

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Avodart[®]; 0,5 mg; kapsule, meke

INN: dutasterid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, meka sadrži 0,5 mg dutasterida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: lecitin (može da sadrži ulje soje)

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Farmaceutski oblik: kapsula, meka

Duguljaste, neprovidne, meke želatinske kapsule, svetlo žute boje, sa oznakom GX CE2.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija umerenih do teških simptoma benigne hiperplazije prostate (BHP).

Smanjenje rizika od nastanka akutne urinarne retencije (AUR) i operacije kod pacijenata sa umerenim do teškim simptomima BHP.

Za informacije o efektima terapije i populacionim grupama pacijenata koje su bile uključene u klinička ispitivanja, videti odeljak 5.1.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Avodart se može primeniti kao jedini lek u terapiji ili u kombinaciji sa alfa-blokatorom tamsulosinom (0,4 mg) (videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.1).

Odrasli (uključujući starije pacijente)

Preporučena doza leka Avodart je jedna kapsula (0,5 mg) dnevno, primenjena oralnim putem.

Kapsule treba progutati cele, ne žvakati ih ili otvarati, s obzirom da sadržaj kapsule može izazvati iritaciju orofaringealne mukoze. Kapsule se mogu primeniti uz ili nezavisno od obroka. Iako se u ranom stadijumu terapije može uočiti poboljšanje, može biti potrebno i do 6 meseci do postizanja odgovarajućeg terapijskog odgovora. Nije neophodno prilagođavanje doze kod starijih muškaraca.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije ispitan efekat oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku dutasterida. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije ispitan efekat oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku dutasterida, stoga je neophodan oprez pri primeni leka kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.4 i odeljak 5.2). Kontraindikovana je primena dutasterida kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3).

4.3. Kontraindikacije

Primena leka Avodart je kontraindikovana kod:

- žena, dece i adolescenata (videti odeljak 4.6)
- pacijenata koji su preosetljivi na aktivnu supstancu, druge inhibitore 5-alfa reduktaze, soju, kikiriki ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Uzimajući u obzir potencijalno povećan rizik od pojave neželjenih dejstava (uključujući pojavu srčane insuficijencije), primena kombinovane terapije treba da bude propisana nakon pažljive procene koristi i rizika primene, kao i nakon razmatranja primene alternativnih terapijskih mogućnosti, uključujući monoterapiju (videti odeljak 4.2).

Karcinom prostate i karcinomi visokog stepena maligniteta

U toku sprovođenja kliničke studije - REDUCE, koja je dizajnirana kao četvorogodišnje, multicentrično, randomizovano, dvostruko-slepo, placebo kontrolisano ispitivanje, praćen je efekat dutasterida u dozi od 0,5 mg, dnevno kod pacijenata sa visokim rizikom od karcinoma prostate (uključujući muškarce od 50 do 75 godina starosti sa nivoom PSA od 2,5 do 10 nanograma/mL i sa negativnom biopsijom prostate u poslednjih 6 meseci pre sprovođenja ispitivanja) u odnosu na placebo. Rezultati ovog ispitivanja pokazali su veću incidencu pojave karcinoma prostate *Gleason*-ovog skora 8-10 kod muškaraca koji su bili na terapiji dutasteridom (n=29, 0,9%) u odnosu na placebo (n=19, 0,6%). Nije razjašnjena povezanost primene dutasterida i karcinoma prostate *Gleason*-ovog skora 8-10. Stoga, potrebno je redovno pregledati pacijente muškog pola koji uzimaju terapiju lekom Avodart u cilju procene rizika od pojave karcinoma prostate (videti odeljak 5.1).

Prostata specifični antigen (PSA)

Koncentracija prostata specifičnog antigena (PSA) u serumu je važan faktor u otkrivanju karcinoma prostate. Primena leka Avodart, nakon 6 meseci terapije, dovodi do smanjenja nivoa PSA u serumu muškaraca za približno 50%.

Neophodno je da pacijenti, koji primenjuju terapiju lekom Avodart, imaju novu početnu vrednost PSA ustanovljenu nakon primene leka Avodart u periodu od 6 meseci. Nakon navedenog perioda, preporučuje se redovno praćenje vrednosti PSA. Svako potvrđeno povećanje PSA od najniže vrednosti u toku primene terapije lekom Avodart može ukazati na postojanje karcinoma prostate ili neadekvatnog odgovora pacijenta na terapiju lekom Avodart i stoga mora biti pažljivo procenjeno čak i ukoliko su navedene vrednosti u okviru uobičajenog opsega vrednosti za muškarce koji ne uzimaju inhibitore 5-alfa-reduktaze (videti odeljak 5.1). Prilikom interpretacije PSA vrednosti kod pacijenata koji su na terapiji lekom Avodart potrebno je zahtevati prethodnu PSA vrednost u cilju poređenja.

Nakon što je određena nova početna PSA vrednost, terapija lekom Avodart ne utiče na primenu PSA kao testa koji može biti od pomoći u dijagnostifikovanju karcinoma prostate.

Nivo ukupnog PSA u serumu se vraća na osnovnu vrednost najduže 6 meseci nakon prekida terapije. Odnos slobodnog i ukupnog PSA ostaje nepromenjen čak i pod uticajem leka Avodart. Ukoliko se lekari odluče za

korišćenje procenta slobodnog PSA kao parametra pri otkrivanju karcinoma prostate kod muškaraca podvrgnutih terapiji lekom Avodart, nije neophodno prilagođavanje vrednosti.

Pre početka terapije lekom Avodart, neophodno je uraditi kod pacijenata digitalni rektalni pregled, kao i druge preglede u cilju dijagnostike karcinoma prostate i periodično ponavljati navedene preglede.

