

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Dupro 0,5 mg meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka kapsula sadrži 0,5 mg dutasterida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaka kapsula sadrži tragove lecitina (može sadržavati sojino ulje) (E322)

Svaka kapsula sadrži 299,46 mg propilenglikola

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka

Dupro su duguljaste kapsule od meke želatine (približno 16,5 x 6,5 mm), svijetlo žute boje, ispunjene prozirnom tekućinom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

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

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

4.2. Doziranje i način primjene

Dupro se može primijeniti sam ili u kombinaciji s alfa-blokatorom tamsulozinom (0,4 mg) (vidjeti dio 4.4, 4.8 i 5.1).

Doziranje

Odrasli (uključujući starije osobe)

Preporučena doza Dupro je jedna kapsula (0,5 mg) primijenjena peroralno jedanput na dan. Iako se poboljšanje može primijetiti i u ranoj fazi, može proći i do šest mjeseci prije nego se postigne odgovor na liječenje. U starijih bolesnika nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije ispitivan učinak oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku dutasterida. Ne predviđa se da bi bilo potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije ispitivan učinak oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku dutasterida, stoga je potreban oprez u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4 i 5.2). Primjena dutasterida je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3).

Način primjene

Dupro kapsule se moraju progutati cijele, a ne žvakati ili otvarati jer dodir sa sadržajem kapsule može dovesti do iritacije sluznice usne šupljine i ždrijela.

Dupro se može uzeti uz hranu ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Dupro je kontraindiciran u:

Bolesnika preosjetljivih na djelatnu tvar, ostale inhibitore 5-alfa reduktaze, soju, kikiriki ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Žena, djece i adolescenata (vidjeti dio 4.6).

Bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Zbog potencijalno povećanog rizika od štetnih događaja (uključujući i zatajenje srca), kombinirana terapija se mora propisati nakon pažljive procjene odnosa koristi i rizika, te nakon razmatranja drugih mogućnosti liječenja uključujući i monoterapiju (vidjeti dio 4.2).

Rak prostate i tumori visokog stupnja maligniteta

U četverogodišnjem multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju (ispitivanje REDUCE) ispitivao se učinak dutasterida 0,5 mg dnevno u odnosu na placebo u muškaraca s povišenim rizikom od raka prostate (uključujući muškarce u dobi od 50 do 75 godina kojima su vrijednosti PSA bile od 2,5 do 10 ng/ml i u kojih je biopsija prostate bila negativna 6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje). Rezultati ovog ispitivanja su otkrili veću incidenciju raka prostate Gleasonovog skora 8-10 u muškaraca koji su uzimali dutasterid (n=29; 0,9%) nego u onih koji su uzimali placebo (n=19; 0,6%). Odnos između dutasterida i raka prostate Gleasonovog skora 8-10 nije jasan. Muškarci koji uzimaju dutasterid moraju biti podvrgnuti redovitim pretragama radi procjene rizika razvoja raka prostate (vidjeti dio 5.1).

Učinak na prostata specifični antigen (PSA)

Koncentracija prostata specifičnog antigena (PSA) u serumu je važna komponenta u otkrivanju raka prostate. Dutasterid uzrokuje smanjenje srednje vrijednosti razine PSA u serumu za približno 50%, nakon 6 mjeseci liječenja.

U bolesnika koji primaju dutasterid mora se odrediti nova početna vrijednost PSA nakon šest mjeseci liječenja dutasteridom. Nakon toga preporuča se redovito pratiti vrijednosti PSA. Svaki potvrđeni porast PSA od najniže zabilježene vrijednosti, tijekom liječenja dutasteridom, može ukazati na prisutnost raka prostate ili nesuradljivost bolesnika na terapiji dutasteridom, te se mora pažljivo procijeniti, čak i ako su te vrijednosti još uvijek unutar normalnog raspona za muškarce koji ne uzimaju inhibitore 5 α -reduktaze (vidjeti dio 5.1). Prilikom interpretacije PSA vrijednosti u bolesnika koji uzima dutasterid, moraju se uzeti i prijašnje vrijednosti PSA za usporedbu.

Liječenje dutasteridom ne utječe na upotrebu PSA kao testa koji pomaže u dijagnosticiranju raka prostate nakon što je utvrđena nova početna vrijednost.

