

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

AVODART

meke kapsule 0.5 mg

Dutasterid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna meka kapsula sadrži 0.5 mg dutasterida.

Pomoćne supstance sa poznatim djelovanjem:

Svaka kapsula sadrži lecitin (koji može da sadrži sojino ulje). Pomoćne supstance navedene su u poglavlju 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Meke kapsule.

Kapsule su neprozirne, žute, duguljaste kapsule od meke želatine. Na jednoj strani kapsule je crvenom tintom otisnuta oznaka GX CE2.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje umjerenih do teških simptoma benigne hiperplazije prostate (BHP)

Smanjenje rizika akutne urinarne retencije (AUR) i hirurškog zahvata u pacijenata s umjerenim do teškim simptomima BHP.

Za više informacija o efektima liječenja i populaciji pacijenata u kliničkim ispitivanjima, vidjeti poglavlje 5.1.

4.2. Doziranje i način primjene

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

Odrasli (uključujući starije osobe)

Preporučena doza lijeka Avodart je jedna kapsula (0.5 mg) primijenjena oralno jednom na dan. Kapsula se mora progutati cijela i ne smije se žvakati ili otvarati jer kontakt sa sadržajem kapsule može dovesti do iritacije sluznice usne šupljine i ždrijela. Kapsula se može uzeti uz hranu ili bez nje. Iako se poboljšanje može primijetiti u ranom stadijumu, može proći i do šest mjeseci prije nego se postigne odgovor na liječenje. Kod starijih osoba nije potrebno prilagođavati dozu.

Oštećenje bubrežne funkcije

Uticaj oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku dutasterida nije ispitivan. Ne predviđa se da bi bilo potrebno prilagođavati dozu u pacijenata s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti 5.2. Farmakokinetičke karakteristike).

Oštećenje jetrene funkcije

Uticaj oštećene jetrene funkcije na farmakokinetiku dutasterida nije ispitivan, stoga je potreban oprez u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjima jetre (vidjeti 4.4. i 5.2.). U osoba sa teškim oštećenjima jetre upotreba dutasterida je kontraindikovana (vidjeti poglavlje 4.3.).

4.3. Kontraindikacije

Upotreba lijeka Avodart je kontraindicirana kod:

- žena, djece i adolescenata (vidjeti 4.6)
- pacijenata preosjetljivih na dutasterid i ostale inhibitore 5-alfa reduktaze, soju, kikiriki ili bilo koju pomoćnu komponentu lijeka nabrojane u poglavlju 6.1
- pacijenata sa teškim oštećenjem jetre.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Kombinovana terapija se propisuje nakon pažljive procjene odnosa rizika i koristi zbog potencijalno povećanog rizika od neželjenih dejstava (uključujući srčano zatajenje) i nakon uzimanja u obzir drugih terapija koje uključuju monoterapiju (vidjeti poglavlje 4.2).

Rak prostate i tumori visokog stupnja

U studiji REDUCE, 4-gosišnjoj, multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji, su ispitivani učinci dutasterida, primijenjenog u dnevnoj dozi od 0.5 mg, na pacijentima sa visokim rizikom od razvoja raka prostate (uključujući muškarce starosne dobi od 50 do 75 godina, sa razinama PSA u rasponu od 2.5 do 10 ng/ml, te negativnim nalazom biopsije prostate unazad 6 mjeseci prije uključivanja u studiju), u odnosu na placebo. Rezultati ove studije su ukazali na višu incidenciju raka prostate Gleasonovog zbroja 8 - 10 u skupini muškaraca liječenih dutasteridom (n=29; 0.9%) u usporedbi sa placebo skupinom (n=19; 0.6%). Odnos između dutasterida i raka prostate Gleasonovog zbroja 8 - 10 nije jasan. Zbog toga, u muškaraca koji uzimaju Duodart, moraju se redovito provoditi pretrage koje se odnose na rak prostate (vidjeti dio 5.1.).

Prostata-specifični antigen (PSA)

Koncentracija PSA (prostata specifični antigen) u serumu je značajan parametar pri otkrivanju karcinoma prostate. Avodart uzrokuje smanjenje koncentracije PSA u serumu za oko 50% nakon 6 mjeseci.

Pacijentima koji uzimaju dutasterid treba biti određen novi bazni PSA nivo nakon 6 mjeseci liječenja s lijekom Avodart. Stoga se preporučuje redovna kontrola vrijednosti PSA. Svako potvrđeno povećanje vrijednosti PSA od najnižih mjerenih vrijednosti, kod pacijenata koji primjenjuju Avodart, može biti signal za postojanje raka prostate ili da pacijenti neredovno uzimaju dutasterid. Ovakve rezultate (povećanje nivoa PSA) treba pažljivo procijeniti, bez obzira da li su vrijednost PSA unutar dozvoljene granice za muškarca koji ne uzima inhibitore 5 alfa reduktaze (vidjeti poglavlje 5.1). Pri tumačenju vrijednosti PSA kod pacijenata koji su primali Avodart, za poređenje je potrebno uzeti u obzir i prethodne PSA vrijednosti.

Liječenje lijekom Avodart ne utiče na korištenje PSA nivoa kao sredstva za pomoć pri dijagnozi raka prostate nakon što se utvrdi novi bazni PSA nivo.