Kardiovaskularna neželjena dejstva

U dva četvorogodišnja klinička ispitivanja, incidenca pojave srčane insuficijencije (skup prijavljenih događaja, primarno srčane insuficijencije i kongestivne srčane insuficijencije) bila je neznatno veća u grupi u kojoj je primenjivana kombinovana terapija leka Avodart i nekog od alfa-blokatora, primarno tamsulosina, u odnosu na grupu u kojoj nije primenjivana kombinovana terapija. Međutim, incidenca pojave srčane insuficijencije u ovim ispitivanjima, je bila niža kod svih pacijenata koji su primenjivali terapiju u odnosu na pacijente na placebo, a i drugi dostupni podaci o primeni dutasterida i alfa-blokatora ne podržavaju zaključak o povećanoj incidenci srčane insuficijencije (videti odeljak 5.1).

Neoplazija dojki

Postoje retki podaci o pojavi karcinoma dojke kod muškaraca koji su primenjivali dutasterid u toku kliničkih ispitivanja i u toku postmarketinškog praćenja. Međutim, epidemiološka ispitivanja pokazuju da nema povećanog rizika od pojave karcinoma dojke kod muškaraca koji primenjuju inhibitore 5-alfa-reduktaze (videti odeljak 5.1). Neophodno je da lekari upozore pacijente da odmah prijave bilo kakve izmene u tkivu dojke, kao što su kvržice ili pojave curenja, iscedaka iz bradavice.

Oštećenja kapsula

S obzirom na to da se dutasterid apsorbuje preko kože, žene, deca i adolescenti treba da izbegavaju kontakt sa oštećenim kapsulama (videti odeljak 4.6). Ukoliko dođe do kontakta sa oštećenim kapsulama, potrebno je odmah oprati sapunom i vodom predeo kože koji je bio u kontaktu sa sadržajem kapsule.

Oštećenje funkcije jetre

Nije ispitana primena dutasterida kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre. Dutasterid treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2, 4.3 i 5.2).

Lek Avodart sadrži lecitin, dobijen iz soje, koja može sadržati sojino ulje. U slučaju alergije na kikirikijevo ili sojino ulje ne koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Za informacije o smanjenju nivoa PSA u serumu u toku terapije dutasteridom i smernicama za otkrivanje karcinoma prostate, videti odeljak 4.4.

Uticao drugih lekova na farmakokinetiku dutasterida

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

Dutasterid se uglavnom eliminiše putem metabolizma. *In vitro* ispitivanja pokazuju da je metabolizam dutasterida katalizovan sa CYP3A4 i CYP3A5. Nisu sprovedena formalna ispitivanja interakcije sa moćnim CYP3A4 inhibitorima. Ipak, u populacionoj farmakokinetičkoj studiji, koncentracije dutasterida u serumu bile su u proseku 1,6 do 1,8 puta veće kod malog broja pacijenata koji su istovremeno lečeni verapamilom ili diltiazemom (srednje snažni inhibitori CYP3A4 i P-glikoprotein inhibitori) u poređenju sa ostalim pacijentima.

Dugotrajna, istovremena primena dutasterida sa lekovima koji su snažni inhibitori enzima CYP3A4 (kao što su ritonavir, indinavir, nefazodon, itrakonazol, ketokonazol koji se primenjuju oralnim putem) može povećati koncentraciju dutasterida u serumu. Malo je verovatna dalja inhibicija 5-alfa reduktaze pri produženoj izloženosti dutasteridu. Međutim, ukoliko dođe do pojave neželjenih dejstava, potrebno je razmotriti mogućnost smanjenja doznog intervala dutasterida. U slučaju enzimske inhibicije, dugo poluvreme

eliminacije može se dodatno produžiti i može biti potrebno više od 6 meseci istovremene terapije do ponovnog postizanja stanja dinamičke ravnoteže.

Primena 12 g holestiramina jedan sat nakon primene pojedinačne doze dutasterida od 5 mg ne utiče na farmakokinetiku dutasterida.

Uticaj dutasterida na farmakokinetiku drugih lekova

Dutasterid nema uticaj na farmakokinetiku varfarina ili digoksina. Iz navedenog se može zaključiti da dutasterid ne inhibira/indukuje CYP2C9 niti 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 dve nedelje, nije primećen uticaj dutasterida (0,5 mg) na farmakokinetiku tamsulosina ili terazosina. U navedenom ispitivanju nisu primećene farmakodinamičke interakcije

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Primena leka Avodart je kontraindikovana kod žena.

Trudnoća

Kao i drugi inhibitori 5-alfa reduktaze, dutasterid inhibira konverziju testosterona u dihidrotestosteron i može, ukoliko ga primeni žena koja nosi plod muškog pola, sprečiti razvoj spoljašnjih genitalija ploda (videti odeljak 4.4). Pronađene su male količine dutasterida u spermi pacijenata koji primenjuju 0,5 mg leka Avodart dnevno. Nije poznato da li će doći do pojave neželjenih dejstava na plod muškog pola ukoliko je majka izložena spermi 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 koji je na terapiji lekom Avodart u drugom stanju ili postoji mogućnost da je u drugom stanju, preporučuje se upotreba kondoma u cilju sprečavanja kontakta partnerke sa spermom pacijenta.

Za informacije o prekliničkim podacima, videti odeljak 5.3.

Dojenje

Nije poznato da li se dutasterid izlučuje u majčino mleko.

Plodnost

Postoje izveštaji o uticaju dutasterida na karakteristike sperme (smanjenje broja spermatozoida, zapremine sperme i pokretljivosti spermatozoida) kod zdravih muškaraca (videti odeljak 5.1). Ne može se isključiti mogućnost smanjenja plodnosti kod muškaraca.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Na osnovu farmakodinamičkih svojstava dutasterida, ne očekuje se da terapija dutasteridom utiče na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Primena leka Avodart u monoterapiji

Kod približno 19% od ukupno 2167 pacijenata koji su uzimali dutasterid unutar perioda od dve godine u fazi III placebo-kontrolisanih kliničkih ispitivanja, tokom prve godine terapije došlo je do pojave neželjenih dejstava. Većina neželjenih dejstava javila se u reproduktivnom sistemu i bila je blage do umerene težine. Nije došlo do promene profila neželjenih dejstava tokom naredne 2 godine u okviru produženih otvorenih kliničkih ispitivanja.