Ukupne razine PSA u serumu vraćaju se na početne vrijednosti unutar 6 mjeseci nakon prestanka liječenja. Omjer slobodnog i ukupnog PSA ostaje konstantan čak i pod utjecajem dutasterida. Ukoliko liječnik izabere postotak slobodnog PSA kao pomoćni parametar u otkrivanju raka prostate u muškaraca koji su na terapiji dutasteridom, prilagođavanje vrijednosti ne čini se potrebnim.

Prije početka liječenja dutasteridom te periodički tijekom trajanja terapije, mora se u bolesnika s BHP-om učiniti digitorektalni pregled kao i ostale pretrage za otkrivanje raka prostate.

Kardiovaskularni štetni događaji

U dva klinička ispitivanja u trajanju od 4 godine, incidencija srčanog zatajenja (kompozitni pojam za prijavljene događaje, prvenstveno „zatajenja srca“ i „kongestivno zatajenje srca“) bila je granično viša u ispitanika koji su uzimali kombinaciju dutasterida i alfa blokatora, prvenstveno tamsulozina, nego u ispitanika koji nisu uzimali takvu kombinaciju lijekova. U tim kliničkim ispitivanjima incidencija srčanog zatajenja je bila niža u svim aktivno liječenim skupinama u usporedbi s placebom, a drugi dostupni podaci za dutasterid ili alfa blokatore ne podupiru zaključak o povećanom riziku od kardiovaskularnih bolesti (vidjeti dio 5.1).

Neoplazija dojke

Rak dojke rijetko je zabilježen u muškaraca koji su uzimali dutasterid u kliničkim ispitivanjima i tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. Međutim, epidemiološka ispitivanja nisu pokazala povećanje rizika za razvoj raka dojke u muškaraca prilikom primjene inhibitora 5-alfa reduktaze (vidjeti dio 5.1.). Liječnici moraju upozoriti svoje bolesnike da odmah prijave sve promjene u tkivu dojki kao što su kvržice ili iscjedak iz bradavice.

Oštećenja kapsule

Dutasterid se apsorbira kroz kožu, stoga žene, djeca i adolescenti moraju izbjegavati kontakt s oštećenim kapsulama (vidjeti dio 4.6). Ukoliko je došlo do kontakta s oštećenom kapsulom, područje kontakta mora se 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 blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2, 4.3 i 5.2).

Promjene raspoloženja i depresija

Kod bolesnika liječenih drugim oralnim inhibitorom 5-alfa reduktaze zabilježene su promjene raspoloženja, uključujući depresivno raspoloženje, depresiju i, rjeđe, suicidalne ideje. Potrebno je savjetovati bolesnicima da potraže liječnički savjet ukoliko se pojavi bilo koji od ovih simptoma.

Pomoćne tvari

Lecitin dobiven iz soje može sadržavati sojine proteine. Stoga, lecitin (soja) može biti alergen za bolesnike koji su preosjetljivi na soju.

Ovaj lijek sadrži 299,46 mg propilenglikola u jednoj kapsuli.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Za informacije o smanjenju koncentracije PSA u serumu za vrijeme liječenja dutasteridom i smjernicama o otkrivanju raka prostate, vidjeti dio 4.4.

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku dutasterida

Uporaba zajedno s inhibitorima CYP3A4 i/ili inhibitorima P-glikoproteina:

Dutasterid se većim dijelom eliminira metabolizmom. *In vitro* ispitivanja pokazuju da taj metabolizam kataliziraju CYP3A4 i CYP3A5. Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija s potentnim inhibitorom CYP3A4. Međutim, u populacijskim farmakokinetičkim ispitivanjima, koncentracije dutasterida u serumu bile su prosječno 1,6 do 1,8 puta veće u malog broja bolesnika istodobno liječenih verapamilom ili diltiazemom (umjereni inhibitori CYP3A4 i inhibitori P-glikoproteina), nego u ostalih bolesnika.

Dugotrajna kombinacija dutasterida s lijekovima koji su potentni inhibitori enzima CYP3A4 (npr. ritonavir, indinavir, nefazodon, itrakonazol, ketokonazol primijenjen peroralno) može povišiti 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 dugi poluvijek eliminacije može dodatno 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 primjene pojedinačne doze od 5 mg dutasterida nije utjecala na farmakokinetiku dutasterida.