Ukupna vrijednost PSA u serumu se vraća na početnu vrijednost unutar 6 mjeseci nakon prestanka liječenja. Odnos slobodnog i ukupnog PSA ostaje konstantan i pod uticajem lijeka Avodart. Ukoliko ljekar želi koristiti vrijednosti slobodnog PSA kao pomoćni parametar u otkrivanju karcinoma prostate kod pacijenata koji su na terapiji lijekom Avodart, prilagođavanje vrijednosti nije potrebno.

Prije započinjanja liječenja dutasteridom, te periodički tokom trajanja terapije, potrebno je kod bolesnika napraviti digitorektalni pregled kao i ostale evaluacijske pretrage za karcinom prostate.

Kardiovaskularna neželjena dejstva

U dvije četvorogodišnje kliničke studije, incidenca srčanog zatajenja (udruženi naziv za prijavljene događaje, prvenstveno zatajenje srca i kongestivno zatajenje srca) bila je marginalno veća među ispitanicima koji su uzimali kombinaciju Avodarta i alfa blokatora, prvenstveno tamsulozina, nego kod ispitanika koji nisu koristili kombinaciju. Međutim, incidencija zatajenja srca u ovim studijama je bila niža u skupini aktivno tretiranih ispitanika u usporedbi sa placebo skupinom. Drugi dostupni podaci koji se odnose na dutasterid i alfa blokatore ne navode na zaključke o povećanom kardiovaskularnom riziku (vidjeti dio 5.1.).

Neoplazija dojke

Postoje rijetka izvješća o raku dojke kod muškaraca, zabilježenim kod muškaraca koji su uzimali dutasterid tijekom kliničkih studija i u postmerketinškom periodu. Međutim, epidemiološke studije nisu pokazale povećanje rizika od razvoja raka dojke kod muškaraca, povezano s uzimanjem inhibitora 5-alfa-reduktaze (vidjeti dio 5.1). Ljekar bi trebao uputiti pacijente da smjesta prijave bilo kakve promjene u tkivu dojki, poput kvržica ili pojave iscjетка iz bradavice.

Oštećenje kapsula

Dutasterid se apsorbira preko kože, stoga žene, djeca i adolescenti treba da izbjegavaju kontakt sa oštećenim kapsulama (vidjeti poglavlje 4.6). Ukoliko dođe do kontakta sa oštećenim kapsulama, potrebno je odmah isprati sapunom i vodom predio koji je bio u kontaktu sa sadržajem kapsule.

Oštećenje jetre

Dutasterid nije ispitivan u pacijenata s oboljenjem jetre. Potreban je oprez kod primjene dutasterida u pacijenata s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti poglavlja 4.2, 4.3 i 5.2).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Za informacije o sniženju nivoa PSA u serumu tokom terapije dutasteridom i smjernicama za otkrivanje karcinoma prostate, vidjeti poglavlje 4.4.

Uticaj drugih lijekova na farmakokinetiku dutasterida

Istovremena primjena sa CYP3A4 i/ili P-glikoprotein inhibitorima:

Dutasterid se uglavnom eliminiše putem metabolizma. *In vitro* studije pokazuju da je njegov metabolizam katalizovan sa CYP3A4 i CYP3A5. Nisu sprovedene formalne studije interakcije sa snažnim CYP3A4 inhibitorima. Ipak, u populacionom farmakokinetičkom ispitivanju, koncentracije dutasterida u serumu bile su u prosjeku 1,6 do 1,8 puta veće, respektivno, kod malog broja pacijenata koji su istovremeno liječeni verapamilom ili diltiazemom (srednje snažni inhibitori CYP3A4 i P-glikoprotein inhibitori) u poređenju sa ostalim pacijentima.

Dugotrajna, istovremena primjena dutasterida sa lijekovima koji su snažni inhibitori enzima CYP3A4 (kao što su ritonavir, indinavir, nefazodon, itakonazol, ketokonazol primjenjen oralnim putem) može povećati koncentraciju dutasterida u serumu. Nije vjerovatna dalja inhibicija 5-alfa reduktaze pri povećanoj izloženosti dutasteridu. Međutim, ukoliko se javi neželjena dejstva može se razmotriti mogućnost smanjenja učestalosti doziranja dutasterida. U slučaju enzimske inhibicije, dugo poluvrijeme eliminacije može se dodatno produžiti i može biti potrebno više od 6 mjeseci istovremene terapije do ponovnog postizanja stanja dinamičke ravnoteže.

Primjena 12g holestiramina jedan sat nakon primjene pojedinačne doze dutasterida od 5mg, ne utiče na farmakokinetiku dutasterida.

Uticaj dutasterida na farmakokinetiku drugih lijekova

Dutasterid nema efekta na farmakokinetiku varfarina ili digoksina. Iz navedenog se može zaključiti da dutasterid ne inhibira/indukuje CYP2C9 ili transporter P-glikoprotein. Studije interakcije *in vitro* ukazuju da dutasterid ne inhibira enzime CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP3A4.

U malom ispitivanju na zdravim muškarcima (N=24) u trajanju od dvije nedjelje, nije primjećen efekat dutasterida (0.5mg dnevno) na farmakokinetiku tamsulozina ili terazosina. U navedenom ispitivanju nije bilo indikacija farmakodinamičke interakcije.

4.6. Trudnoća i dojenje

Primjena lijeka Avodart je kontraindikovana kod žena.

