

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Avodart 0,5 mg meke kapsule.

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadržava 0,5 mg dutasterida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: lecitin (može sadržavati sojino ulje)  
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka.

Kapsule su neprozirne, žute, duguljaste od meke želatine s oznakom GX CE2.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje umjerenih do teških simptoma benigne hiperplazije prostate (BHP).

Smanjenje rizika od nastupa akutne urinarne retencije (AUR) i kirurškog zahvata u bolesnika s umjerenim do teškim simptomima BHP.

Za više informacija o učincima liječenja i populaciji bolesnika u kliničkim ispitivanjima, vidjeti dio 5.1.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Avodart se primjenjuje kao samostalna terapija ili u kombinaciji s alfa blokatorom tamsulozinom (0,4 mg) (vidjeti dio 4.4, 4.8 i 5.1).

##### *Doziranje u odraslih bolesnika*

Preporučena doza lijeka Avodart je jedna kapsula (0,5 mg) primijenjena oralno jednom na dan.

Iako se poboljšanje može primijetiti u ranom stadiju, može proći i do šest mjeseci prije nego se postigne odgovor na liječenje.

##### *Doziranje u starijih bolesnika*

U starijih osoba nije potrebna prilagodba doze.

##### *Doziranje kod oštećene funkcije bubrega*

Učinak oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku dutasterida nije ispitivan. Ne predviđa se da bi bilo potrebno prilagođavati dozu u bolesnika sa oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 5.2).

#### *Doziranje kod oštećene funkcije jetre*

Učinak oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku dutasterida nije ispitivan, stoga se s oprezom mora primjenjivati u bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.4 i 5.2). U osoba s teško oštećenom funkcijom jetre primjena dutasterida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

#### *Pedijatrijska populacija*

Avodart nije indiciran za primjenu u djece (vidjeti dio 4.3)

#### Način primjene

Kapsula se mora progutati cijela, te se ne smije žvakati ili otvarati jer kontakt sa sadržajem kapsule može dovesti do iritacije orofaringealne sluznice. Kapsula se može uzeti uz hranu ili bez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Avodart je kontraindiciran:

- za primjenu u žena, djece i adolescenata (vidjeti dio 4.6).
- u bolesnika preosjetljivih na ostale inhibitore 5-alfa reduktaze
- u bolesnika s alergijom na soju i kikiriki
- u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Kombinirana terapija se propisuje nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika zbog potencijalno povećanog rizika od nuspojava (uključujući i zatajenje srca), te nakon uzimanja u obzir drugih terapija koje uključuju i primjenu monoterapija (vidjeti dio 4.2).

#### *Karcinom prostate i tumori visokog stupnja maligniteta*

U četverogodišnjem multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom REDUCE ispitivanju ispitivala se djelotvornost dutasterida 0,5 mg dnevno u odnosu na placebo u bolesnika s visokim rizikom od razvoja karcinoma prostate (uključujući muškarce u dobi od 50 do 75 godina kojima su razine PSA bile od 2,5 do 10 ng/ml i u kojih je biopsija prostate bila negativna 6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje). Rezultati tog ispitivanja otkrili su višu incidenciju karcinoma prostate Gleasonovog zbroja 8 – 10 u skupini muškaraca liječenih dutasteridom (n=29; 0,9%) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (n=19; 0,6%). Odnos između dutasterida i karcinoma prostate Gleasonovog zbroja 8-10 nije jasan. Stoga se muškarce koji uzimaju Avodart mora redovito pregledavati radi procjene rizika razvoja karcinoma prostate (vidjeti dio 5.1).

#### *Prostata specifični antigen (PSA)*

Koncentracija PSA (prostata specifični antigen) u serumu važna je komponenta u otkrivanju karcinoma prostate. Avodart uzrokuje smanjenje prosječne koncentracije PSA u serumu za oko 50%, nakon 6 mjeseci liječenja.

U bolesnika koji primaju Avodart mora se ustanoviti nova početna vrijednost PSA nakon 6 mjeseci liječenja lijekom Avodart. Nakon toga, preporučuje se redovito pratiti vrijednosti PSA. Svaki potvrđeni porast PSA od najniže zabilježene vrijednosti, a dok je bolesnik na lijeku Avodart, može ukazati na prisutnost karcinoma prostate ili na nesuradljivost bolesnika na terapiji lijekom Avodart, te se mora pažljivo procijeniti čak i ako su te vrijednosti još uvijek unutar normalnog raspona vrijednosti za muškarce koji ne uzimaju inhibitore 5-alfa reduktaze (vidjeti dio 5.1). Prilikom interpretacije PSA vrijednosti u bolesnika koji uzima Avodart, nove vrijednosti se moraju usporediti s prijašnjim vrijednostima PSA koje su također dobivene dok je bolesnik bio na lijeku Avodart.

Nakon što je utvrđena nova početna vrijednost, liječenje lijekom Avodart ne utječe na upotrebu PSA kao testa koji može pomoći u dijagnosticiranju karcinoma prostate.

Ukupne razine PSA u serumu se vraćaju na početne vrijednosti unutar 6 mjeseci nakon prestanka liječenja. Omjer slobodnog i ukupnog PSA ostaje konstantan čak i pod utjecajem lijeka Avodart. Ako liječnik izabere postotak slobodnog PSA kao pomoćni parametar u otkrivanju karcinoma prostate u bolesnika koji se liječe lijekom Avodart, prilagođavanje njegovih vrijednosti se ne čini potrebnim.

Prije započinjanja liječenja lijekom Avodart, te periodički nakon toga, potrebno je u bolesnika učiniti digitorektalni pregled kao i ostale pretrage za otkrivanje karcinoma prostate.