Učinci dutasterida na farmakokinetiku drugih lijekova

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Dutasterid je kontraindiciran za primjenu u žena.

Trudnoća

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

Kao i kod primjene svih inhibitora 5 alfa reduktaze, ukoliko je bolesnikova partnerica trudna ili bi mogla biti trudna preporuča se uporaba prezervativa kako bi se izbjeglo izlaganje partnerice sjemenu.

Za informacije o pretkliničkim 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 mogućnosti smanjene plodnosti u muškaraca.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Na temelju farmakodinamičkih svojstava dutasterida, tijekom liječenja dutasteridom, ne očekuje se utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8. Nuspojave

Dutasterid kao monoterapija

Otprilike 19% od 2167 bolesnika koji su primali dutasterid u dvogodišnjem placebo kontroliranim ispitivanjem faze III razvilo je nuspojave tijekom prve godine liječenja. Većina nuspojava bile su blage do umjerene i vezane uz reproduktivni sustav. Nije bilo očitih promjena vezanih uz profil štetnih događaja tijekom sljedeće dvije godine otvorenog nastavka ispitivanja.

Sljedeća tablica pokazuje nuspojave zabilježene u kontroliranim kliničkim ispitivanjima, te iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet. Navedeni štetni događaji iz kliničkih ispitivanja povezani su s lijekom prema mišljenju ispitivača (incidencija $\geq 1\%$), te prijavljeni s višom incidencijom u skupini bolesnika liječenih dutasteridom u odnosu na skupinu liječenu placebo tijekom prve godine liječenja. Štetni događaji iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet prikupljeni su putem spontanijh prijava, stoga je njihova prava incidencija nepoznata:

Vrlo često ($\geq 1/10$): često ($\geq 1/100$, $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti na temelju 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%	1,7%
	promijenjen (smanjen) 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	

* Ti su štetni događaji na reproduktivnom sustavu povezani s liječenjem dutasteridom (primijenjenim u monoterapiji i u kombinaciji s tamsulozinom). Ti štetni događaji mogu potrajati i nakon prekida liječenja, a uloga dutasterida u njihovoj perzistenciji nije poznata.

^ Uključuje smanjenje volumena sjemena

+ Uključuje osjetljivost dojki i povećanje dojki

Dutasterid u kombinaciji s alfa-blokatorom tamsulozinom

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

Sljedeći su štetni događaji povezani s lijekom prema mišljenju ispitivača prijavljeni s incidencijom $\geq 1\%$ tijekom prve godine liječenja u CombAT ispitivanju; incidencije tih događaja tijekom četiri godine liječenja prikazane su u sljedećoj tablici:

Organski sustav	Nuspojava	Incidencija tijekom perioda liječenja			
		godina 1	godina 2	godina 3	godina 4
	kombinacija ^a (n) dutasterid tamsulozin	(n=1610) (n=1623) (n=1611)	(n=1428) (n=1464) (n=1468)	(n=1283) (n=1325) (n=1281)	(n=1200) (n=1200) (n=1112)
Poremećaji živčanog sustava	omaglica				
	kombinacija ^a	1,4%	0,1%	< 0,1%	0,2%
	dutasterid	0,7%	0,1%	< 0,1%	< 0,1%
	tamsulozin	1,3%	0,4%	< 0,1%	0%
Srčani poremećaji	zatajenje srca (kompozitni 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 reproduktivnog sustava i dojki, psihijatrijski poremećaji, pretrage	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%
	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 ^d				
	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%

^aKombinacija = dutasterid 0,5 mg jedanput dnevno s tamsulozinom 0,4 mg jedanput dnevno

^bZatajenje srca je kompozitni pojam koji 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, zatajenje ventrikula, kardiopulmonarnu insuficijenciju, kongestivnu kardiomiopatiju

^cOvi štetni događaji na reproduktivnom sustavu su povezani s liječenjem dutasteridom (uključujući monoterapiju i kombinaciju s tamsulozinom). Ti štetni događaji mogu potrajati i nakon prestanka liječenja. Uloga dutasterida u njihovoj perzistenciji nije poznata.