U tabeli navedenoj u nastavku teksta data su neželjena dejstva dobijena iz kontrolisanih kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja. Navedena neželjena dejstva, dobijena iz kliničkih ispitivanja na osnovu procene ispitivača u vezi sa upotrebom leka (sa incidencom većom ili jednakom 1%), javljala su se sa većom incidencom kod pacijenata koji su bili na terapiji dutasteridom u odnosu na placebo tokom prve godine terapije. Neželjena dejstva tokom postmarketinškog praćenja dobijena su iz pojedinačnih postmarketinških izveštaja; stoga njihova prava incidenca nije poznata:

Veoma česta ($\geq 1/10$), Česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), Retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), Veoma retka ($< 1/10000$), Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Sistem organa	Neželjena reakcija	Incidenca na osnovu podataka dobijenih iz kliničkih ispitivanja	
		Incidenca tokom 1. godine terapije (n=2167)	Incidenca tokom 2. godine terapije (n=1744)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Impotencija*	6,0%	1,7%
	Izmenjen (smanjen) libido*	3,7%	0,6%
	Poremećaji ejakulacije*^	1,8%	0,5%
	Poremećaji dojke+	1,3%	1,3%
Poremećaji imunskog sistema	Alergijske reakcije uključujući osip, pruritus, urtikariju, lokalizovani edem i angioedem	Incidenca dobijena na osnovu postmarketinških podataka	
		Nepoznata učestalost	
Psihijatrijski poremećaji	Depresija	Nepoznata učestalost	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija (primarno smanjenje maljavosti tela), hipertrichoza	Povremena	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Bol i oticanje testisa	Nepoznata učestalost	

*Navedena neželjena dejstva reproduktivnog sistema su povezana sa primenom dutasterida (uključujući monoterapiju i kombinaciju sa tamsulosinom). Ova neželjena dejstva mogu potrajati i nakon prestanka terapije. Uloga dutasterida na njihovo trajanje nije poznata.

^Uključuje smanjenje volumena semene tečnosti

+Uključuje osetljivost dojki i uvećanje dojki

Primena leka Avodart u kombinovanoj terapiji sa alfa-blokatorom tamsulosinom

Podaci dobijeni iz četvorogodišnjeg kliničkog ispitivanja CombAT, u kom je poređena primena 0,5 mg dutasterida (n=1623) i 0,4 mg tamsulosina (n=1611) jednom dnevno kao monoterapija i u kombinovanoj terapiji (n=1610), pokazali su da je incidenca neželjenih dejstava, prijavljenih na osnovu procene ispitivača u vezi sa upotrebom leka, tokom prve, druge, treće i četvrte godine terapije respektivno iznosila 22%, 6%, 4% i 2% za kombinovanu dutasterid/tamsulosin terapiju, 15%, 6%, 3% i 2% za monoterapiju dutasteridom i 13%, 5%, 2% i 2% za monoterapiju tamsulosinom. Veća incidenca neželjenih dejstava u grupi kojoj je primenjena kombinovana terapija tokom prve godine terapije, bila je posledica veće incidence reproduktivnih poremećaja, uglavnom poremećaja ejakulacije, koji su primećeni u ovoj grupi.

Tokom prve godine CombAT kliničkog ispitivanja, na osnovu procene ispitivača, prijavljena su neželjena dejstva navedena u nastavku teksta u vezi sa upotrebom leka, sa incidencom većom ili jednakom 1%; incidenca pojave navedenih dejstava u toku primene terapije u periodu od 4 godine, prikazane su u tabeli u nastavku teksta:

Klasa sistema organa	Neželjeno dejstvo	Incidenca tokom perioda terapije			
		1. godina	2.godina	3.godina	4.godina
	Kombinacija ^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	Dutasterid	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Tamsulosin	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica				
	Kombinacija ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,2%
	Dutasterid	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Tamsulosin	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
Kardiološki poremećaji	Srčana insuficijencija (skup prijavljenih događaja ^b)				
	Kombinacija ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Dutasterid	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Tamsulosin	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Impotencija ^c				
	Kombinacija ^a	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Dutasterid	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Tamsulosin	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	Izmenjen (smanjen) libido ^c				
	Kombinacija ^a	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Dutasterid	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Tamsulosin	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%
	Tamsulosin	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
Poremećaji dojke ^d					
Kombinacija ^a	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%	
Dutasterid	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%	
Tamsulosin	0,8%	0,4%	0,2%	0%	

^a Kombinacija = dutasterid 0,5 mg jednom dnevno plus tamsulosin 0,4 mg jednom dnevno

^b Srčana insuficijencija je skup prijavljenih događaja koji obuhvata kongestivnu srčanu insuficijenciju, srčanu insuficijenciju, insuficijenciju leve komore, akutnu srčanu insuficijenciju, kardiogeni šok, akutnu insuficijenciju leve komore, insuficijenciju desne komore, akutnu insuficijenciju desne komore, insuficijenciju komore, kardiopulmonarnu insuficijenciju, kongestivnu kardiomiopatiju.

^c Navedena seksualna neželjena dejstva su povezana sa primenom dutasterida (uključujući monoterapiju i kombinaciju sa tamsulosinom). Ova neželjena dejstva mogu potrajati i nakon prestanka terapije. Uloga dutasterida na njihovo trajanje nije poznata.

^d Uključuje osetljivost dojki i uvećanje dojki

[^]Uključuje smanjenje volumena semene tečnosti

Ostale informacije

U okviru REDUCE kliničkog ispitivanja, pokazana je veća incidenca karcinoma prostate *Gleason*-ove skale 8-10 u grupi pacijenata muškog pola koji su bili na terapiji dutasteridom u odnosu na grupu kojoj je primenjen placebo (videti odeljke 4.4. i 5.1). Nije utvrđeno da li postoji uticaj dutasterida na smanjenje veličine prostate ili su faktori povezani sa kliničkim ispitivanjem uticali na rezultate navedene studije.