Trudnoća

Kao i drugi inhibitori 5-alfa reduktaze, dutasterid inhibira konverziju testosterona u dihidrotestosteron i može, ukoliko ga upotrijebi žena koja nosi fetus muškog pola, spriječiti razvoj spoljašnjih genitalija fetusa (vidjeti poglavlje 4.4). U spermijama pacijenata koji primaju 0.5 mg lijeka Avodart, pronađene su male količine dutasterida. Nije poznato da li će biti neželjenih dejstava na fetus muškog pola ukoliko majka dođe u kontakt sa spermom pacijenta koji je na terapiji dutasteridom (rizik je najveći tokom prvih 16 nedelja trudnoće).

Kao i kod svih inhibitora 5-alfa reduktaze, ukoliko je partnerka pacijenta u drugom stanju ili postoji takva mogućnost, preporučuje se upotreba kondoma radi sprječavanja kontakta partnerke sa spermom pacijenta.

Informacije o predkliničkim podacima vidjeti u poglavlju 5.3.

Dojenje

Nije poznato da li se dutasterid izlučuje u majčino mlijeko.

Plodnost

Primijećeno je da dutasterid utiče na karakteristike sperme (smanjenje broja spermatozoida, zapreminu sperme i pokretljivost spermatozoida) kod zdravih muškaraca (vidjeti poglavlje 5.1). Ne može se isključiti mogućnost smanjene plodnosti u muškaraca.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Sudeći prema farmakodinamskim svojstvima lijeka ne očekuje se da bi liječenje dutasteridom moglo uticati na sposobnost upravljanja strojevima i vozilima.

4.8. Neželjena dejstva

AVODART KAO MONOTERAPIJA

Otpriblike 19% od 2167 pacijenata koji su primali dutasterid u dvogodišnjim placebo kontrolisanim ispitivanjima faze III razvilo je neželjena dejstva tokom prve godine uzimanja. Većina neželjenih dejstava bila su blaga do umjerena i vezana za reproduktivni sistem. Tokom sljedeće dvije godine nastavka otvorenog ispitivanja nije bilo očitih promjena vezanih uz neželjena dejstva.

Sljedeća tablica sadržava neželjena dejstva zabilježena u kontrolisanim kliničkim i post-marketingškim ispitivanjima. Navedena neželjena dejstva iz kliničkih ispitivanja su povezana s lijekom prema mišljenju ispitivača (incidenca $\geq 1\%$) i prijavljena s višom incidencom u grupi pacijenata liječenih dutasteridom nego u onih liječenih placebo tokom prve godine liječenja. Neželjena dejstva prikupljena tokom post-marketingškog praćenja su identifikovana putem spontanih prijava, stoga je njihova 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).

Sistemi organa	Neželjena dejstva	Incidenca na osnovu podataka iz kliničkih ispitivanja	
		Incidenca tokom 1 godine liječenja (n=2167)	Incidenca tokom 2 godine liječenja (n=1744)
Poremećaj reproduktivnog sistema i dojki	Impotencija *	6.0%	1.7%
	Promjenjen (smanjen) libido*	3.7%	0.6%
	Poremećaji ejakulacije* ^	1.8%	0.5%
	Poremećaji dojki ⁺	1.3%	1.3%

Poremećaji imunološkog sistema	Alergijske reakcije uključujući osip, svrbež, urtikariju, lokalizovani edem i angioedem	Incidenca procijenjena iz post-marketinškog razdoblja
		Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	Depresija	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija (primarni gubitak kose), hypertrichosis	Manje često
Poremećaj reproduktivnog sistema i dojki	Oticanje i bol u testisima	Nepoznato

*Ova seksualna neželjena dejstva su povezane sa liječenjem dutasteridom (uključujući monoterapiju i kombinaciju sa tamsulozinom). Ta neželjena dejstva mogu potrajati i nakon prestanka liječenja. Uloga dutasterida u tom produženom trajanju je nepoznata.

^Uključuje smanjenje volumena sjemene tečnosti

*uključuje osjetljivost dojki i povećanje dojki.

AVODART U KOMBINACIJI S ALFA-BLOKATOROM TAMSULOZINOM

Podaci iz četvorogodišnjeg CombAT kliničkog ispitivanja koji uspoređuju dutasterid 0.5 mg (n=1623) i tamsulozin 0,4 mg (n=1611) primijenjeni jednom dnevno u monoterapiji, te u kombinovanoj terapiji (n=1610) pokazali su da je incidenca neželjenih dejstava povezanih s lijekom prema mišljenju ispitivača tokom prve, druge, treće i četvrte godine terapije, respektivno, iznosila 22%, 6%, 4% i 2% za kombinovanu dutasterid/tamsulozin terapiju, 15%, 6%, 3% i 2% za monoterapiju dutasteridom i 13%, 5%, 2% i 2% za monoterapiju tamsulozinom. Veća incidenca neželjenih dejstava u grupi sa kombinovanom terapijom tokom prve godine terapije, bila je posljedica veće incidence reproduktivnih poremećaja, uglavnom poremećaja ejakulacije, koji su primijećeni u ovoj grupi.