^dUključuje osjetljivosti dojki i njihovo povećanje

[^]Uključuje smanjeni volumen sjemene tekućine.

Ostali podaci

REDUCE ispitivanje pokazalo je višu incidenciju raka prostate Gleasonovog skora 8-10 u muškaraca liječenih dutasteridom u odnosu na placebo skupinu (vidjeti dio 4.4 i 5.1). Nije razjašnjeno je li ovaj nalaz posljedica učinka dutasterida na smanjenje volumena prostate ili čimbenicima povezanim sa samim ispitivanjem.

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

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

4.9. Predoziranje

U ispitivanjima dutasterida na dobrovoljcima primijenjene su pojedinačne dnevne doze do 40 mg/dan (80 puta terapijska doza) tijekom 7 dana i nisu primijećeni značajni problemi u sigurnosti primjene lijeka. U kliničkim ispitivanjima primijenjene su doze od 5 mg dnevno tijekom 6 mjeseci i nisu zabilježene dodatne nuspojave u odnosu na one koje su primijećene u terapijskim dozama od 0,5 mg. Ne postoji specifični antidot za dutasterid, stoga se kod sumnje na predoziranje moraju primijeniti odgovarajuće simptomatsko i suportivno liječenje.

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 tip I i tip II izoenzima 5 α -reduktaze koji su odgovorni za pretvorbu testosterona u 5 α -DHT.

Dutasterid kao monoterapija

Učinci na DHT/testosteron:

Učinak dnevnih doza dutasterida 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-a u serumu bio je 94% u prvoj godini i 93% u drugoj godini, a medijan povećanja testosterona u serumu bio je 19% u prvoj i drugoj godini.

Učinak na volumen prostate:

Značajno smanjenje volumena prostate zabilježeno je već mjesec dana nakon početka liječenja, te se nastavilo tijekom 24 mjeseca ($p < 0,001$). Dutasterid je uzrokovao srednju vrijednost smanjenja ukupnog volumena prostate od 23,6% (s 54,9 ml na 42,1 ml) nakon 12 mjeseci liječenja, u usporedbi s srednjom vrijednosti smanjenja od 0,5% (s 54,0 ml na 53,7 ml) u skupini koja je primala placebo. Značajna ($p < 0,001$) smanjenja volumena prijelazne zone prostate zabilježena su već nakon mjesec dana i nastavljena su tijekom 24 mjeseca, sa srednjom vrijednosti smanjenja volumena prijelazne zone prostate od 17,8% (s 26,8 ml na početku na 21,4 ml) u skupini koja je primala dutasterid, u usporedbi sa srednjom vrijednosti povećanja volumena prijelazne zone prostate od 7,9% (s 26,8 ml na 27,5 ml) 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 otvorenog nastavka kliničkog ispitivanja. Smanjenje veličine prostate rezultira poboljšanjem simptoma i smanjuje rizik od AUR i kirurškog zahvata prostate zbog BHP.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Dutasterid 0,5 mg/dan je uspoređivan s placebom u 4325 muških ispitanika s umjerenim do teškim simptomima BHP, koji su imali prostatu volumena ≥ 30 ml i vrijednost PSA unutar 1,5-10 ng/ml u tri dvogodišnja multicentrična, multinacionalna, placebo kontrolirana, dvostruko slijepa ispitivanja primarne djelotvornosti. Ispitivanja su produljena do 4 godine, kao otvoreni nastavak ispitivanja, sa svim preostalim bolesnicima u ispitivanju na terapiji dutasteridom u istoj dozi od 0,5 mg. Trideset sedam posto bolesnika početno randomiziranih u placebo skupinu i 40% bolesnika randomiziranih u dutasterid skupinu sudjelovalo je u četverogodišnjem ispitivanju. U otvorenom nastavku ispitivanja većina (71%) od 2340 ispitanika završilo je dodatne dvije godine tzv. otvorenog (open-label) liječenja.

Najvažniji parametri kliničke djelotvornosti bili su Indeks simptoma američkog urološkog društva (AUA-SI engl.; *American Urological Association Symptom Index*), maksimalni protok urina (Q_{max}), te incidencija akutne urinarne retencije (AUR) i kirurški zahvat prostate zbog BHP.