#### *Kardiovaskularne nuspojave*

U dva klinička ispitivanja u trajanju od 4 godine, incidencija srčanog zatajenja (združeni naziv za prijavljene događaje, prvenstveno zatajenje srca i kongestivno zatajenje srca) bila je granično viša u ispitanika koji su uzimali kombinaciju lijeka Avodart i alfa blokatora, prvenstveno tamsulozina, u odnosu na ispitanike koji nisu uzimali takvu kombinaciju lijekova. Međutim, incidencija srčanog zatajenja u navedenim ispitivanjima je bila niža u svim aktivno tretiranim skupinama u usporedbi s placebom, a drugi dostupni podaci za dutasterid i alfa blokatore ne podupiru zaključak o povećanom riziku od kardiovaskularnih bolesti (vidjeti dio 5.1.).

#### *Neoplazija dojke*

Rijetko su zabilježene prijave karcinoma dojke u muškaraca koji su uzimali dutasterid u kliničkim ispitivanjima, kao i nakon stavljanja lijeka u promet. Međutim, epidemiološka ispitivanja nisu pokazala povećanje rizika za razvoj karcinoma dojke u muškaraca prilikom primjene inhibitora 5-alfa reduktaze (vidjeti dio 5.1.). Liječnici moraju uputiti svoje bolesnike da smjesta prijave svaku promjenu u tkivu dojke, poput kvržica ili iscjetka iz bradavice.

#### *Oštećenja kapsule*

Dutasterid se apsorbira kroz kožu, stoga žene, djeca i adolescenti moraju izbjegavati kontakt s oštećenim kapsulama (vidjeti dio 4.6.). Ako je došlo do kontakta s oštećenom kapsulom, područje kontakta se mora odmah isprati sapunom i vodom.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Dutasterid nije ispitivan u bolesnika s bolesti jetre. Dutasterid se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2, 4.3 i 5.2).

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Za informacije o smanjenju koncentracije PSA u serumu tijekom liječenja dutasteridom i smjernicama o otkrivanju karcinoma prostate vidjeti dio 4.4.

### *Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku dutasterida*

#### *Istodobna uporaba s inhibitorima CYP3A4 i/ili inhibitorima P-glikoproteina:*

Dutasterid se većim dijelom eliminira putem metabolizma. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da se taj metabolizam katalizira pomoću CYP3A4 i CYP3A5. Nisu provedena formalna ispitivanja interakcije s potentnim inhibitorima CYP3A4.

Međutim, u farmakokinetičkim ispitivanjima populacije, koncentracije dutasterida u serumu bile su prosječno 1,6 odnosno 1,8 puta veće u malog broja bolesnika koji su istodobno liječeni verapamilom, odnosno diltiazemom (umjereni inhibitori CYP3A4 i inhibitori P-glikoproteina), nego u ostalih bolesnika.

Dugotrajna primjena kombinacije dutasterida s lijekovima koji su potentni inhibitori CYP3A4 enzima (npr. ritonavir, indinavir, nefazodon, itakonazol, ketokonazol primijenjen oralno) može povisiti koncentraciju dutasterida u serumu. Daljnja inhibicija 5-alfa reduktaze kod povećane izloženosti dutasteridu nije vjerojatna. Međutim, može se razmotriti smanjenje učestalosti doziranja dutasterida ukoliko dođe do nuspojava.

Mora se naglasiti da se u slučaju inhibicije enzima dugo poluvrijeme može još produljiti, te može biti potrebno više od 6 mjeseci istodobne terapije prije nego se postigne novo stanje dinamičke ravnoteže.

Primjena 12 g kolestiramina jedan sat poslije jedne doze od 5 mg dutasterida nije utjecala na farmakokinetiku dutasterida.

### *Učinak dutasterida na farmakokinetiku drugih lijekova*

Dutasterid nema učinka na farmakokinetiku varfarina ili digoksina. Ovo ukazuje da dutasterid niti inhibira niti inducira CYP2C9 ili transportni P-glikoprotein. Ispitivanja interakcije *in vitro* pokazuju da dutasterid ne inhibira enzime CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 niti CYP3A4.

U dvotjednom ispitivanju na malom broju zdravih ispitanika (N=24), dutasterid (0,5 mg dnevno) nije imao učinak na farmakokinetiku tamsulozina ili terazosina. Također nije bilo naznaka farmakodinamičkih interakcija u ovom ispitivanju.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Avodart je kontraindiciran za uporabu u žena.

### Trudnoća

Dutasterid, kao i ostali inhibitori 5-alfa reduktaze, inhibira pretvorbu testosterona u dihidrotestosteron. Ukolikose primjeni u trudnica, može inhibirati razvoj vanjskih genitalnih organa muškog fetusa (vidjeti dio 4.4.). Male količine dutasterida nađene su u sjemenu ispitanika koji su primali Avodart u dozi od 0,5 mg na dan. Nije poznato može li na muški fetus štetno utjecati izloženost majke sjemenu bolesnika koji se liječi dutasteridom (rizik je najveći tijekom prvih 16 tjedana trudnoće).

Kao i kod primjene svih inhibitora 5-alfa reduktaze, kada je bolesnikova partnerica trudna ili bi mogla biti trudna, preporučuje se izbjegavati izlaganje sjemenu partnera uporabom prezervativa.

Za informacije o nekliničkim podacima, vidjeti dio 5.3.

## Dojenje

Nije poznato izlučuje li se dutasterid u majčino mlijeko.

## Plodnost

Dutasterid utječe na karakteristike sjemena (smanjenje broja spermija, volumena sjemena i pokretljivosti spermija) u zdravih muškaraca (vidjeti dio 5.1). Ne može se isključiti mogućnost smanjene plodnosti u muškaraca.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Sudeći prema farmakodinamičkim svojstvima dutasterida ne očekuje se da bi liječenje dutasteridom utjecalo na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### **AVODART KAO MONOTERAPIJA**

Otpriblike 19% od 2167 bolesnika koji su primali dutasterid u dvogodišnjim placebom kontroliranim ispitivanjima faze III razvilo je nuspojave tijekom prve godine liječenja. Većina nuspojava bile su blage do umjerene i vezane uz reproduktivni sustav. Tijekom sljedeće dvije godine nastavka otvorenog ispitivanja nije bilo očitih promjena vezanih uz profil nuspojava.