Sljedeća neželjena dejstva povezana s lijekom prema mišljenju ispitivača su prijavljena tokom prve godine liječenja u CombAT studiji sa incidencom većom ili jednakom 1%; incidence navedenih dejstava tokom četiri godine terapije prikazane su u niže navedenoj tabeli:

Organski sistem	Neželjena dejstva	Incidenca tokom perioda liječenja			
		Godina 1	Godina 2	Godina 3	Godina 4
	Kombinacija ^a (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)
Poremećaj nervnog sistema	Vrtoglavica	1.4%	0.1%	<0.1%	0.2%
	Kombinacija ^a	0.7%	0.1%	<0.1%	<0.1%
	Dutasterid	1.3%	0.4%	<0.1%	0%
	Tamsulozin				
Poremećaji srca	Zatajenje srca (složeni pojam ^b)	0.2%	0.4%	0.2%	0.2%
	Kombinacija ^a	<0.1%	0.1%	<0.1%	0%
	Dutasterid	0.1%	<0.1%	0.4%	0.2%
	Tamsulozin				
Poremećaji reproductivnog sistema i dojki, psihijatrijski poremećaji i ispitivanja	Impotencija ^c				
	Kombinacija ^a	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 ^c				
	Kombinacija ^a	5.3%	0.8%	0.2%	0%
	Dutasterid	3.8%	1.0%	0.2%	0%

Organski sistem	Neželjena dejstva	Incidenca tokom perioda liječenja			
		Godina 1	Godina 2	Godina 3	Godina 4
	Tamsulozin	2.5%	0.7%	0.2%	<0.1%
	Poremećaji ejakulacije ^c ^				
	Kombinacija ^a	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 ^b				
	Kombinacija ^a	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%

^a Kombinacija - dutasterid 0.5 mg jednom dnevno plus tamsulozin 0,4 mg jednom dnevno.

^b Zatajenje srca je složeni pojam koji obuhvata kongestivno zatajenje srca, zatajenje srca, zatajenje lijeve komore, akutno zatajenje srca, kardiogeni šok, akutno zatajenje lijeve komore, zatajenje desne komore, akutno zatajenje desne komore, zatajenje komora, kardiopulmonalno zatajenje, kongestivna kardiomiopatija.

^c Ova seksualna neželjena dejstva su povezana sa liječenjem dutasteridom (uključujući monoterapiju i kombinaciju sa tamsulozinom). Te neželjena dejstva mogu potrajati i nakon prestanka liječenja. Uloga dutasterida u tom produženom trajanju je nepoznata.

^d Uključuje preosjetljivost grudi i povećanje grudi.

^e Uključuje smanjenje volumena sjemene tečnosti.

Ostali podaci

REDUCE studija je pokazala veću incidencu karcinoma prostate Gleason 8-10 kod muškaraca koji su uzimali dutasterid u poređenju sa placebom (vidjeti poglavlja 4.4 i 5.1).

Nije dokazano da li su djelovanje dutasterida na smanjenje volumena prostate ili drugi ispitivani faktori povezani sa studijom imali uticaj na rezultate studije.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

U ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima primijenjene su pojedinačne dnevne doze do 40 mg na dan (80 puta veća terapijska doza od preporučene) tokom 7 dana i nisu primijećeni značajni problemi u sigurnosti primjene lijeka. U kliničkim studijama primijenjene su doze od 5 mg na dan tokom 6 mjeseci i nisu zabilježene dodatne nuspojave u odnosu na terapijske doze od 0.5 mg. Ne postoji specifičan antidot za Avodart stoga se kod sumnje na predoziranje treba primijeniti simptomatska i suportivna terapija.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Inhibitori testosteron -5-alfa -reduktaze
ATC: G04C B02

Dutasterid smanjuje nivo dihidrotestosterona (DHT) u cirkulaciji inhibirajući i tip 1 i tip 2 izoenzima 5 alfa-reduktaze, koji su odgovorni za pretvaranje, testosterona u dihidrotestosteron (DHT).

AVODART KAO MONOTERAPIJA

Učinak na DHT/testosteron

Uticaj dnevnih doza Avodarta na smanjenje DHT je ovisan o dozi i može se primijetiti unutar 1-2 sedmice (smanjenje od 85% i 90%)

U pacijenata 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.

Efekat na volumen prostate

Značajno smanjenje volumena prostate zabilježeno je već mjesec dana nakon početka liječenja te se nastavilo tokom 24 mjeseca (<0,001). Avodart je uzrokovao smanjenje ukupnog volumena prostate od prosječno 23,6% (s 54,9 ml na početku na 42,1 ml) nakon 12 mjeseci liječenja, u poređenju s prosječnim smanjenjem od 0.5% (s 54,0 ml na 53,7 ml) u grupi koja je primala placebo. Također su već nakon mjesec dana zabilježena značajna (<0,001) smanjenja volumena prelazne zone prostate, koja su nastavljena tokom 24 mjeseca, s prosječnim smanjenjem volumena prelazne zone prostate od 17,8% (s 26,8 ml na početku na 21,4 ml) u grupi koja je primala Avodart, u poređenju s prosječnim povećanjem volumena prelazne zone prostate od 7,9% (s 26,8 ml na 27,5 ml) u grupi koja je primala placebo nakon 12 mjeseci. Smanjenje volumena prostate vidljivo tokom prve dvije godine liječenja u sklopu dvostruko slijepog ispitivanja, održano je i tokom dodatne dvije godine liječenja u sklopu nastavka otvorenog kliničkog ispitivanja.

Smanjenje veličine prostate dovodi do poboljšavanja simptoma i smanjenja rizika za AUR i operaciju prostate zbog BHP.