AUA-SI je upitnik sa sedam pitanja o simptomima BHP, s maksimalnim brojem bodova od 35. Na početku je prosječni rezultat bio približno 17. Nakon šest 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 dutasterid pokazala poboljšanje za 3,2 (6 mjeseci), 3,8 (1. godina) i 4,5 (2. godina) boda. Razlike između skupina su statistički značajne. Poboljšanje u AUA-SI vidljivo tijekom prve dvije godine dvostruko slijepog liječenja održano je i tijekom dodatne dvije godine otvorenog nastavka ispitivanja.

Q_{max} (maksimalni protok urina):

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

Akutna urinarna retencija i kirurška intervencija

Nakon dvije godine liječenja, incidencija AUR bila je 4,2% u placebo skupini naspram 1,8% u skupini liječenoj dutasteridom (smanjenje rizika za 57%). Ova razlika je statistički značajna i ukazuje da treba liječiti 42 bolesnika (95% CI: 30-75) tijekom dvije godine kako bi se izbjegao jedan slučaj AUR.

Incidencija kirurškog zahvata prostate zbog BHP nakon 2 godine liječenja bila je 4,1% u skupini koja je primala placebo i 2,2% u skupini liječenoj dutasteridom (smanjenje rizika za 48%). Ova razlika je statistički značajna i znači da treba liječiti 51 bolesnika (95% CI 33-109) tijekom dvije godine kako bi se izbjegao jedan slučaj kirurške intervencije.

Distribucija dlaka

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

Funkcija štitnjače:

Funkcija štitnjače proučavana je u jednogodišnjem ispitivanju 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 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 skupinu liječenu dutasteridom, promjene TSH ne smatraju se klinički značajnima. Niti jedno kliničko ispitivanje nije pokazalo da dutasterid štetno djeluje 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 nastavkom ispitivanja, zabilježena su 2 slučaja raka dojke u skupini bolesnika koji su primali dutasterid i 1 slučaj u skupini bolesnika koja je primala placebo. U četverogodišnjem CombAT i REDUCE kliničkom ispitivanju, tijekom kojih je izloženost dutasteridu iznosila 17489 bolesnik-godina, a izloženost kombinaciji dutasterida i tamsulozina 5027 bolesnik-godina, nije bilo prijavljenih slučajeva raka dojke niti u jednoj od ispitivanih skupina.

Dva epidemiološka ispitivanja usporednih grupa, jedno provedeno u SAD-u (n=339 slučajeva raka dojke i n=6780 kontrolnih slučajeva) te drugo u zdravstvenim bazama podataka Velike Britanije (n=398 slučajeva raka dojke te n=3930 kontrolnih slučajeva) nisu pokazala porast u riziku od razvoja raka dojke u muškaraca kod uporabe inhibitora 5-alfa reduktaze (vidjeti dio 4.4). Rezultati iz prvog ispitivanja nisu identificirali pozitivnu vezu za rak dojke u muškaraca (relativni rizik kod primjene ≥ 1 godine dana prije dijagnoze raka dojke u usporedbi s primjenom < 1 godine dana: 0,70: 95% CI 0,34, 1,45). U drugom ispitivanju procijenjeni omjer izgleda za rak dojke povezan s uporabom inhibitora 5-alfa reduktaze u usporedbi s neuporabom iznosio je 1,08: 95% CI 0,62, 1,87).

Uzročna povezanost između pojave raka dojke u muškaraca i dugoročne uporabe dutasterida nije utvrđena.

Učinci na mušku plodnost

Učinci dutasterida u dozi od 0,5 mg/dnevno na karakteristike sjemena ispitivani su u zdravih dobrovoljaca u dobi od 18 do 52 godine (n=27 dutasterid, n= 23 placebo) tijekom 52 tjedna liječenja i 24 tjedna praćenja nakon liječenja. Nakon 52 tjedna, srednja vrijednost postotka smanjenja ukupnog broja spermija, volumena sjemena i pokretljivosti spermija u odnosu na početne vrijednosti iznosili su 23%, 26% i 18% u skupini liječenoj dutasteridom nakon prilagodbe prema promjenama od početnih vrijednosti u odnosu na placebo skupinu. Koncentracija i morfologija spermija ostala je nepromijenjena. Nakon 24 tjedna praćenja, srednja vrijednost postotka promjene ukupnog broja spermija u skupini liječenoj dutasteridom ostala je 23% niža u odnosu na početnu. Iako su srednje vrijednosti za sve parametre u svim vremenskim točkama ostale unutar raspona 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% u odnosu na početne vrijednosti nakon 52 tjedna, uz djelomični oporavak tijekom 24 tjedna praćenja. Ne može se isključiti mogućnost smanjenja plodnosti u muškaraca.