Sljedeća tablica sadržava nuspojave zabilježene u kontroliranim kliničkim ispitivanjima, te iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet. Navedeni štetni događaji iz kliničkih ispitivanja su povezani s lijekom prema mišljenju ispitivača (incidencija  $\geq 1\%$ ) i prijavljeni s višom incidencijom u skupini bolesnika liječenih dutasteridom nego u skupini koja je primala placebo tijekom prve godine liječenja. Nuspojave iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet su prikupljene putem spontanijh prijava, stoga je njihova prava učestalost nepoznata:

*vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).*

Organski sustav	Nuspojava	Incidencija na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja	
		Incidencija tijekom 1. godine liječenja (n=2167)	Incidencija tijekom 2. godine liječenja (n=1744)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	impotencija*	6.0%	1.7%
	promijenjeni (smanjeni) libido*	3.7%	0.6%
	poremećaji ejakulacije* ^	1.8%	0.5%
	poremećaji dojke +	1.3%	1.3%
Poremećaji imunološkog sustava	alergijske reakcije, uključujući osip, svrbež, urtikariju, lokalizirani edem i angioedem	Incidencija procijenjena na temelju podataka nakon stavljanja lijeka u promet	
		nepoznato	

Psihijatrijski poremećaji	depresija	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija (primarno gubitak dlaka na tijelu), hipertrichoza	manje često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	bol i oticanje testisa	nepoznato

\*Ovi štetni događaji na reproduktivnom sustavu su povezani s liječenjem dutasteridom (uključujući monoterapiju i kombinaciju sa tamsulozinom). Te nuspojave mogu potrajati i nakon prestanka liječenja. Uloga dutasterida u tom zadržanom trajanju je nepoznata.

<sup>^</sup>uključuje smanjenje volumena sjemena

<sup>†</sup>uključuje osjetljivost dojki i povećanje dojki

#### AVODART U KOMBINACIJI S ALFA BLOKATOROM TAMSULOZINOM

Podaci dobiveni iz ispitivanja CombAT, koje je trajalo 4 godine i u kojem su uspoređivani dutasterid 0,5 mg (n=1623) i tamsulozin 0,4 mg (n=1611) primijenjeni jednom dnevno u monoterapiji, te u kombiniranoj terapiji (n=1610), su pokazali incidenciju štetnih događaja prema mišljenju ispitivača povezanih s lijekom tijekom prve, druge, treće i četvrte godine liječenja od, slijedom: 22%, 6%, 4% i 2% za kombinaciju dutasterid/tamsulozin, te 15%, 6%, 3% i 2% za monoterapiju dutasteridom i 13%, 5%, 2% i 2% za monoterapiju tamsulozinom. Viša incidencija nuspojava u skupini bolesnika liječenoj kombiniranom terapijom tijekom prve godine liječenja, temelji se na višoj učestalosti poremećaja reproduktivnog sustava, posebice poremećaja ejakulacije.

Sljedeći štetni događaji prema mišljenju ispitivača povezani s lijekom su prijavljene s incidencijom  $\geq 1\%$  tijekom prve godine liječenja u CombAT ispitivanju; incidencije tih nuspojava tijekom 4 godine liječenja navedene su u tablici:

Organski sustav	Nuspojava	Incidencija tijekom perioda liječenja			
		1. godina	2. godina	3. godina	4. godina
	Kombinacija <sup>a</sup> (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	Dutasterid	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Tamsulozin	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Poremećaji živčanog sustava	omaglica				

		1.4%	0.1%	<0.1%	0.2%
		0.7%	0.1%	<0.1%	<0.1%
		1.3%	0.4%	<0.1%	0%
Srčani poremećaji	zatajenje srca (združeni pojam <sup>b</sup> )				
	Kombinacija <sup>a</sup>	0.2%	0.4%	0.2%	0.2%
	Dutasterid	<0.1%	0.1%	<0.1%	0%
	Tamsulozin	0.1%	<0.1%	0.4%	0.2%
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	impotencija <sup>c</sup>				
	Kombinacija <sup>a</sup>	6.3%	1.8%	0.9%	0.4%
	Dutasterid	5.1%	1.6%	0.6%	0.3%
	Tamsulozin	3.3%	1.0%	0.6%	1.1%
	promijenjeni (smanjeni) libido <sup>c</sup>				
	Kombinacija <sup>a</sup>	5.3%	0.8%	0.2%	0%
	Dutasterid	3.8%	1.0%	0.2%	0%
	Tamsulozin	2.5%	0.7%	0.2%	<0.1%
	poremećaji ejakulacije <sup>c^</sup>				
	Kombinacija <sup>a</sup>	9.0%	1.0%	0.5%	<0.1%
	Dutasterid	1.5%	0.5%	0.2%	0.3%
	Tamsulozin	2.7%	0.5%	0.2%	0.3%
poremećaji dojke <sup>d</sup>					
Kombinacija <sup>a</sup>	2.1%	0.8%	0.9%	0.6%	
Dutasterid	1.7%	1.2%	0.5%	0.7%	
Tamsulozin	0.8%	0.4%	0.2%	0%	

<sup>a</sup> Kombinacija = dutasterid 0,5 mg jednom dnevno plus tamsulozin 0,4 mg jednom dnevno

<sup>b</sup> Združeni pojam zatajenje srca obuhvaća: kongestivno zatajenje srca, zatajenje srca, zatajenje lijevog ventrikula, akutno zatajenje srca, kardiogeni šok, akutno zatajenje lijevog ventrikula, zatajenje desnog ventrikula, akutno zatajenje desnog ventrikula, ventrikulsko zatajenje, kardiopulmonarnu insuficijenciju, kongestivnu kardiomiopatiju.

<sup>c</sup> Ovi štetni događaji na reproduktivnom sustavu su povezani s liječenjem dutasteridom (uključujući monoterapiju i kombinaciju s tamsulozinom). Te nuspojave mogu potrajati i nakon prestanka liječenja. Uloga dutasterida u tom zadržanom trajanju je nepoznata.