Klinička efikasnost i sigurnost

Dutasterid 0.5 mg/dan je uspoređivan s placebom u 4325 muških pacijenata s umjerenim do teškim simptomima BHP, koji su imali prostatu volumena $\geq 30 \text{ cm}^3$ i vrijednost PSA unutar raspona 1,5 - 10 ng/ml, u tri dvogodišnja, multicentrična, multinacionalna, placebo kontrolisana, dvostruko-slijepa ispitivanja primarne efikasnosti. Ispitivanja su produžena do 4 godine, kao nastavak otvorenog ispitivanja, tokom kojeg su svi preostali pacijenti u ispitivanju nastavili uzimati istu dozu dutasterida od 0.5 mg. Trideset sedam posto početno placebo-randomiziranih pacijenata i 40% dutasterid-randomiziranih pacijenata učestvovalo je u četverogodišnjem ispitivanju. Većina (71%) od 2340 osoba uključenih u nastavak otvorenog ispitivanja završilo je dvije dodatne godine tzv. "open-label" liječenja. Najvažniji pokazatelji kliničke efikasnosti bili su Indeks simptoma Američke Urološke Asocijacije (AUA-SI), maksimalni protok mokraće (Qmax), te incidenca akutne urinarne retencije i operacije prostate zbog BHP.

AUA-SI je upitnik sa sedam pitanja o simptomima BHP, s maksimalnim brojem 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 poboljšanje za 2,5, 2,5 i 2,3 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 tokom prve dvije godine dvostruko-slijepo terapije, održano je i tokom dodatne dvije godine nastavka otvorenog ispitivanja.

Qmax (maksimalni protok mokraće) :

Prosječna početna vrijednost Qmax u ispitivanjima bila je oko 10 ml/s (normalni Qmax ≥ 15 ml/s). Nakon godinu dana protok mokraće 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 maksimalnog protoka mokraće vidljivo tokom prve dvije godine dvostruko-slijepo terapije, održano je i tokom dodatne dvije godine nastavka otvorenog ispitivanja.

Akutna urinarna retencija i hirurška intervencija

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

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

Dlakavost

Učinak dutasterida na dlakavost nije formalno ispitivan tokom 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 jednogodišnjoj studiji u zdravih muškaraca. Razine slobodnog tiroksina ostale su stabilne tokom liječenja dutasteridom, ali su razine TSH bile blago povišene (za 0,4 MCIU/ml) u odnosu na placebo na kraju jednogodišnjeg liječenja. Međutim, budući da su razine TSH bile varijabilne, da je medijan TSH raspona (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 nisu smatrane klinički značajnima. Niti jedna klinička studija nije pokazala da dutasterid štetno djeluje na funkciju štitnjače.

Neoplazija dojke

U dvogodišnjem kliničkom ispitivanju, u kojem je izloženost dutasteridu iznosila 3374 pacijent-godina i koje je u vrijeme registracije produženo za dvije godine otvorenim ispitivanjem, zabilježena su 2 slučaja karcinoma dojke u grupi pacijenata koji su primali dutasterid i jedan slučaj u grupi koja je primala placebo. U četvorogodišnjim CombAT i REDUCE kliničkim studijama razmatrane su 17489 pacijent-godina izloženosti dutasteridu i 5027 pacijent-godina izloženosti kombinovanoj terapiji dutasterida i tamsulozina i nije bilo dodatnih slučajeva u bilo kojoj grupi pacijenata.

Rezultati dvije studije istraživanja parova, provedenih na zdravstvenoj bazi podataka u SAD-u (n=339 slučajeva raka dojke i n=6,780 kontrola) i u Velikoj Britaniji (n=398 slučajeva raka dojke i n=3,930 kontrola) nisu pokazali povećanje rizika od razvoja raka dojke kod muškaraca tretiranih dutasteridom (vidjeti dio 4.4). Rezultati prve studije nisu pokazali pozitivnu povezanost sa rakom dojke kod muškaraca (relativni rizik prilikom primjene duže od 1 godine prije uspostavljanja dijagnoze raka u usporedbi sa primjenom kraćom od 1 godine 0.70: 95% CI 0.34, 1.45). U drugoj studiji, omjer izgleda za razvoj raka dojke, prilikom primjene 5ARI i bez primjene 5ARI je iznosio 1.08: 95% CI 0.62, 1.87).

Uzročna veza između dugotrajne primjene dutasterida i pojave raka dojke muškarca nije utvrđena.

Učinak na plodnost u muškaraca

Učinak dutasterida u dozi od 0.5 mg/dan na karakteristike sjemene tečnosti ispitivan je u zdravih dobrovoljaca u dobi od 18-52 godine (n=27 dutasterid, n=23 placebo) tokom 52 sedmice liječenja i 24 sedmice praćenja nakon liječenja. Nakon 52 sedmice srednji postoci smanjenja broja spermatozoida, volumena sperme i pokretljivosti spermatozoida u odnosu na početne vrijednosti iznosili su 23%, 26% odnosno 18%, u grupi liječenoj dutasteridom nakon prilagođavanja prema promjenama od početnih vrijednosti u grupi koja je primala placebo.