Dutasterid u kombinaciji s alfa-blokatorom tamsulozinom

Liječenje dutasteridom u dozi 0,5 mg/dan (n=1623), tamsulozinom u dozi 0,4 mg/dan (n=1611) ili kombinacijom dutasterida 0,5 mg i tamsulozina 0,4 mg (n=1610) ispitivano je u muških ispitanika s umjerenim do teškim simptomima BHP, čija je prostata bila volumena ≥ 30 ml i PSA vrijednost unutar raspona od 1,5-10 ng/ml tijekom multicentričnog, multinacionalnog, randomiziranog dvostruko slijepog ispitivanja u paralelnim skupinama (CombAT ispitivanje). 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, 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 uključivao je postignuti maksimalni protok urina (Q_{max}) i volumen prostate.

Kombinirana terapija je postigla značajnu promjenu IPSS-a od trećeg mjeseca liječenja u usporedbi s dutasteridom, te od devetog mjeseca u usporedbi s tamsulozinom. Što se tiče Q_{max} , kombinirana terapija je bila značajna od šestog mjeseca liječenja u odnosu i na dutasterid i na tamsulozin.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti nakon 4 godine liječenja bila je vrijeme do prvog događaja AUR ili kirurškog zahvata uslijed BHP. Nakon 4 godine liječenja, kombinirana terapija je u odnosu na monoterapiju tamsulozinom statistički značajno smanjila rizik nastanka AUR ili kirurškog zahvata uslijed BHP (65,8% smanjenje rizika $p < 0,001$ [95% CI 54,7% do 74,1%]). Incidencija AUR ili kirurških zahvata uslijed BHP do četvrte godine iznosila je 4,2% za u kombiniranu terapiju i 11,9% za tamsulozin ($p < 0,001$). U usporedbi s monoterapijom dutasteridom, kombinirana terapija smanjila je rizik nastanka AUR ili kirurških zahvata uslijed BHP za 19,6% ($p=0,18$ [95% CI-10,9% do 41,7%]). Incidencija AUR ili kirurških zahvata uslijed BHP do četvrte godine iznosila je 4,2% za kombiniranu terapiju i 5,2% za dutasterid terapiju.

Sekundarna mjera ishoda djelotvornosti nakon 4 godine liječenja uključivala je vrijeme do klinički značajne progresije (definirano kao: IPSS pogoršanje za ≥ 4 boda, AUR povezane s BHP, inkontinencije, infekcije urinarnog trakta i bubrežne insuficijencije), promjene u IPSS-u, maksimalnom protoku urina (Q_{max}) i volumenu prostate. Rezultati nakon 4 godine liječenja prikazani su u sljedećoj tablici:

Parametar	Vremenska točka	Kombinacija	Dutasterid	Tamsulozin
AUR ili kirurški zahvat zbog 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]	[16,6]	[16,4]	[16,4]
	48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	-6,3	-5,3	-3,8
Q_{max} (ml/sec)	[početna vrijednost]	[10,9]	[10,6]	[10,7]
	48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	2,4	2,0	0,7a
volumen prostate (ml)	[početna vrijednost]	[54,7]	[54,6]	[55,8]

	48. mjesec (% promjene u odnosu na početnu vrijednost)	- 27,3	-28,0	+4,6a
volumen prijelazne zone prostate (ml)#	[početna vrijednost]	[27,7]	[30,3]	[30,5]
	48. mjesec (% promjene u odnosu na početnu vrijednost)	-17,9	-26,5	18,2a
indeks utjecaja (BII) na BHP (jedinice)	[početna vrijednost]	[5,3]	[5,3]	[5,3]
	48. mjesec (% promjene u odnosu na početnu vrijednost)	-2,2	-1,8b	-1,2a
IPSS pitanje br. 8 (zdravstveni status povezan s BHP) (jedinice)	[početna vrijednost]	[3,6]	[3,6]	[3,6]
	48. mjesec (% promjene u odnosu na početnu vrijednost)	-1,5	-1,3b	-1,1a

Početne vrijednosti su izražene kao srednje vrijednosti, a promjene u odnosu na početne vrijednosti su prilagođene srednje vrijednosti.