<sup>d</sup> Uključuje osjetljivost dojki i njihovo povećanje.

<sup>^</sup> Uključuje smanjenje volumena sjemena.

#### OSTALI PODACI

Ispitivanje REDUCE je otkrilo višu incidenciju karcinoma prostate Gleasonovog zbroja 8 – 10 u skupini muškaraca liječenih dutasteridom u odnosu na placebo skupinu (vidjeti dio 4.4 i 5.1). Je li učinak dutasterida na smanjenje volumena prostate ili su čimbenici vezani uz samo ispitivanje utjecali na spomenute rezultate, nije utvrđeno.

U kliničkim ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je: karcinom dojke u muškaraca (vidjeti dio 4.4).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

U ispitivanjima u zdravih ispitanika primijenjene su pojedinačne dnevne doze do 40 mg na dan (doza 80 puta veća od terapijske) tijekom 7 dana i nisu primijećeni značajni problemi vezani uz sigurnost primjene lijeka.

U kliničkim ispitivanjima primijenjene su doze od 5 mg na dan tijekom 6 mjeseci i nisu zabilježene dodatne nuspojave u odnosu na terapijske doze od 0,5 mg.

Ne postoji specifični antidot za Avodart stoga kod sumnje na predoziranje treba primijeniti simptomatsku i suportivnu terapiju.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: inhibitori testosteron-5-alfa reduktaze. ATK oznaka: G04CB02.

Dutasterid smanjuje razinu dihidrotestosterona (DHT) u cirkulaciji inhibirajući i tip I i tip II izoenzima 5 $\alpha$ -reduktaze, koji su odgovorni za pretvaranje testosterona u 5 $\alpha$ -dihidrotestosteron (DHT).

#### **AVODART KAO MONOTERAPIJA**

##### *Učinak na DHT/testosteron:*

Učinak dnevnih doza lijeka Avodart na smanjenje DHT je ovisan o dozi i može se primijetiti unutar 1-2 tjedna (smanjenje od 85% i 90%).

U bolesnika s BHP liječenih dutasteridom 0,5 mg/dan, medijan smanjenja DHT u serumu je bio 94% u prvoj godini, te 93% u drugoj godini, a medijan povećanja testosterona u serumu bio je 19% i u prvoj i u drugoj godini.

##### *Učinak na volumen prostate:*

Značajno smanjenje volumena prostate zabilježeno je već mjesec dana nakon početka liječenja, te se nastavilo tijekom 24 mjeseca ( $p < 0,001$ ). Avodart je doveo do prosječnog smanjenja ukupnog volumena prostate od 23,6% (s 54,9 cm<sup>3</sup> na početku na 42,1 cm<sup>3</sup>) nakon 12 mjeseci liječenja, u usporedbi s prosječnim smanjenjem od 0,5% (s 54,0 cm<sup>3</sup> na 53,7 cm<sup>3</sup>) u skupini koja je primala placebo. Također su već nakon mjesec dana zabilježena značajna ( $p < 0,001$ ) smanjenja volumena prijelazne zone prostate, koja su nastavljena tijekom 24 mjeseca, s prosječnim smanjenjem volumena prijelazne zone prostate od 17,8% (s 26,8 cm<sup>3</sup> na početku na



21,4 cm<sup>3</sup>) u skupini koja je primala Avodart, u usporedbi s prosječnim povećanjem volumena prijelazne zone prostate od 7,9% (s 26,8 cm<sup>3</sup> na 27,5 cm<sup>3</sup>) u skupini koja je primala placebo nakon 12 mjeseci. Smanjenje volumena prostate vidljivo tijekom prve dvije godine liječenja u sklopu dvostruko slijepog ispitivanja, održano je i tijekom dodatne dvije godine liječenja u sklopu nastavka otvorenog kliničkog ispitivanja.

Smanjenje veličine prostate dovodi do poboljšavanja simptoma i umanjuje rizik za AUR i operaciju prostate zbog BHP.

#### Klinička ispitivanja:

Avodart 0,5 mg/dan je uspoređivan s placebom u 4325 muških ispitanika s umjerenim do teškim simptomima BHP, koji su imali prostatu volumena  $\geq 30$  cm<sup>3</sup> i vrijednost PSA unutar 1,5 - 10 ng/ml, u tri dvogodišnja, multicentrična, multinacionalna, placebo kontrolirana, dvostruko-slijepa ispitivanja primarne djelotvornosti. Ispitivanja su produžena do 4 godine, kao nastavak otvorenog ispitivanja, sa svim preostalim pacijentima u ispitivanju na terapiji dutasteridom od 0,5 mg. 37% početno placebo-randomiziranih pacijenata i 40% dutasterid-randomiziranih pacijenata sudjelovalo je u četverogodišnjem ispitivanju. Većina (71%) od 2340 ispitanika uključenih u nastavak otvorenog ispitivanja završilo je dvije dodatne godine tzv. "open-label" liječenja.

Najvažniji parametri kliničke djelotvornosti bili su Indeks simptoma Američkog urološkog društva (AUA-SI od *engl. American Urological Association Symptom Index*), maksimalni protok urina (Qmax), te incidencija akutne urinarne retencije i operacija prostate zbog BHP.

AUA-SI je upitnik sa sedam pitanja o simptomima BHP, s maksimalnim zbrojem od 35 bodova. Na početku je prosječni rezultat bio 17. Nakon 6 mjeseci, te jedne odnosno dvije godine liječenja, skupina koja je primala placebo pokazala je prosječno poboljšanje za 2,5 (6 mjeseci), 2,5 (1. godina) i 2,3 (2. godina) boda, dok je skupina koja je primala Avodart pokazala poboljšanje za 3,2, 3,8 i 4,5 boda. Razlike između skupina su bile statistički značajne. Poboljšanje u AUA-SI vidljivo tijekom prve dvije godine dvostruko-slijepo terapije je održano i tijekom dodatne dvije godine nastavka otvorenog ispitivanja.