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

PRIMJENA AVODARTA S ALFA-BLOKATOROM TAMSULOZINOM

Liječenje dutasteridom 0.5 mg/dan (n = 1623), tamsulozinom 0,4 mg/dan (n = 1,611) ili kombinacijom dutasterida 0.5 mg i tamsulozina 0,4 mg (n = 1610) ispitivano je u muških ispitanika s umjerenim do teškim simptomima benigne hiperplazije prostate (BHP), čija je prostata bila ≥ 30 ml, a PSA vrijednost unutar raspona od 1,5 - 10 ng/ml tokom multicentričnog, međunarodnog, randomiziranog, dvostruko-slijepog ispitivanja u paralelnim skupinama (CombAT studija). Oko 53% ispitanika je prethodno liječeno inhibitorima 5-alfa reduktaze ili alfa-blokatorima. Primarni cilj dokaza efikasnosti u toku prve 2 godine terapije je bio promjena Internacionalnog prostata simptom skora (*International Prostate Symptom Score* (IPSS)), upitnik sa 8 pitanja, zasnovan na AUA-SI sa dodatnim pitanjem o kvalitetu života. Sekundarni ishod djelotvornosti nakon 2 godine je uključivao postignuti maksimalni protok urina (Qmax) i volumen prostate. Kombinovana terapija je ostvarila značajno poboljšanje IPSS-a od 3. mjeseca u odnosu na dutasterid i od 9. mjeseca u odnosu na tamsulozin. Kombinovana terapija je ostvarila značajno poboljšanje Qmax od 6. mjeseca u poređenju sa dutasteridom i tamsulozinom.

Primarni cilj dokaza efikasnosti nakon 4 godine ispitivanja bilo je vrijeme do prve AUR ili do operacije vezane za BHP. Nakon 4 godine terapije, kombinovana terapija je statistički signifikantno smanjila rizik od AUR ili operacije vezan za BHP (65.8% redukcija rizika) $p < 0.001$ [95% CI 54.7% do 74.1%]) u poređenju s monoterapijom tamsulozinom. Incidenca AUR ili operacije vezane za BHP u toku 4 godine bila je 4.2% za kombinovanu terapiju i 11.9% za tamsulozin ($p < 0.001$). U poređenju s monoterapijom dutasteridom, kombinovana terapija je smanjila rizik nastanka AUR ili operacije vezane za BHP za 19.6%; ($p = 0.18$ [95% CI -10.9% to 41.7%]). Incidenca AUR ili operacije vezane za BHP nakon 4 godine bila je 4.2% za kombinovanu terapiju i 5.2% za dutasterid.

Sekundarni cilj dokaza efikasnosti nakon 4 godine ispitivanja uključivalo je vrijeme kliničke progresije (definisana kao: pogoršanje IPPS za ≥ 4 boda, simptoma vezanih za BPH, AUR, inkontinenciju, infekcije urinarnog trakta UTI i renalnu insuficijenciju), promjenu Internacionalnog prostata simptom skora (IPSS), maksimalnom protoku urina (Qmax) i volumenu prostate.

Rezultati poslije 4 godine terapije prikazani su u sljedećoj tabeli:

Parametar	Vrijeme (time-point)	Kombinovana primjena	Dutasterid	Tamsulozin
AUR ili operacije vezane za ili BPH (%)	Incidenca od 48. mjeseca	4,2	5,2	11,9a
Klinička progresija* (%)	48 mjeseci	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (jedinice)	[bazalna vrijednost] Mjesec 48 (promjena u odnosu na bazalnu vrijednost)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Qmax (ml/sec)	[bazalna vrijednost] Mjesec 48 (promjena u odnosu na bazalnu vrijednost)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Volumen prostate (ml)	[bazalna vrijednost] Mjesec 48 (promjena u odnosu na bazalnu vrijednost)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Volumen prelazne zone u prostati (ml)#	[bazalna vrijednost] Mjesec 48 (promjena u odnosu na bazalnu vrijednost)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
BPH Impact Index (BII) (jedinice)	[bazalna vrijednost] Mjesec 48 (promjena u odnosu na bazalnu vrijednost)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
IPSS pitanje 8 (zdravstveno stanje vezano za BHP)	[bazalna vrijednost] Mjesec 48 (promjena u odnosu na bazalnu vrijednost)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Početne vrijednosti su srednje vrijednosti a promjene od početne vrijednosti su prilagođene glavnim promjenama

*Klinička progresija je definisana kao skup: pogoršanja IPPS za ≥ 4 boda, simptoma vezanih za BPH, AUR, inkontinenciju, infekcije urinarnog trakta UTI i renalne insuficijencije

Mjeren na određenim mjestima (13% od randomiziranih pacijenata)

a. Kombinacija je dostigla značajnu razliku ($p < 0,001$) vs. tamsulozin u 48. mjesecu

b. Kombinacija je dostigla značajnu razliku ($p < 0,001$) vs. dutasterid u 48. mjesecu

KARDIOVASKULARNA NEŽELJENA DEJSTVA

U četverogodišnjem BPH ispitivanju Avodarta u kombinaciji sa tamsulozinom u 4844 muškaraca (CombAT studija), incidenca združenog pojma zatajenja srca u grupi koja je primala kombinaciju lijekova (14/1610, 0,9%) bila je viša nego u obje grupe na monoterapiji: dutasteridom (4/1623, 0,2%) i tamsulozinom (10/1611, 0,6%).