*Klinička progresija je definirana je kao: pogoršanje IPSS za ≥ 4 boda, AUR povezana s BHP, inkontinencija, infekcija urinarnog trakta i bubrežna insuficijencija.

#mjereno na odabranim mjestima (13% randomiziranih bolesnika)

- Kombinacija je postigla značajnost ($p < 0,001$) u odnosu na tamsulozin u 48. mjesecu
- Kombinacija je postigla značajnost ($p < 0,001$) u odnosu na dutasterid u 48. mjesecu

Kardiovaskularni štetni događaji

U četverogodišnjem BHP ispitivanju dutasterida u kombinaciji s tamsulozinom u 4844 muškaraca (CombAT ispitivanje), incidencija kompozitnog pojma zatajenja srca u skupini koja je primala kombiniranu terapiju (14/1610, 0,9%) bila je viša nego u obje skupine na monoterapiji: dutasteridom (4/1623, 0,2%) i tamsulozinom (10/1611, 0,6%).

U drugom četverogodišnjem ispitivanju u koje je bio uključen 8231 muškarac u dobi od 50 do 75 godina s prethodno negativnim nalazom biopsije na rak prostate i početnim PSA vrijednostima između 2,5 ng/ml i 10,0 ng/ml u muškaraca između 50 do 60 godina starosti ili 3 ng/l i 10 ng/l u muškaraca starijih od 60 godina (REDUCE ispitivanje), incidencija kompozitnog pojma zatajenja srca bila je viša u ispitanika koji su uzimali 0,5 mg dutasterida jednom dnevno (30/4105, 0,7%) u odnosu na ispitanike koji su uzimali placebo (16/4126, 0,4%). Post-hoc analiza pokazala je višu incidenciju kompozitnog pojma zatajenja srca u ispitanika koji su istodobno uzimali dutasterid i alfa-blokator (12/1152, 1,0%) u odnosu na ispitanike koji su uzimali dutasterid bez alfa-blokatora (18/2953, 0,6%), placebo i alfa-blokator (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 štetnih događaja zbog uzimanja dutasterida (u usporedbi s kontrolama), nije nađeno 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) ili moždanog udara (RR 1,20; 95% CI 0,88, 1,64).

Rak prostate i tumori visokog stupnja maligniteta

Tijekom četverogodišnje usporedbe placeba i dutasterida u koju je bio uključen 8231 muškarac u dobi od 50 do 75 godina s prethodno negativnim nalazom biopsije na rak prostate i početnim PSA vrijednostima između 2,5 ng/ml i 10 ng/ml u muškaraca između 50 do 60 godina starosti ili 3 ng/l i 10 ng/l u muškaraca starijih od 60 godina (REDUCE ispitivanje), u 6706 ispitanika dobiveni su podaci nakon biopsije prostate iglom (zahtjev primarnog protokola), koji su korišteni za analizu i određivanje Gleasonovog skora. U

ispitivanju je dijagnosticiran rak prostate u 1517 ispitanika. Većina rakova prostate otkrivenih biopsijom u obje ispitivane skupine bila je niskog stupnja maligniteta (Gleason 5-6, 70%).

Viša incidencija raka prostate Gleasonovog skora 8-10 zabilježena je u skupini koja je primala dutasterid (n=29, 0,9%) u odnosu na skupinu koja je primala placebo (n=19, 0,6%) (p=0,15). U prvoj i drugoj godini ispitivanja, broj ispitanika s rakom Gleasonovog skora 8-10 bio je sličan u skupini koja je primala dutasterid (n=17, 0,5%) i u placebo skupini (n=18, 0,5%). U trećoj i četvrtoj godini dijagnosticirano je više rakova Gleasonovog skora 8-10 u skupini koja je primala dutasterid (n=12, 0,5%) nego u placebo skupini (n=1, < 0,1%) (p=0,0035). Nema dostupnih podataka o učinku dutasterida nakon 4 godine u muškaraca s rizikom od razvoja raka prostate. Postotak ispitanika dijagnosticiranih s rakom Gleasonovog skora 8-10 bio je konzistentan za vrijeme trajanja ispitivanja (1.-2. godine i 3.-4. godine) u skupini koja je primala dutasterid (0,5% u svakom vremenskom periodu) dok je u placebo skupini postotak ispitanika dijagnosticiranih s rakom Gleasonovog skora 8-10 bio niži tijekom treće i četvrte godine u odnosu na prvu i drugu godinu (< 0,1% naprema 0,5 %) (vidjeti dio 4.4). Nije bilo razlike u incidenciji raka Gleasonovog skora 7-10 (p=0,81).