Postoje izveštaji o pojavi karcinoma dojki kod muškaraca zabeleženih u toku kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U ispitivanjima na dobrovoljcima sa lekom Avodart, pojedinačne dnevne doze dutasterida do 40 mg/dnevno (80 puta više od terapijske doze) primenjivane su 7 dana bez značajnog uticaja na bezbednost pacijenata. U kliničkim ispitivanjima, doze od 5 mg dnevno primenjivane su kod ispitanika unutar perioda od 6 meseci bez pojave dodatnih neželjenih dejstava, u odnosu na neželjena dejstva uočena nakon primene terapijskih doza od 0,5 mg. Ne postoji specifični antidot za lek Avodart, stoga pri sumnji na predoziranje treba primeniti odgovarajuću simptomatsku i suportivnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Urološki lekovi; inhibitori testosteron 5-alfa reduktaze

ATC šifra: G04CB02

Dutasterid redukuje nivo cirkulišućeg dihidrotestosterona (DHT) inhibicijom tipa 1 i tipa 2 izoenzima 5-alfa reduktaze, koji su odgovorni za konverziju testosterona u DHT.

Primena leka Avodart u monoterapiji

Uticaj na DHT/testosteron:

Uticaj dnevne doze leka Avodart na smanjenje nivoa DHT je dozno-zavisan i može se primetiti unutar perioda od 1 do 2 nedelje (smanjenje iznosi 85%, odnosno 90%).

Kod pacijenata sa BHP lečenih dutasteridom u dozi od 0,5 mg/dnevno, srednje smanjenje nivoa DHT u serumu iznosilo je 94% u 1. godini i 93% u 2. godini, dok je srednje povećanje koncentracije testosterona u serumu iznosilo 19% u 1. i 2. godini.

Uticaj na veličinu prostate:

Zapaženo je značajno smanjenje veličine prostate već mesec dana nakon početka terapije i smanjivanje se nastavilo tokom 24 meseca ($p < 0,001$). Primena leka Avodart je dovela do prosečnog smanjenja veličine prostate od 23,6% (sa početnih 54,9 mL na 42,1 mL) u 12. mesecu, u poređenju sa prosečnim smanjenjem od 0,5% (sa 54,0 mL na 53,7 mL) u placebo grupi. Zapaženo je i značajno ($p < 0,001$) smanjenje veličine prelazne zone prostate od 17,8% (sa početnih 26,8 mL na 21,4 mL) u grupi u kojoj je primenjen lek Avodart počevši od 1. meseca nakon početka terapije, tokom naredna 24 meseca, u poređenju sa prosečnim povećanjem od 7,9% (sa početnih 26,8 mL na 27,5 mL) u placebo grupi u 12. mesecu. Trend smanjenja veličine prostate, koji je uočen tokom prve 2 godine dvostruko-slepog terapijskog režima, nastavljen je tokom dodatne 2 godine produženih otvorenih kliničkih ispitivanja. Smanjenje veličine prostate dovodi do poboljšanja simptoma i smanjenja rizika za nastanak AUR i hirurške terapije BHP.

Klinička ispitivanja

Primena leka Avodart u dozi od 0,5 mg dnevno ili placeba ispitana je kod 4325 muških ispitanika sa umerenim do teškim simptomima BHP, veličine prostate ≥ 30 mL i PSA vrednostima opsega između 1,5 i 10 ng/mL tokom tri primarna dvogodišnja multicentrična, multinacionalna, placebo-kontrolisana, dvostruko-slepa klinička ispitivanja efikasnosti. Istraživanja su nastavljena u vidu produženih otvorenih kliničkih ispitivanja do perioda od 4 godine. Svi pacijenti, i dalje uključeni u istraživanje, dobijali su istu dozu od 0,5 mg dutasterida. Na kraju četvorogodišnjeg kliničkog ispitivanja bilo je 37% inicijalno placebo-randomizovanih pacijenata i 40% dutasterid-randomizovanih pacijenata. Većina (71%) od 2340 ispitanika u produženom otvorenom kliničkom ispitivanju, učestvovala je do kraja dodatnog dvogodišnjeg otvorenog terapijskog tretmana.

Najvažniji parametri kliničke efikasnosti bili su Indeks simptoma Američke urološke asocijacije (*American Urological Association Symptom Index - AUA-SI*), maksimalni urinarni protok (Q_{max}) i incidenca akutne urinarne retencije i hirurške intervencije u vezi sa BHP.

AUA-SI je upitnik koji se sastoji iz sedam delova, o simptomima povezanim sa BHP sa maksimalnim rezultatom od 35. Na početku ispitivanja prosečni rezultat iznosio je približno 17. Nakon šest meseci, godinu dana i dve godine terapije placebo grupa imala je prosečno poboljšanje od 2,5, 2,5 i 2,3 poena respektivno, dok je poboljšanje u grupi kod koje je primenjen lek Avodart iznosilo 3,2, 3,8 i 4,5 poena respektivno. Razlike između grupa bile su statistički značajne. Poboljšanje u rezultatima AUA-SI koje je uočeno tokom prve 2 godine dvostruko-slepog terapijskog tretmana se održavalo tokom dodatne 2 godine produženih otvorenih kliničkih ispitivanja.

Q_{max} (maksimalni urinarni protok)

Prosečna početna vrednost Q_{max} tokom ispitivanja je iznosila približno 10 mL/s (normalni $Q_{max} \geq 15$ mL/s). Nakon godinu dana, odnosno dve godine terapije, protok u placebo grupi se poboljšao za 0,8 i 0,9 mL/s respektivno i za 1,7 i 2,0 mL/s u grupi kod koje je primenjen lek Avodart. Razlika između grupa je bila statistički značajna tokom perioda između 1. i 24. meseca. Porast do maksimalne brzine urinarnog protoka uočen je tokom prve dve godine dvostruko-slepog terapijskog režima i održavan je tokom dodatne 2 godine produženih otvorenih kliničkih ispitivanja.

Akutna urinarna retencija i hirurška intervencija

Nakon dve godine terapije, incidenca AUR iznosila je 4,2% u placebo grupi, u odnosu na 1,8% u grupi koja je dobijala lek Avodart (smanjenje rizika od 57%). Navedena razlika je statistički značajna i podrazumeva da 42 pacijenta (95% CI 30-73) treba da budu podvrgnuta dvogodišnjoj terapiji, kako bi se izbegao jedan slučaj AUR.