U posebnoj četverogodišnjoj studiji na 8231 muškaraca između 50 do 75 godina uz prethodnu negativnu biopsiju za rak prostate i baznim nivoom PSA između 2,5 ng / ml i 10,0 ng / ml u slučajevima kod muškaraca između 50 i 60 godina starosti, ili 3 ng/ml i 10 ng/ml u slučajevima muškaraca starijih od 60 godina starosti (REDUCE studija) zabilježena je povećana incidenca zatajenja srca (složeni pojam) kod dutasterid grupe (30/4105, 0.7%) u odnosu na placebo (16/4126, 0.4%). U post hoc analizi konkomitantne upotrebe alfa blokera bila je veća incidenca zatajenja srca (složeni pojam) kod osoba koje su uzimale dutasterid i alfa blokere (12/1152, 1.0%), u poređenju s osobama koje nisu uzimale kombinovanu terapiju : dutasterid bez alfa blokera (18/295, 0.6%), placebo i alfa blokera (1/1399, <0.1%), ili placebo bez alfa blokera (15/2727, 0.6%). Vidjeti poglavlje 4.4.

U metaanalizi 12 randomiziranih, placebo ili komparatorom kontroliranih kliničkih studija (n=18,802) u kojima je ispitivan rizik od pojave kardiovaskularnih neželjenih dejstava prilikom primjene Avodarta (u usporedbi s kontrolama) nije utvrđeno konzistentno statistički 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) or moždanog udara (RR 1.20; 95% CI 0.88, 1.64).

KARCINOM PROSTATE I VISOKOVRIJEDNOVANI TUMORI

U četverogodišnjem poređenju placebo i dutasterida u 8231 muškarca od 50 do 75 godina, sa prethodno negativnom biopsijom za karcinom prostate i baznim nivoom PSA između 2,5 ng/ml i 10,0 ng/ml za muškarce od 50 do 60 godina ili 3 ng/mL i 10 ng/mL za muškarce starije od 60 godina (REDUCE studija), dobiveni su podaci za analizu o biopsiji prostate od 6.706 ispitanika za analizu određivanja Gleason skora. U studiji su 1517 ispitanika imali dijagnozu karcinoma prostate. Većina biopsiranih karcinoma prostate u obje tretmanske grupe su bili nisko diferencirani (Gleason 5-6, 70%).

Bila je veća učestalost Gleason 8-10 karcinoma u dutasterid grupi (n=29, 0.9%) u poređenju s placebo grupom (n=19, 0.6%) ($p=0.15$).

U godini 1-2 broj osoba s Gleason 8-10 karcinomom je bio sličan u dutasterid grupi (n=17, 0.5%) i placebo grupi (n=18, 0.5%). U godini 3-4, više Gleason 8-10 karcinoma je otkriveno u dutasterid grupi (n=12, 0.5%) u poređenju s placebo grupom (n=1, <0.1%) ($p=0.0035$). Nema dostupnih podataka o efektu dutasterida duže od 4 godine kod muškaraca sa rizikom od karcinoma prostate. Procenat osoba s dijagnozom Gleason 8-10 karcinomom je bio stalan tokom perioda izvođenja studije (godina 1-2 i godina 3-4) u dutasterid grupi (0.5% u bilo koje vrijeme), dok je u placebo grupi postotak osoba kod koji je dijagnosticiran Gleason 8-10 karcinom bio niži tokom godina 3-4 nego kod godina 1-2 (<0.1% u odnosu na 0.5%),(vidjeti poglavlje 4.4). Nije bilo razlike u incidenci Gleason 7-10 karcinoma. ($p=0.81$).

U dodatnoj 2-godišnjoj pratećoj (*follow-up*) studiji provedenog REDUCE ispitivanja nisu identificirani novi slučajevi raka prostate Gleason zbroja 8 - 10.

U četvorogodišnjoj studiji s BHP(CombAT) protokol nije zahtijevao obaveznu biopsiju te su sve dijagnoze karcinoma bile na osnovu drugih parametara; stepen Gleason 8-10 karcinoma je bio (n=8, 0.5%) za dutasterid, (n=11, 0,7%) za tamsulozin i (n=5, 0,3%) za kombinovanu terapiju.

Četiri različite epidemiološke, populacijske studije (dvije bazirane na ukupnoj populaciji od 174,895 ispitanika, a druge dvije na populaciji od 13,892, odnosno 38,058 ispitanika) pokazale su da primjena

inhibitora 5-alfa-reduktaze nije povezana sa pojavom raka prostate visokog stupnja, niti sa smrtnošću od raka prostate, niti ukupnom smrtnošću.

Veza između dutasterida i karcinoma visokog stepena nije jasna.

Učinak na seksualnu funkciju

Učinci fiksne kombinacije doza dutasterida i tamsulozina na seksualnu funkciju razmatrani su u dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji, provedenoj za seksualno aktivnim muškarcima sa benignom hiperplazijom prostate (n=243 na kombinaciji dutasterid-tamsulozin, n=246 na placebo). Statistički značajno ($p > 0.001$) niži (lošiji) rezultat Upitnika o muškom seksualnom zdravlju (Men's Sexual Health Questionnaire - MSHQ) je primijećen u 12 mjesecu, u skupini na kombinaciji dutasterid-tamsulozin. Sniženje se uglavnom odnosilo na pogoršanje u ejakulaciji i domenu općeg zadovoljstva, prije nego na pogoršanje u domenima erekcije. Ovi učinci kod učesnika u studiji nisu izmijenili percepciju kombinacije dutasterid-tamsulozin, koja je ocijenjena sa statistički značajno većim stepenom zadovoljstva kroz cijelo trajanje studije, u odnosu na placebo ($p < 0.05$). Tijekom studije, seksualna neželjena dejstva pojavljivala su se tijekom 12 mjeseci tretmana, a približno polovina se riješila unutar 6 mjeseci nakon tretmana.