#### *Qmax (maksimalni protok urina)*

Prosječna početna vrijednost Qmax u ispitivanjima bila je oko 10 ml/s (normalni Qmax  $\geq 15$  ml/s). Nakon godinu dana protok urina se u skupini koja je primala placebo poboljšao za 0,8 ml/s, a nakon dvije godine za 0,9 ml/s, dok je poboljšanje u Avodart skupini bilo 1,7 (prva godina) i 2,0 ml/s (druga godina). Razlika između skupina je bila statistički značajna od prvog do 24. mjeseca. Povećanje stope maksimalnog protoka urina vidljivo tijekom prve dvije godine dvostruko-slijepo terapije, održano je tijekom i dodatne dvije godine nastavka otvorenog ispitivanja.

#### *Akutna urinarna retencija i kirurška intervencija*

Nakon 2 godine liječenja incidencija AUR bila je 4,2% u skupini koja je primala placebo prema 1,8 u skupini liječenoj lijekom Avodart (smanjenje rizika za 57%). Ova razlika je statistički značajna i ukazuje da treba liječiti 42 bolesnika (95% CI: 30-73) tijekom 2 godine kako bi se izbjegao jedan slučaj AUR.

Incidencija operacija prostate zbog BHP nakon 2 godine liječenja bila je 4,1% u skupini koja je primala placebo te 2,2% u skupini liječenoj lijekom Avodart (smanjenje rizika za 48%). Ova razlika je statistički značajna i znači da treba liječiti 51 bolesnika (95% CI: 33-109) tijekom 2 godine kako bi se izbjegla jedna kirurška intervencija.

### *Dlakavost*

Učinak dutasterida na dlakavost nije formalno ispitivan tijekom ispitivanja faze III, međutim, inhibitori 5-alfa reduktaze mogu smanjiti gubitak kose i mogu inducirati rast kose u osoba s muškom androgenom alopecijom.

### *Funkcija štitnjače*

Funkcija štitnjače je proučavana u jednogodišnjem ispitivanju u zdravih muškaraca. Razine slobodnog tiroksina ostale su stabilne tijekom liječenja dutasteridom, ali su razine TSH bile blago povišene (za 0,4 MCIU/ml) u odnosu na placebo na kraju jednogodišnje terapije. Međutim, budući da su razine TSH bile varijabilne, da je medijan raspona TSH (1,4 - 1,9 MCIU/ml) ostao unutar normalnih granica (0,5 - 5/6 MCIU/ml), da su razine slobodnog tiroksina bile stabilne unutar normalnog raspona i slične za placebo i dutasterid, promjene u TSH ne smatraju se klinički značajnima. Niti jedno kliničko ispitivanje nije pokazalo da dutasterid štetno utječe na funkciju štitnjače.

### *Neoplazija dojke*

U dvogodišnjem kliničkom ispitivanju, u kojem je izloženost dutasteridu iznosila 3374 bolesnik-godina i koje je u vrijeme registracije produženo za dvije godine otvorenim ispitivanjem, zabilježena su 2 slučaja karcinoma dojke u muškaraca u skupini bolesnika koji su primali dutasterid i 1 slučaj u skupini koja je primala placebo. U dva četverogodišnja ispitivanja, CombAT i REDUCE, tijekom kojih je izloženost dutasteridu iznosila 17489 bolesnik-godina i izloženost kombinaciji dutasterida i tamsulozina 5027 bolesnik-godina, nije bilo prijavljenih slučajeva karcinoma dojke niti u jednoj od ispitivanih skupina.

Dva epidemiološka ispitivanja usporednih grupa, od kojih se jedno provodilo u SAD-u (n=339 slučajeva raka dojke i n= 6780 u kontrolnoj skupini), a drugo se temelju baze podataka iz Ujedinjenog Kraljevstva (n=398 slučajeva karcinoma dojke i n=3930 u kontrolnoj skupini) nisu pokazala porast rizika za razvoj karcinoma dojke u muškaraca koji su uzimali inhibitore 5-alfa reduktaze (vidjeti dio 4.4.). Rezultati prvog ispitivanja nisu pronašli pozitivnu povezanost karcinoma dojke u muškaraca (relativni rizik za  $\geq 1$  godine primjene prije dijagnoze karcinoma dojke u usporedbi s  $< 1$  godine primjene: 0,70: 95% CI 0,34, 1,45). U drugom ispitivanju, procijenjeni omjer izgleda za karcinom dojke povezan s primjenom inhibitora 5-alfa reduktaze u usporedbi s ne-primjenom bio je 1,08: 95% CI 0,62, 1,87).

Povezanost između pojave karcinoma dojke u muškaraca i dugotrajne upotrebe dutasterida nije utvrđena.

### *Učinak na plodnost u muškaraca:*

Učinak dutasterida u dozi od 0,5 mg/dan na karakteristike sjemena ispitivan je u zdravih ispitanika u dobi od 18-52 godine (n=27 dutasterid, n=23 placebo) tijekom 52 tjedna liječenja i 24 tjedna praćenja nakon liječenja. Nakon 52 tjedna prosječni postoci smanjenja ukupnog broja spermija, volumena sjemena i pokretljivosti spermija u odnosu na početne vrijednosti iznosili su 23%, 26% odnosno 18%, u skupini liječenoj dutasteridom nakon prilagodbe prema promjenama od početnih vrijednosti u skupini koja je primala placebo.

Koncentracija i morfologija spermija nisu se mijenjale. Nakon 24 tjedna praćenja prosječni postotak promjene ukupnog broja spermija u skupini liječenoj dutasteridom ostao je 23% niži nego na početku. Iako su prosječne vrijednosti za sve parametre u svim vremenskim točkama ostale unutar granica normale i nisu ispunile unaprijed postavljene kriterije za klinički značajnu promjenu (30%), u dva ispitanika u skupini koja je primala dutasterid zabilježeno je smanjenje broja spermija za više od 90% od početnih vrijednosti nakon 52 tjedna, uz djelomični oporavak tijekom 24 tjedna praćenja. Ne može se isključiti mogućnost smanjene plodnosti u muškaraca.