Incidenca hirurških intervencija povezanih sa BHP nakon dve godine iznosila je 4,1% u placebo grupi i 2,2% u grupi koja je dobijala lek Avodart (smanjenje rizika od 48%). Navedena razlika je statistički značajna i podrazumeva da 51 pacijent (95% CI 33-109) treba da bude podvrgnut dvogodišnjoj terapiji, kako bi se izbegla jedna hirurška intervencija.

Gustina kose

Efekat dutasterida na gustinu kose nije formalno ispitivan tokom faze III, međutim inhibitori 5-alfa reduktaze mogu smanjiti opadanje kose i indukovati rast kose kod ispitanika sa muškim tipom gubitka kose (muška androgena alopecija).

Funkcija tiroidne žlezde

Funkcija tiroidne žlezde praćena je tokom jednogodišnjeg ispitivanja, kod zdravih muškaraca. Na kraju jednogodišnje terapije nivoi slobodnog tiroksina bili su stabilni pri terapiji dutasteridom, ali su nivoi TSH bili blago povećani (za 0,4 MCIU/mL) u poređenju sa placebo. Međutim, iako su nivoi TSH bili promenljivi, srednje vrednosti TSH (1,4 –1,9 MCIU/mL) ostale su u okviru očekivanih vrednosti (0,5 – 5/6 MCIU/mL), nivoi slobodnog tiroksina ostali su unutar granica očekivanih vrednosti i bili su slični za placebo i dutasterid terapijsku grupu. Promene TSH nisu bile klinički značajne. Ni u jednom kliničkom ispitivanju nije dokazano da dutasterid nepovoljno utiče na tiroidnu funkciju.

Neoplazija dojki

U dvogodišnjim kliničkim ispitivanjima, u okviru kojih je izloženost dutasteridu bila 3374 pacijent-godine, kao i u vreme registracije u dvogodišnjem produženom otvorenom kliničkom ispitivanju, zabeležena su 2 slučaja karcinoma dojki kod muških pacijenata lečenih dutasteridom i 1 slučaj kod pacijenta koji je primao placebo. U četvorogodišnjim CombaT i REDUCE kliničkim ispitivanjima u okviru kojih je izloženost dutasteridu bila 17489 pacijent-godina, a izloženost kombinaciji dutasterida i tamsulosina 5027 pacijent-godina, ni u jednoj od navedenih grupa nije bila zabeležena pojava karcinoma dojki kod muškaraca.

Dva kontrolisana, epidemiološka ispitivanja slučaja, jedno sprovedeno u SAD (n=339 slučaja karcinoma dojki i n=6,780 kontrole) i drugo u UK (n=398 slučaja karcinoma dojki i n=3,930 kontrole) u okviru baza podataka o zdravstvenoj zaštiti, pokazala su da nema povećanog rizika za pojavu karcinoma dojke kod muškaraca koji primenjuju inhibitore 5-alfa-reduktaze (videti odeljak 4.4). Rezultati dobijeni u prvom ispitivanju nisu pokazali povezanost sa razvojem karcinoma dojke kod muškaraca (relativni rizik pri upotrebi od godinu dana ili duže pre dijagnoze karcinoma dojke u poređenju sa upotrebom kraćom od godinu dana: 0,70: 95% CI 0,34, 1,45). U drugom ispitivanju, procenjeni odnos šansi za razvoj karcinoma povezanih sa upotrebom inhibitora 5-alfa-reduktaze u poređenju sa odsustvom upotrebe je bio 1,08: 95% CI 0,62, 1,87.

Uzročna povezanost pojave karcinoma dojke kod muškaraca i dugotrajne primene dutasterida nije utvrđena.

Uticaj na plodnost kod muškaraca:

Uticaj 0,5 mg/dnevno dutasterida na karakteristike semene tečnosti, ispitivan je kod zdravih ispitanika starosti od 18. do 52. godine (n=27 dutasterid, n=23 placebo) tokom 52 nedelje terapije i 24 nedelje post-terapijskog praćenja. U 52. nedelji ispitivanja, u grupi koja je primala dutasterid, prosečni procenat redukcije ukupnog broja spermatozoida u odnosu na početne vrednosti, zapremine sperme i pokretljivosti spermatozoida iznosio je 23%, 26% i 18%, respektivno, nakon usklađivanja sa promenama u placebo grupi u odnosu na početne vrednosti. Nije bilo promena u koncentraciji i morfologiji sperme. Nakon 24 nedelje praćenja, srednji procenat promene ukupnog broja spermatozoida u grupi kojoj je primenjen dutasterid ostao je 23% niži od početne vrednosti. Srednje vrednosti svih parametara, u svim vremenskim tačkama ostale su unutar očekivanih vrednosti i nisu dostigle unapred određeni kriterijum za klinički značajnu promenu (30%). Kod dva ispitanika u dutasterid grupi je u 52. nedelji došlo do smanjenja broja spermatozoida više od 90% u odnosu na početnu vrednost, uz delimični oporavak tokom 24 nedelje praćenja. Ne može se isključiti mogućnost smanjenja plodnosti muškaraca.

Primena leka Avodart u kombinovanoj terapiji sa alfa-blokatorom tamsulosinom

U multicentričnom, multinacionalnom, randomizovanom dvostruko-slepom kliničkom ispitivanju na paralelnim grupama (CombaT ispitivanje), procenjena je primena leka Avodart u dozi od 0,5 mg/dnevno (n=1623), tamsulosina u dozi od 0,4 mg/dnevno (n=1611) ili kombinovana primena lekova Avodart 0,5 mg i tamsulosin 0,4 mg (n=1610) kod muških ispitanika sa umerenim do teškim simptomima BHP, veličine prostate ≥ 30 mL i vrednosti PSA u rasponu od 1,5 – 10 nanograma/mL. Približno 53% ispitanika prethodno je bilo izloženo dejstvu inhibitora 5-alfa reduktaze ili terapiji alfa-blokatorima. Primarni cilj efikasnosti tokom prve 2 godine terapije ogledao se u promeni vrednosti Internacionalnog prostata simptom skora (IPSS), standardizovani upitnik od 8 delova, zasnovan na AUA-SI sa dodatnim pitanjima koja se odnose na

kvalitet života. Sekundarni cilj efikasnosti tokom prve dve godine terapije uključivao je vrednosti maksimalnog urinarnog protoka (Qmax) i veličinu prostate. Kombinovana terapija je postigla statističku značajnost za IPSS u 3. mesecu u poređenju sa lekom Avodart i u 9. mesecu u poređenju sa tamsulosinom. Kombinacija je pokazala značajne vrednosti za Qmax, u 6. mesecu u poređenju sa lekom Avodart i u poređenju sa tamsulosinom.