Poznato je da kombinacija dutasterid-tamsulozin i dutasterid kao monoterapija izazivaju neželjena dejstva na seksualnu funkciju (vidjeti dio 4.8).

Kao što je uočeno u drugim kliničkim studijama, uključujući CombAT i REDUCE, incidenca neželjenih dejstava koji se odnose na seksualnu funkciju smanjuje se s vremenom kontinuirane primjene terapije.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Nakon oralne primjene 0.5 mg dutasterida, vrh serumske koncentracije se postiže za 1 do 3 sata. Apsolutna bioraspoloživost kod muškaraca je oko 60%. Bioraspoloživost dutasterida ne zavisi od konzumiranja hrane.

Distribucija

Dutasterid ima veliki volumen distribucije (300 do 500 L) i u vrlo visokom procentu se vezuje 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}) od otprilike 40 ng/ml postižu se nakon 6 mjeseci primjene 0.5 mg na dan. Prosječno 11,5 % dutasterida iz seruma prelazi u sjemenu tekućinu.

Biotransformacija

Dutasterid se ekstenzivno metabolizira *in vivo*. *In vitro*, dutasterid se metabolizira pomoću citohroma P450 3A4 i 3A5 u tri monohidroksilirana metabolita i jedan dihidroksilirani metabolit.

Nakon peroralne 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 fecesom. Ostatak se izlučuje fecesom 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 ljudskoj mokraći samo u tragovima (manje od 0,1% doze).

Eliminacija

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 saturacija nije moguća.

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 vrijeme poluživota od 3 do 9 dana.

Pri terapijskim koncentracijama, nakon ponavljane doze od 0.5 mg/dan dominira sporiji, linearni eliminacijski put, a vrijeme poluživota iznosi otprilike 3 - 5 sedmica.

Starije osobe

Farmakokinetika dutasterida je evaluirana kod 36 zdravih muškaraca u dobi od 24 do 87 godina pri primjeni pojedinačne doze od 5 mg dutasterida.

Nije bilo značajnog uticaja dobi na izloženost dutasteridu, međutim poluživot je bio kraći u muškaraca mlađih od 50 godina. Poluživot nije bio statistički različit u usporedbi skupine od 50 - 69 godina sa skupinom starijih od 70 godina.

Oštećenje bubrežne funkcije

Uticaj oštećene bubrežne funkcije na farmakokinetiku dutasterida još nije ispitivan. Ipak, manje od 0,1 % koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže pri dozi od 0.5 mg dutasterida je pronađeno u ljudskoj mokraći, stoga se ne predviđa klinički značajno povećanje koncentracije dutasterida u plazmi pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom (vidjeti poglavlje 4.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije ispitivan efekat hepatičke insuficijencije na farmakokinetiku dutasterida (vidjeti poglavlje 4.3). Kako se dutasterid uglavnom eliminiše metaboličkim putem, očekuje se da će kod navedenih pacijenata biti povećan nivo dutasterida u plazmi, a poluvrijeme eliminacije dutasterida produženo (vidjeti poglavlja 4.2 i 4.4).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Dosadašnja ispitivanja opšte toksičnosti, genotoksičnosti i karcinogenosti nisu pokazala nikakav poseban rizik za ljude.

Studije reproduktivne toksičnosti u mužjaka štakora su pokazale smanjenu težinu prostate i sjemenih mjehurića, smanjenu sekreciju dodatnih 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 tokom gestacijskog perioda. Dutasterid je nađen u krvi ženki štakora nakon parenja s mužjacom tretiranim dutasteridom. Tokom gestacijskog perioda u primata nije došlo do feminizacije muškog fetusa izloženog krvi koja je sadržavala doze dutasterida veće od onih koje se mogu pojaviti u ljudskoj sjemennoj tečnosti. Mala je vjerojatnoća štetnog učinka dutasterida iz sjemene tečnosti na muški fetus.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

mono i di-gliceridi kaprilne kiseline, butilhidroksitoluen.

Ovojnica:

želatina,
glicerol,
titan dioksid,
željezo oksid, žuti.
trigliceridi, srednje dužine lanca
lecitin (može da sadrži sojino ulje)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

4 godine

Lijek ne upotrebljavati nakon isteka roka trajanja.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati van domašaja djece!

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Kutija sa 30 mekih kapsula od 0.5 mg u blister pakovanju (3 blistera po 10 mekih kapsula).

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiče od lijeka

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 isprati sapunom i vodom (vidjeti poglavlje 4.4).

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk, Citywest Business Campus,
Dublin 24, D24 YK11,
Irska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja u promet):

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, Ul. Grunwaldska 189, Poznan, Poljska

Nositelj dozvole za stavljanje lijeka u promet u BiH:

Evropa Lijek Pharma d.o.o.,
Vlakovo 252, 71 000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. DATUM I BROJ RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U BIH

AVODART (dutasterid) 0.5 mg, 30 mekih kapsula: 04-07.3-2-6317/21 od 13.12.2022..

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April 2023 (EU MRP DE/H/WS/377 od 17.11.2017)