## AVODART U KOMBINACIJI S ALFA BLOKATOROM TAMSULOZINOM

Liječenje lijekom Avodart 0,5 mg/dan (n = 1623), tamsulozinom 0,4 mg/dan (n = 1611) ili kombinacijom lijeka Avodart 0,5 mg i tamsulozina 0,4 mg (n = 1610) je ispitivano u muških ispitanika s umjerenim do teškim simptomima benigne hiperplazije prostate (BHP), čija je prostata bila  $\geq 30$  ml, a PSA vrijednost unutar raspona od 1,5 - 10 ng/ml, tijekom multicentričnog, multinacionalnog, randomiziranog, dvostruko-slijepog ispitivanja u paralelnim skupinama (CombAT studija). Oko 53% ispitanika je prethodno liječeno inhibitorima 5-alfa reduktaze ili alfa blokatorima. Primarni ishod djelotvornosti tijekom prve 2 godine liječenja bio je promjena u Internacionalnom zbroju simptoma prostate (IPSS od *engl. International Prostate Symptom Score*), upitniku od 8 pitanja baziranih na AUA-SI s dodatnim pitanjem o kvaliteti života. Sekundarni ishod djelotvornosti nakon 2 godine je uključivao postignuti maksimalni protok urina ( $Q_{max}$ ) i volumen prostate. Kombinirana terapija je postigla značajnost promjene IPSS-a od trećeg mjeseca liječenja u odnosu na Avodart, odnosno od devetog mjeseca liječenja u odnosu na tamsulozin. Vezano uz  $Q_{max}$ , kombinirana je terapija postigla značajnost u odnosu i na Avodart i na tamsulozin nakon 6 mjeseci liječenja.

Primarni ishod djelotvornosti nakon 4 godine liječenja je bilo vrijeme do prvog događaja – akutne retencije urina ili kirurškog zahvata uslijed BHP. Nakon 4 godine liječenja, kombinirana je terapija u odnosu na monoterapiju tamsulozinom statistički značajno smanjila rizik nastanka AUR ili potrebe kirurškog zahvata uslijed BHP (65,8% smanjenje rizika uz  $p < 0,001$  [95% CI 54,7% do 74,1%]). Incidencija AUR ili kirurškog zahvata uslijed BHP do 4. godine je iznosila 4,2% za kombiniranu terapiju i 11,9% za tamsulozin ( $p < 0,001$ ). U usporedbi s monoterapijom lijekom Avodart, kombinirano je liječenje smanjilo rizik nastanka AUR ili potrebe kirurškog zahvata uslijed BHP za 19,6% ( $p = 0,18$  [95% CI -10,9% do 41,7%]). Incidencija AUR ili kirurškog zahvata uslijed BHP do 4. godine je iznosila 4,2% za kombiniranu terapiju i 5,2% za Avodart.

Sekundarni ishodi djelotvornosti nakon 4 godine liječenja su uključivali vrijeme do kliničke progresije (definirane kao: pogoršanje IPSS-a za  $\geq 4$  boda, pojava događaja vezanih uz BHP - AUR, inkontinencije, infekcije urinarnog trakta i bubrežne insuficijencije), promjenu u IPSS-u, maksimalnom protoku urina ( $Q_{max}$ ) i volumenu prostate. Rezultati nakon 4 godine liječenja su prikazani u sljedećoj tablici:

Parametar	Vremenska točka	Kombinacija	Avodart	Tamsulozin
AUR ili kirurški zahvat uslijed BHP (%)	incidencija u 48. mjesecu	4.2	5.2	11.9a
Klinička progresija* (%)	48. mjesec	12.6	17.8b	21.5a
IPSS (jedinice)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[16.6] -6.3	[16.4] -5.3b	[16.4] -3.8a
Qmax (ml/s)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[10.9] 2.4	[10.6] 2.0	[10.7] 0.7a
Volumen prostate (ml)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[54.7] -27.3	[54.6] -28.0	[55.8] +4.6a
Volumen prijelazne zone prostate (ml)#	[Početna vrijednost] 48. mjesec (% promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[27.7] -17.9	[30.3] -26.5	[30.5] 18.2a
BPH Impact Index (BII) (jedinice)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[5.3] -2.2	[5.3] -1.8b	[5.3] -1.2a
IPSS pitanje br. 8 (zdravstveni status vezan uz BHP) (jedinice)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[3.6] -1.5	[3.6] -1.3b	[3.6] -1.1a

Početne vrijednosti su prosječne vrijednosti, a promjene u odnosu na početnu vrijednost su prilagođene prosječne vrijednosti.

\* klinička progresija je definirana: pogoršanjem IPSS-a za  $\geq 4$  boda, pojavom događaja vezanih uz BHP - AUR, inkontinencija, infekcija urinarnog trakta i bubrežna insuficijencija

# mjereno na odabranim ispitivačkim mjestima (13% randomiziranih ispitanika)

a. Kombinacija je postigla značajnost ( $p < 0,001$ ) vs. tamsulozin u 48. mjesecu.

b. Kombinacija je postigla značajnost ( $p < 0,001$ ) vs. Avodart u 48. mjesecu.

#### Kardiovaskularne nuspojave

U četverogodišnjem BHP ispitivanju lijeka Avodart u kombinaciji s tamsulozinom na 4844 muškarca (CombAT ispitivanje), incidencija združenog pojma zatajenja srca u skupini koja je primala kombinaciju lijekova (14/1610, 0,9%) bila je viša nego u obje skupine na monoterapiji: lijekom Avodart (4/1623, 0,2%) i tamsulozinom 10/1611, 0,6%).