Primarni cilj efikasnosti terapije u trajanju od 4 godine, bio je vreme do prve pojave AUR ili operacije u vezi sa BHP. Nakon terapije u trajanju od 4 godine, primena kombinovane terapije je statistički značajno smanjila rizik od AUR ili operacije u vezi sa BHP (65,8% smanjenje rizika $p < 0,001$ [95% CI 54,7% do 74,1%]) u odnosu na monoterapiju tamsulosinom. Incidenca AUR ili operacije u vezi sa BHP nakon kliničkog ispitivanja u trajanju od 4 godine bila je 4,2% za kombinovanu terapiju i 11,9% kod primene tamsulosina ($p < 0,001$). U poređenju sa primenom leka Avodart u monoterapiji, kombinovana terapija je smanjila rizik od AUR ili operacije u vezi sa BHP za 19,6% ($p = 0,18$ [95% CI -10,9% do 41,7%]). Incidenca AUR ili operacije u vezi sa BHP nakon kliničkog ispitivanja u trajanju od 4 godine, bila je 4,2% za kombinovanu terapiju i 5,2% za lek Avodart.

Sekundarni ciljevi efikasnosti nakon terapije u trajanju od 4 godine podrazumevaju vreme kliničke progresije (definisane kao kombinacija parametara: pogoršanje IPSS za ≥ 4 poena, pojava AUR povezana sa BHP, inkontinencija, infekcija urinarnog trakta (IUT) i bubrežna insuficijencija), promenu IPSS, maksimalni urinarni protok (Qmax) i volumen prostate.

Rezultati nakon primene terapije unutar perioda od 4 godine navedeni su u tabeli u daljem tekstu:

Parametar	Vremenska odrednica	Kombinacija	Avodart	Tamsulosin
AUR ili operacija u vezi sa BHP (%)	Incidenca u 48. mesecu	4,2	5,2	11,9a
Klinička progresija* (%)	48. mesec	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (jedinice)	[početni nivo] 48. mesec (promena u odnosu na početni nivo)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Qmax (mL/s)	[početni nivo] 48. mesec (% promena u odnosu na početni nivo)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Veličina prostate (mL)	[početni nivo] 48. mesec (% promena u odnosu na početni nivo)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Veličina prelazne zone prostate (mL)#	[početni nivo] 48. mesec (promena u odnosu na početni nivo)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
Indeks BHP uticaja (BII) (jedinice)	[početni nivo] 48. mesec (promena u odnosu na početni nivo)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
8. pitanje IPSS (zdravstveno stanje u vezi sa BHP) (jedinice)	[početni nivo] 48. mesec (promena u odnosu na početni nivo)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Osnovne vrednosti su srednje vrednosti i promene u odnosu na osnovne vrednosti su prilagođene srednjim vrednostima.

*Klinička progresija je definisana kao skup od: pogoršanje IPSS za ≥ 4 jedinice, AUR događaji u vezi sa BHP, inkontinencija, infekcija urinarnog trakta (IUT) i bubrežna insuficijencija.

#Mereni na određenim mestima (13% randomizovanih ispitanika)

- Kombinovana terapija postigla je statističku značajnost ($p < 0,001$) u poređenju sa primenom tamsulosina, u 48. mesecu terapije
- Kombinovana terapija postigla je statističku značajnost ($p < 0,001$) u poređenju sa primenom leka Avodart, u 48. mesecu terapije

Kardiovaskularna neželjena dejstva

U okviru četvorogodišnjeg BPH kliničkog ispitivanja primene leka Avodart u kombinaciji sa tamsulosinom kod 4844 ispitanika muškog pola (CombAT kliničko ispitivanje) incidenca prijavljenih događaja srčane insuficijencije u grupi kojoj je primenjena kombinovana terapija (14/1610, 0,9%) bila je veća nego u grupi kojoj je primenjena monoterapija; lek Avodart (4/1623, 0,2%) i tamsulosin (10/1611, 0,6%).

U okviru drugog četvorogodišnjeg ispitivanja kod 8231 ispitanika muškog pola starosti od 50 do 75 godina, s prethodno negativnim nalazom biopsije na karcinom prostate i početnom PSA vrednošću između 2,5 ng/mL i 10,0 ng/mL za osobe muškog pola starosti između 50 i 60 godina ili između 3 nanograma/mL i 10,0 ng/mL za osobe muškog pola starijih od 60 godina (REDUCE ispitivanje) zabeležena je veća incidenca prijavljenih događaja srčane insuficijencije kod osoba kojima je primenjena terapija lekom Avodart u dozi od 0,5 mg jednom dnevno (30/4105, 0,7%) u odnosu na osobe kojima je primenjen placebo (16/4126, 0,4%). Post-hok analiza navedenog ispitivanja pokazala je veću incidencu prijavljenih događaja srčane insuficijencije kod osoba kojima je primenjena terapija lekom Avodart uz istovremenu primenu alfa-blokatora (12/1152, 1,0%) u odnosu na osobe kojima je primenjena terapija lekom Avodart bez primene alfa-blokatora (18/2953, 0,6%), primenjen placebo i alfa-blokator (1/1399, <0,1%), ili primenjen placebo bez primene alfa-blokatora (15/2727, 0,6%) (videti odeljak 4.4).