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

U četverogodišnjem BPH ispitivanju (CombAT) u kojem biopsija nije bila predviđena protokolom i u kojem su sve dijagnoze raka prostate temeljene na nalazima biopsije na zahtjev, stope raka prostate Gleasonovog skora 8-10 bile su (n=8, 0,5%) za dutasterid, (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 raka prostate visoke malignosti, raka prostate ili s ukupnom smrtnošću.

Odnos između dutasterida i raka 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 (MSHQ; 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 terapije.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Raspodjela

Dutasterid ima veliki volumen raspodjele (300 do 500 l) i visoku sposobnost vezanja za proteine plazme (> 99,5%). Nakon dnevnog doziranja, koncentracije dutasterida u serumu postižu 65% koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže nakon mjesec dana liječenja i približno 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.

Nakon peroralnog doziranja dutasterida u dozi od 0,5 mg/dan do stanja dinamičke ravnoteže, 1,0% do 15,4% (srednja vrijednost 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

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 procjenjena je u 36 zdravih muškaraca u dobi od 24 do 87 godina nakon primjene jedne doze dutasterida od 5 mg. Nije bilo značajnog utjecaja dobi na izloženost dutasteridu, ali je poluvijek eliminacije bio kraće u muškaraca mlađih od 50 godina. Poluvijek eliminacije nije bio statistički značajno različit između muškaraca u dobi 50-69 godina i starijih od 70 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

Nije ispitivan učinak oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku dutasterida (vidjeti dio 4.3). S obzirom na to da se dutasterid uglavnom eliminira metabolizmom, očekuje se povišenje razine dutasterida u plazmi i produženje poluvijeka eliminacije (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Dosadašnja ispitivanja opće toksičnosti, genotoksičnosti i kancerogenosti nisu ukazala na poseban rizik za ljude.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u mužjaka štakora pokazala su smanjenje težine prostate i sjemenih mjehurića, smanjenu sekreciju iz akcesornih spolnih žlijezda i redukciju pokazatelja plodnosti (uzrokovanih farmakološkim učincima dutasterida). Klinički značaj ovih nalaza je nepoznat.

Kao i kod ostalih inhibitora 5-alfa reduktaze, primijećena je feminizacija muških fetusa štakora i zečeva pri primjeni dutasterida tijekom gestacijskog razdoblja. Dutasterid je nađen u krvi ženki štakora nakon parenja s mužjacima tretiranim dutasteridom. Primjenom dutasterida tijekom gestacijskog razdoblja u primata, nije došlo do feminizacije muškog fetusa izloženog krvi koja je sadržavala više doze dutasterida od onih koji se mogu 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:
propilenglikol monokaprilat
butilhidroksitoluen (E321)

Ovojnica kapsule:
želatina
glicerol
titanijev dioksid (E171)
trigliceridi
lecitin (može sadržavati sojino ulje) (E322)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati blister u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirni troslojni (PVC/PE/PVDC)/Al blister pakiran u kartonske kutije koji sadrži 30 mekih želatinskih kapsula.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Dutasterid se apsorbira kroz kožu stoga se mora izbjegavati kontakt s oštećenim kapsulama iz kojih istječe sadržaj. Ukoliko je došlo do kontakta s oštećenom kapsulom iz koje istječe sadržaj, područje kontakta mora se odmah isprati sapunom i vodom (vidjeti dio 4.4).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Češka

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

HR-H-892517500

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. svibnja 2019.
Datum posljednje obnove odobrenja: /-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

26. kolovoza 2025.