U odvojenom četverogodišnjem ispitivanju kemoprevencije u koje je bio uključen 8231 muškarac u dobi od 50 do 75 godina, (s prethodno negativnim nalazom biopsije na karcinom prostate i početnim PSA između 2,5 ng/ml i 10,0 ng/ml za muškarce između 50 i 60 godina, ili između 3 ng/ml i 10,0 ng/ml za muškarce starije od 60 godina) (ispitivanje REDUCE), zabilježena je viša incidencija združenog pojma zatajenja srca u ispitanika koji su uzimali Avodart 0,5 mg jednom dnevno (30/4105, 0,7%), u odnosu na ispitanike na placebo (16/4126, 0,4%). Post-hoc analiza je pokazala višu incidenciju združenog pojma zatajenja srca u ispitanika koji su istodobno uzimali Avodart i alfa blokator (12/1152, 1,0%), u odnosu na

ispitanike na lijeku Avodart bez alfa blokatora (18/2953, 0,6%), na placebo i alfa blokatoru (1/1399, <0,1%), ili placebo bez alfa blokatora (15/2727, 0,6%) (vidjeti dio 4.4).

U meta-analizi 12 randomiziranih, kliničkih ispitivanja kontroliranih placebom ili s drugim lijekom (n=18 802), koja je ocjenjivala rizik od razvoja kardiovaskularnih nuspojava zbog uzimanja lijeka Avodart (u usporedbi s kontrolama), nije nađeno konzistentno, značajno povećanje rizika od zatajenja srca (RR 1,05; 95% CI 0,71, 1,57), akutnog infarkta miokarda (RR 1,00; 95% CI 0,77, 1,30) ili moždanog udara (RR 1,20; 95% CI 0,88, 1,64).

#### *Karcinom prostate i tumori visokog stupnja maligniteta*

U četverogodišnjem ispitivanju usporedbe placeba i lijeka Avodart u kojem je bio uključen 8231 muškarac u dobi od 50 do 75 godina (s prethodno negativnim nalazom biopsije na karcinom prostate i početnim PSA između 2,5 nanograma/ml i 10,0 nanograma/ml za muškarce između 50 i 60 godina, ili između 3 nanograma/ml i 10,0 nanograma/ml za muškarce starije od 60 godina) (REDUCE studija), za 6706 ispitanika su dobiveni podaci nakon biopsije prostate iglom (prvenstveno predviđene protokolom), koji su korišteni za analizu i određivanje Gleasonova zbroja. U 1517 ispitanika u ispitivanju je dijagnosticiran karcinom prostate. Većina karcinoma otkrivenih na biopsiji je u obje ispitivane skupine bila niskog stupnja maligniteta (Gleasonov zbroj 5-6, 70%).

Viša incidencija karcinoma prostate Gleasonovog zbroja 8-10 je zabilježena u Avodart skupini (n=29, 0,9%) u odnosu na placebo skupinu (n=19, 0,6%) (p=0,15). U prvoj i drugoj godini ispitivanja broj ispitanika s karcinomom Gleasonovog zbroja 8-10 je bio sličan u Avodart (n=17, 0,5%) i placebo skupini (n=18, 0,5%). U trećoj i četvrtoj godini više je karcinoma Gleason *scora* 8-10 dijagnosticirano u Avodart skupini (n=12, 0,5%) u odnosu na placebo skupinu (n=1, <0,1%) (p=0,0035). Nema dostupnih podataka o učinku lijeka Avodart nakon 4 godine u muškaraca s rizikom za razvoj karcinoma prostate. Postotak ispitanika s dijagnosticiranim karcinomom Gleasonovog zbroja 8-10 je bio konzistentan kroz vremenska razdoblja ispitivanja (Godina 1-2 i Godina 3-4) u Avodart skupini (0,5% u svakom vremenskom razdoblju), dok je u placebo skupini postotak ispitanika s karcinomom Gleasonovog zbroja 8-10 bio niži tijekom Godine 3-4 u odnosu na Godine 1-2 (<0,1% versus 0,5%) (vidjeti dio 4.4). Nije bilo razlike u incidenciji karcinoma prostate Gleasonovog zbroja 7-10 (p=0,81).

U dodatnom dvogodišnjem ispitivanju u razdoblju praćenja REDUCE ispitivanja nije identificiran niti jedan novi slučaj karcinoma prostate Gleasonovog zbroja 8-10.

U četverogodišnjem BHP ispitivanju (CombAT) u kojem nije protokolom bilo predviđene biopsije i gdje su sve dijagnoze karcinoma prostate temeljene na nalazima biopsije na zahtjev, stope karcinoma Gleasonovog zbroja 8-10 su bile (n=8; 0,5%) za Avodart, (n=11; 0,7%) za tamsulozin i (n=5; 0,3%) za kombiniranu terapiju.

Četiri različita epidemiološka ispitivanja populacije (od kojih su se dva temeljila na ukupnoj populaciji od 174 895, jedno na populaciji od 13 892 i jedno na populaciji od 38 058 ispitanika) pokazala su da primjena inhibitora 5-alfa reduktaze nije povezana s pojavom karcinoma prostate visoke malignosti, karcinoma prostate ili s ukupnom smrtnošću.

Odnos između lijeka Avodart i karcinoma prostate visokog stupnja maligniteta nije jasan.

#### *Učinci na spolnu funkciju:*

Učinci kombinacije fiksnih doza dutasterida i tamsulozina na spolnu funkciju ocjenjivali su se u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju provedenom u spolno aktivnih muškaraca s BPH-om (n=243 za kombinaciju dutasterida i tamsulozina, n=246 za placebo).

Nakon 12 mjeseci, opaženo je statistički značajno ( $p < 0,001$ ) veće smanjenje (pogoršanje) rezultata Upitnika o muškom spolnom zdravlju (engl. *Men's Sexual Health Questionnaire*, MSHQ) u skupini koja je primala kombinaciju. Smanjenje je uglavnom bilo povezano s pogoršanjem u domenama ejakulacije i ukupnog zadovoljstva, a ne u domenama erekcije. Ovi učinci nisu utjecali na percepciju ispitanika o kombinaciji, koju su ocjenjivali statistički značajno većim stupnjem zadovoljstva tijekom cijelog ispitivanja u usporedbi s placebom ( $p < 0,05$ ). U ovom su se ispitivanju seksualni štetni učinci javljali tijekom 12 mjeseci liječenja, a približno polovica ih se povukla unutar 6 mjeseci nakon prestanka liječenja.