U okviru meta-analize 12 randomizovanih placebo ili komparator kontrolisanih kliničkih ispitivanja (n=18,802), u kojima je procenjivan rizik od razvoja kardiovaskularnih neželjenih dejstava usled primene leka Avodart (u poređenju sa kontrolom), nije pronađen dosledni statistički značajan porast rizika od srčane insuficijencije (RR 1,05; 95% CI 0,71, 1,57), akutnog infarkta miokarda (RR 1,00; 95% CI 0,77, 1,30) ili šloga (RR 1,20; 95% CI 0,88, 1,64).

Karcinom prostate i tumori visokog stepena maligniteta

U okviru četvorogodišnjeg ispitivanja poređenja primene placeba i leka Avodart kod 8231 ispitanika muškog pola starosti od 50 do 75 godina, s prethodno negativnim nalazom biopsije na karcinom prostate i početnom PSA vrednošću između 2,5 ng/mL i 10,0 ng/mL za osobe muškog pola starosti između 50 i 60 godina ili između 3 ng/mL i 10,0 ng/mL za osobe muškog pola starijih od 60 godina (REDUCE ispitivanje), za 6706 ispitanika dobijeni su podaci nakon biopsije prostate (prvenstveno predviđene protokolom) i korišćeni za određivanje *Gleason*-ovog skora. U navedenom ispitivanju, kod 1517 ispitanika dijagnostifikovan je karcinom prostate. Većina karcinoma prostate otkrivenih biopsijom u obe ispitivane grupe bila je niskog stepena maligniteta (*Gleason* 5-6, 70%)

Veća incidenca karcinoma prostate *Gleason*-ove skale 8-10 zabeležena je u grupi ispitanika kojima je primenjen lek Avodart (n=29, 0,9%) u odnosu na grupu kojoj je primenjen placebo (n=19, 0,6%) (p=0,15). U toku prve i druge godine ispitivanja, broj ispitanika sa karcinomom prostate *Gleason*-ove skale 8-10 bio je jednak u grupi kojoj je primenjen lek Avodart (n=17, 0,5%) i grupi kojoj je primenjen placebo (n=18, 0,5%). U toku treće i četvrte godine ispitivanja veći broj karcinoma prostate *Gleason*-ove skale 8-10 zabeležen je u grupi kojoj je primenjen lek Avodart (n=12, 0,5%) u odnosu na grupu kojoj je primenjen placebo (n=1, <0,1%) (p=0,0035). Ne postoje dostupni podaci o uticaju primene leka Avodart nakon perioda od 4 godine kod muškaraca sa rizikom od razvoja karcinoma prostate. Procenat ispitanika kojima je dijagnostifikovan karcinom prostate *Gleason*-ove skale 8-10 bio je konzistentan u toku perioda ispitivanja (u toku prve i druge kao i treće i četvrte godine ispitivanja) u grupi kojoj je primenjen lek Avodart (0,5% u toku celog perioda ispitivanja), dok je u grupi kojoj je primenjen placebo, procenat ispitanika kojima je dijagnostifikovan karcinom prostate *Gleason*-ove skale 8-10 bio je niži u toku treće i četvrte godine ispitivanja u odnosu na prvu i drugu godinu (<0,1% u odnosu na 0,5% respektivno) (videti odeljak 4.4.). Nije bilo razlike u incidenci pojave karcinoma prostate *Gleason*-ove skale 7-10 (p=0,81).

Dodatno dvogodišnje praćenje ishoda REDUCE ispitivanja nije pokazalo pojavu novih slučajeva karcinoma prostate *Gleason*-ove skale 8-10.

U četvorogodišnjoj studiji (CombAT) nije rađena biopsija i sve dijagnoze kancera prostate su bile bazirane na prethodno vršenim biopsijama, kancer stepena *Gleason* 8-10 je bio dijagnostifikovan kod (n=8, 0,5%)

pacijenata koji su primali dutasterid, kod (n=11, 0,7%) pacijenata koji su primali tamsulosin i kod (n=5, 0,3%) pacijenata koji su primali kombinovanu terapiju.

U četiri različita epidemiološka, populaciona ispitivanja (dva sprovedena na ukupnoj populaciji od 174895, jedno na populaciji od 13892 i jedno na populaciji od 38058) pokazano je da upotreba inhibitora 5-alfa reduktaze nije povezana sa pojavom karcinoma prostate visokog stepena maligniteta, kao ni sa pojavom karcinoma prostate ili ukupnom smrtnošću.

Nije utvrđeno da li postoji uzročna povezanost primene leka Avodart i pojave karcinoma prostate visokog maligniteta.

Efekti na seksualnu funkciju

Efekti primene fiksne kombinacije dutasterida i tamsulosina na seksualnu funkciju procenjivani su u okviru dvostruko-slepeg placebo kontrolisanog ispitivanja kod seksualno aktivnih muškaraca sa BHP (n=243 kombinacija dutasterida i tamsulosina, n=246 placebo). Prema upitniku o seksualnom zdravlju muškaraca (*Men's Sexual Health Questionnaire* - MSHQ) sprovedenom u toku 12 meseci u grupi koja je bila na kombinovanoj terapiji zabeleženo je statistički značajno ($p < 0,001$) veće smanjenje seksualne funkcije (pogoršanje). Smanjenje se uglavnom odnosilo na pogoršanje ejakulacije i ukupnog zadovoljstva, a ne na pogoršanje erekcije. Ovi efekti nisu uticali na percepciju ispitanika o kombinovanoj terapiji, gde je zabeleženo statistički značajno veće zadovoljstvo u toku ispitivanja u odnosu na placebo ($p < 0,05$). Prijavljena su neželjena dejstva koja su se desila u toku 12 meseci trajanja ispitivanja i približno polovina prijavljenih neželjenih dejstava je prestala u periodu od 6 meseci nakon primene terapije.

Poznato je da primena kombinovane terapije dutasterida i tamsulosina, kao i monoterapija dutasteridom izaziva neželjena dejstva vezana za seksualnu funkciju (videti odeljak 4.8).

