,5%) per dutasteride, (n = 11; 0,7 %) per tamsulosina e (n = 5; 0,3%) per la terapia di combinazione.

La relazione tra dutasteride e il cancro alla prostata di grado elevato non è chiara.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
In seguito a somministrazione orale di una singola dose di 0,5 mg di dutasteride, il tempo per raggiungere il picco della concentrazione sierica di dutasteride è di 1-3 ore. La biodisponibilità assoluta è approssimativamente del 60%. La biodisponibilità della dutasteride non è influenzata dal cibo.

Distribuzione
Dutasteride ha un ampio volume di distribuzione (300-500 L) ed è altamente legata alle proteine plasmatiche (>99,5%). In seguito a somministrazione giornaliera, la concentrazione di dutasteride nel siero raggiunge il 65% della concentrazione allo stato stazionario dopo un mese

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

ed approssimativamente il 90% dopo tre mesi.
Concentrazioni di circa 40 ng/ml nel siero allo stato stazionario (Css) sono raggiunte dopo sei mesi di un trattamento con 0,5 mg una volta al giorno. La quantità di dutasteride che passa dal siero al liquido seminale è in media del 11,5%.

Eliminazione
Dutasteride viene estensivamente metabolizzata *in vivo*. *In vitro*, dutasteride viene metabolizzata dal citocromo P450 3A4 e 3A5 in tre metaboliti monoidrossilati e un metabolita diidrossilato.

A seguito di somministrazione orale di 0,5 mg/die di dutasteride, fino a raggiungere lo stato stazionario, dall'1,0% al 15,4% (media del 5,4%) della dose somministrata è escreta come dutasteride immodificata nelle feci. Il resto è escreto nelle feci sotto forma di 4 metaboliti principali comprendenti ciascuno il 39%, 21%, 7% e 7% di composti correlati al farmaco e 6 metaboliti minori (meno del 5% ciascuno). Solo tracce di dutasteride immodificata (meno dello 0,1% della dose) vengono rivelate nelle urine umane.

L'eliminazione di dutasteride dipende dalla dose ed il processo sembra essere descritto da due vie di eliminazione in parallelo, una saturabile a concentrazioni clinicamente rilevanti ed una non saturabile. A basse concentrazioni nel siero (meno di 3 ng/ml), dutasteride viene velocemente allontanata tramite entrambi i processi di eliminazione sia quello concentrazione dipendente sia quello concentrazione indipendente. Singole dosi di 5 mg o meno hanno evidenziato una rapida clearance ed una breve emivita da 3 a 9 giorni.

A concentrazioni terapeutiche, in seguito a dosi ripetute di 0,5 mg/die, prevale la via di eliminazione lineare più lenta e l'emivita è di circa 3-5 settimane.

Anziani
La farmacocinetica di dutasteride è stata valutata in 36 soggetti maschi sani di età compresa tra i 24 e gli 87 anni, somministrando una singola dose di 5 mg di dutasteride. Non e' stata osservata alcuna significativa influenza dell'età sull'esposizione alla dutasteride, tuttavia l'emivita è risultata più breve negli uomini sotto i 50 anni di età. L'emivita non è risultata statisticamente differente confrontando il gruppo di età 50-69 anni con il gruppo di età superiore ai 70 anni.

Danno renale
L'effetto del danno renale sulla farmacocinetica della dutasteride non è stato studiato. Tuttavia, meno dello 0,1% di una dose di 0,5 mg allo stato stazionario di dutasteride si ritrova nelle urine umane, pertanto non è previsto nessun incremento clinicamente significativo della concentrazione plasmatica di dutasteride in pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica
L'effetto dellacompromissione epatica sulla farmacocinetica della dutasteride non è stato studiato (vedere paragrafo 4.3). Dal momento che la dutasteride è eliminata principalmente per via metabolica, si prevede che i livelli plasmatici di dutasteride siano elevati in questi pazienti e che l'emivita della dutasteride venga prolungata (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza
I dati attuali derivanti da studi di tossicità, genotossicità e cancerogenesi non hanno evidenziato nessun particolare rischio per l'uomo.

Studi di tossicità riproduttiva in ratti di sesso maschile hanno mostrato un calo nel peso della prostata e delle vescicole seminali, una minor secrezione dalle ghiandole genitali accessorie ed

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

una riduzione degli indici di fertilità (a causa degli effetti farmacologici della dutasteride). Il rilievo clinico di questi risultati non è noto.

Come con altri inibitori della 5-alfa reduttasi, è stata osservata femminilizzazione in feti di sesso maschile di ratti o conigli quando dutasteride era stata somministrata durante la gestazione. Dutasteride è stata ritrovata nel sangue di ratti di sesso femminile dopo accoppiamento con maschi trattati con dutasteride. Quando dutasteride è stata somministrata a primati durante la gestazione, non e' stata osservata femminilizzazione di feti maschi a livelli ematici per lo meno superiori a quelli attesi dopo passaggio tramite lo sperma nell'uomo. E' improbabile che un feto di sesso maschile possa subire effetti negativi in seguito a trasferimento di dutasteride tramite il liquido seminale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:
Butilidrossitoluene (E321)
Monogliceridi dell'acido caprilico/caprico (tipo I)

Capsula:
gelatina
glicerolo
titanio diossido (E171),
ferro ossido giallo (E172),

Altri eccipienti:
trigliceridi (a catena media)
lecitina (può contenere olio di soia) (E322)
acqua purificata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister opachi, bianchi in PVC/PVDC – Alluminio contenenti 30 e 60 capsules.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La dutasteride viene assorbita attraverso la pelle, pertanto si deve evitare il contatto con capsule non integre. In caso di contatto con capsule non integre, l'area interessata deve essere immediatamente lavata con acqua e sapone (vedere paragrafo 4.4).

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
DOC Generici srl
Via Turati 40,
20121 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
AIC n. 043231012 - "0,5 mg Capsule Molli" 30 Capsule in blister Pvc-Pvdc-Al
AIC n. 043231024 - "0,5 mg Capsule Molli" 60 Capsule in blister Pvc-Pvdc-Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).