Poznato je da kombinacija dutasterida i tamsulozina kao i dutasterid u monoterapiji uzrokuju nuspojave na spolnu funkciju (vidjeti dio 4.8).

Kao što je primijećeno u drugim kliničkim ispitivanjima, uključujući ispitivanja CombAT i REDUCE, incidencija štetnih događaja povezanih sa spolnom funkcijom smanjuje se tijekom vremena s nastavkom liječenja.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Vršna koncentracija dutasterida u serumu nakon oralne primjene pojedinačne doze od 0,5 mg postiže se nakon 1 - 3 sata. Apsolutna bioraspoloživost iznosi oko 60%. Unos hrane ne utječe na bioraspoloživost dutasterida.

### Distribucija

Dutasterid ima veliki volumen raspodjele (300 to 500 l) i visoku sposobnost vezivanja za proteine plazme (>99,5%). Nakon dnevnog doziranja, koncentracije dutasterida u serumu postižu 65% koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže nakon mjesec dana liječenja, a otprilike 90% nakon 3 mjeseca.

Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže ( $C_{ss}$ ) u serumu od otprilike 40 ng/ml postižu se nakon 6 mjeseci primjene doze od 0,5 mg na dan. Prosječno 11,5 % dutasterida iz seruma prelazi u sjeme.

### Biotransformacija

Dutasterid se ekstenzivno metabolizira *in vivo*. *In vitro*, dutasterid se metabolizira pomoću citokroma P450 3A4 i 3A5 u tri monohidroksilatna metabolita i jedan dihidroksilatni metabolit.

### Eliminacija

Nakon oralne primjene dutasterida u dozi od 0,5 mg/dan do stanja dinamičke ravnoteže, 1,0% do 15,4% (prosječno 5,4%) primijenjene doze izlučuje se nepromijenjeno u feces. Ostatak se izlučuje u feces u obliku 4 glavna metabolita koji obuhvaćaju 39%, 21%, 7%, i 7% lijeka, te 6 manjih metabolita (manje od 5% svaki). Nepromijenjeni dutasterid se nalazi u ljudskom urinu samo u tragovima (manje od 0,1% doze).

Eliminacija dutasterida je ovisna o dozi i može se opisati pomoću 2 paralelna eliminacijska puta, jednog kod kojeg je moguća saturacija za klinički relevantne koncentracije i drugog kod kojeg nije moguća saturacija.

Kod niskih koncentracija u serumu (manje od 3 ng/ml), dutasterid se izlučuje brzo pomoću oba eliminacijska puta: jednog ovisnog o koncentraciji i drugog neovisnog o koncentraciji. Pojedinačna doza od 5 mg ili manje pokazuje brzi klirens i kratko poluvrijeme eliminacije od 3 do 9 dana.

Pri terapijskim koncentracijama, nakon ponovljene doze od 0,5 mg/dan dominira polaganiji, linearni eliminacijski put, a poluvrijeme eliminacije iznosi otprilike 3 - 5 tjedana.

#### Starije osobe

Farmakokinetika dutasterida je procjenjivana u 36 zdravih muških ispitanika u dobi od 24 do 87 godina nakon primjene pojedinačne doze od 5 mg dutasterida.

Nije bilo značajnog utjecaja dobi na izloženost dutasteridu, međutim poluvrijeme je bilo kraće u muškaraca mlađih od 50 godina. Poluvrijeme nije bilo statistički različito u usporedbi skupine od 50 - 69 godina sa skupinom starijih od 70 godina.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Učinak oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku dutasterida još nije ispitivan. Manje od 0,1% koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže pri dozi od 0,5 mg dutasterida je pronađeno u ljudskom urinu, stoga se ne predviđa klinički značajno povećanje koncentracije dutasterida u plazmi bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2.).

#### Oštećenje funkcije jetre

Učinak oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku dutasterida nije još ispitan (vidjeti dio 4.3). Budući da se dutasterid eliminira uglavnom metabolizmom, očekuje se da će razine dutasterida u plazmi biti povišene u ovih bolesnika, a poluvrijeme dutasterida produženo (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja opće toksičnosti, genotoksičnosti i kancerogenosti.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u mužjaka štakora su pokazala smanjenu težinu prostate i sjemenskih mjehurića, smanjenu sekreciju akcesornih genitalnih žlijezda i redukciju pokazatelja fertiliteta (uzrokovanu farmakološkim učinkom dutasterida). Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

Kao i kod ostalih inhibitora 5-alfa reduktaze primijećena je feminizacija muških fetusa kod štakora i zečeva pri primjeni dutasterida tijekom gestacijskog perioda. Dutasterid je nađen u krvi ženki štakora nakon parenja s mužjacima koji su primali dutasterid. Tijekom gestacijskog perioda u primata nije došlo do feminizacije muškog fetusa izloženog krvi koja je sadržavala doze dutasterida veće od onih koje će se vjerojatno pojaviti u ljudskom sjemenu.

Mala je vjerojatnost štetnog učinka dutasterida iz sjemena na muški fetus.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### *Sadržaj kapsule:*

mono- i digliceridi kaprilatne kiseline  
butilhidroksitoluen (E321)

#### *Ovojnica kapsule:*

želatina  
glicerol

titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172)  
trigliceridi, srednje duljine lanca  
lecitin (može sadržavati sojino ulje)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

4 godine.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blisteri od neprozirne PVC/PVDC/Al folije sadrže 10 mekih želatinskih kapsula. Pakiranje sadrži 30 kapsula.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Dutasterid se apsorbira kroz kožu i zato se mora izbjegavati kontakt s oštećenim kapsulama. Ukoliko je došlo do kontakta s oštećenom kapsulom, područje kontakta je potrebno odmah ispirati sapunom i vodom (vidjeti dio 4.4).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited,  
12 Riverwalk,  
Citywest Business Campus,  
Dublin 24,  
Irska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-357757654

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20.07.2005.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 04.11.2015.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

20.08.2021



Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode na <http://www.halmed.hr>.