Kao što je primećeno i tokom drugih ispitivanja, uključujući CombAT i REDUCE studije, incidenca neželjenih dejstava vezanih za seksualnu funkciju se smanjuje tokom vremena i sa nastavljenom primenom terapije.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon primene jedne doze dutasterida u pojedinačnoj dozi od 0,5 mg oralnim putem, vreme postizanja maksimalne koncentracije dutasterida u serumu iznosi 1 do 3 sata. Apsolutna biološka raspoloživost je približno 60%. Hrana ne utiče na biološku raspoloživost dutasterida.

Distribucija

Dutasterid ima veliki volumen distribucije (300 do 500 L) i u visokom procentu se vezuje za proteine plazme ($>99,5\%$). U skladu sa dnevnim doziranjem, koncentracije dutasterida u serumu dostižu 65% koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže nakon mesec dana, a približno 90% nakon tri meseca.

Koncentracije u serumu u stanju dinamičke ravnoteže (C_{ss}) od približno 40 ng/mL, postižu se nakon 6 meseci primene 0,5 mg dnevno. Prosečno izdvajanje dutasterida iz seruma u spermu iznosi 11,5%.

Biotransformacija

Dutasterid se intenzivno metaboliše *in vivo*. *In vitro*, citohrom P450 3A4 i 3A5 metabolišu dutasterid na tri monohidroksilna metabolita i jedan dihidroksilni metabolit.

Nakon oralne primene dutasterida u dozi od 0,5 mg/dnevno do stanja ravnoteže, putem fecesa se u nepromenjenom obliku izlučuje 1,0% do 15,4% (prosečno 5,4%) dutasterida. Ostatak se izlučuje putem fecesa u obliku 4 velika metabolita koji čine 39%, 21%, 7%, i 7% materijala povezanog sa lekom i 6 malih metabolita (čine manje od 5%). U humanom urinu otkriveni su tragovi neizmenjenog dutasterida (manje od 0,1% doze).

Eliminacija

Eliminacija dutasterida je dozno zavisna i mogu se opisati dva paralelna puta eliminacije, jedan koji se može saturisati pri klinički relevantnim koncentracijama i drugi koji se ne može saturisati.

Pri niskim serumskim koncentracijama (manje od 3 ng/mL), dutasterid se brzo eliminiše kako putem eliminacije koji zavisi od koncentracije, tako i putem nezavisnim od koncentracije leka. Nakon primene pojedinačnih doza dutasterida od 5 mg ili manje, dolazi do brze eliminacije leka i poluvreme eliminacije leka je kratko i iznosi 3 do 9 dana.

Pri primeni leka u terapijskim koncentracijama, nakon ponovljenog doziranja od 0,5 mg/dnevno, dominira sporiji, linearni put eliminacije i poluvreme eliminacije iznosi približno 3 do 5 nedelja.

Stariji pacijenti

Farmakokinetika dutasterida ispitivana je kod 36 zdravih, muških ispitanika starosti između 24 i 87 godina, nakon primene pojedinačne doze od 5 mg dutasterida. Nije primećen značajan uticaj starosti pacijenta na izloženost dutasteridu, ali je poluvreme eliminacije dutasterida bilo kraće kod muškaraca mlađih od 50 godina. Nije utvrđena statistička značajnost razlike poluvremena eliminacije leka između starosne grupe 50 do 69 godina i grupe sa osobama starijim od 70 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije ispitan efekat bubrežne insuficijencije na farmakokinetiku dutasterida. Međutim, u humanom urinu, u stanju ravnoteže je pronađeno manje od 0,1% koncentracije doze od 0,5 mg dutasterida, pa se ne očekuje klinički značajno povećanje koncentracije dutasterida u plazmi kod pacijenata sa oštećenjem bubrega (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije ispitan efekat hepatičke insuficijencije na farmakokinetiku dutasterida (videti odeljak 4.3). Kako se dutasterid uglavnom eliminiše metaboličkim putem, očekuje se da će kod navedenih pacijenata biti povećana koncentracija dutasterida u plazmi, a poluvreme eliminacije dutasterida produženo (videti odeljak 4.2 i odeljak 4.4).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Dosadašnja ispitivanja opšte toksičnosti, genotoksičnosti i kancerogenosti nisu ukazala na poseban rizik primene kod ljudi.

Studije reproduktivne toksičnosti sprovedene na mužjacima pacova, pokazale su smanjenje težine prostate i semenih kesica, smanjenu sekreciju pomoćnih genitalnih žlezda i redukciju pokazatelja plodnosti (usled farmakološkog efekta dutasterida). Nije poznata klinička relevantnost navedenih podataka.

Kao i kod primene drugih inhibitora 5-alfa reduktaze, primećena je feminizacija fetusa muškog pola kod pacova i zečeva nakon primene dutasterida tokom gestacije. Dutasterid je detektovan u krvi ženki pacova nakon ukrštanja sa mužjacima koji su primali dutasterid. Nakon primene dutasterida tokom gestacije kod primata, nije primećena feminizacija fetusa muškog pola pri koncentracijama u krvi značajno većim od onih koje se mogu javiti u ljudskoj spermi. Malo je verovatno da će se javiti neželjena dejstva kod fetusa muškog pola usled prenosa dutasterida putem sperme.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

mono-di-gliceridi kaprilne/kaprinske kiseline
butilhidroksitoluen (E321)

Omotač kapsule:

želatin
glicerol
titan-dioksid (E171)
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)
trigliceridi srednje dužine lanca
lecitin (može da sadrži ulje soje)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC-Aluminijumski blister, koji sadrži 10 kapsula, mekih.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži tri blistera (ukupno 30 kapsula, mekih) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

S obzirom da se dutasterid apsorbuje preko kože, potrebno je izbegavati kontakt sa oštećenim kapsulama. Potrebno je odmah oprati sapunom i vodom kontaktnu površinu kože, ukoliko dođe do kontakta sa oštećenom kapsulom (videti odeljak 4.4).

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

EVROPA LEK PHARMA D.O.O. BEOGRAD, Bore Stankovića 2, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000378192 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 16.12.2013.

Datum poslednje obnove dozvole: 07.11.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2024.