

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Dutasterid Genericon 0,5 mg meke kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka kapsula sadrži 0,5 mg dutasterida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka kapsula sadrži tragove lecitina (može sadržavati sojino ulje) (E322) i 299,46 mg propilenglikolkaprilata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Meka kapsula.

Dutasterid Genericon meke kapsule su duguljaste meke želatinaste kapsule (otprilike 16,5 x 6,5 mm) svijetložute boje, punjene prozirnrom tekućinom.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

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

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

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

#### 4.2. Doziranje i način primjene

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

##### Doziranje

##### *Odrasli bolesnici (uključujući starije)*

Preporučena doza lijeka Dutasterid Genericon je jedna kapsula (0,5 mg) primijenjena peroralno jednom na dan. Kapsule se moraju progutati cijele s vodom, a ne smiju se žvakati ili otvarati, s obzirom na to da kontakt sa sadržajem kapsule može dovesti do iritacije orofaringealne sluznice. Kapsule se mogu uzimati sa ili bez hrane. Iako se poboljšanje može primijetiti u ranom stadiju, može proći i do šest mjeseci prije nego se postigne odgovor na liječenje. U starijih osoba nije potrebna prilagodba doze.

##### *Oštećena funkcija bubrega*

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

##### *Oštećena funkcija jetre*

Učinak oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku dutasterida nije ispitivan, stoga se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s blago do umjerenom oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dijelove 4.4

i 5.2). U bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre primjena dutasterida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

#### 4.3. Kontraindikacije

Dutasterid Genericon je kontraindiciran:

- u bolesnika s preosjetljivošću na djelatnu tvar, ostale inhibitore 5-alfa reduktaze, soju i kikiriki ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- za primjenu u žena, djece i adolescenata (vidjeti dio 4.6).
- u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre.

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

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

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

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

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

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

U bolesnika koji primaju dutasterid mora se ustanoviti nova početna vrijednost PSA nakon 6 mjeseci liječenja dutasteridom. Nakon toga, preporučuje se redovito pratiti vrijednosti PSA. Svaki potvrđeni porast PSA od najniže zabilježene vrijednosti, a dok je bolesnik na dutasteridu, može ukazati na prisutnost raka prostate (posebno raka visokog stupnja maligniteta) ili na nesuradljivost bolesnika na terapiji dutasteridom, te se mora pažljivo procijeniti, čak i ako su te vrijednosti još uvijek unutar normalnog raspona vrijednosti za muškarce koji ne uzimaju inhibitore 5-alfa reduktaze (vidjeti dio 5.1). Prilikom interpretacije PSA vrijednosti u bolesnika koji uzima dutasterid, moraju se usporediti prijašnje vrijednosti PSA.

Nakon što je utvrđena nova početna vrijednost, liječenje dutasteridom ne utječe na primjenu PSA kao testa koji može pomoći u dijagnosticiranju raka prostate.

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

Prije započinjanja terapije dutasteridom, te periodički nakon toga, potrebno je u bolesnika učiniti digitorektalni pregled, kao i ostale pretrage za otkrivanje raka prostate.

### *Kardiovaskularne nuspojave*

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

### *Neoplazija dojke*

Rijetko su zabilježene prijave raka dojke u muškaraca koji su uzimali dutasterid u kliničkim ispitivanjima, kao i u razdoblju 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 uputiti svoje bolesnike da odmah prijave svaku promjenu u tkivu dojke, poput kvržica ili iscjetka iz bradavice.

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

### *Oštećene kapsule*

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

### *Oštećenje funkcije jetre*

Dutasterid nije ispitivan u bolesnika s bolešću jetre. Dutasterid se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Lecitin iz soje može sadržavati protein soje. Posljedično, lecitin (soja) može izazvati alergijsku reakciju u bolesnika koji su preosjetljivi na soju.

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

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

### *Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku dutasterida*

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

Dutasterid se većim dijelom eliminira putem metabolizma. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da se taj metabolizam katalizira pomoću CYP3A4 i CYP3A5. Nisu provedena formalna ispitivanja interakcije s potentnim inhibitorima CYP3A4. Međutim, u ispitivanjima populacijske farmakokinetike, koncentracije dutasterida u serumu bile su prosječno 1,6 do 1,8 puta veće u malog broja bolesnika koji su istodobno liječeni verapamilom ili diltiazemom (umjereni inhibitori CYP3A4 i inhibitori P-glikoproteina), nego u ostalih bolesnika.

Dugotrajna primjena kombinacije dutasterida s lijekovima koji su potentni inhibitori CYP3A4 enzima (npr. ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol, ketokonazol primijenjen peroralno) može povisiti koncentraciju dutasterida u serumu. Daljnja inhibicija 5-alfa reduktaze kod povećane izloženosti dutasteridu nije vjerojatna. Međutim, može se razmotriti smanjenje učestalosti doziranja dutasterida ukoliko dođe do nuspojava. Mora se naglasiti da se u slučaju inhibicije enzima dugo poluvrijeme može još produljiti, te može biti potrebno više od 6 mjeseci istodobne terapije prije nego se postigne novo stanje dinamičke ravnoteže.

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

#### *Učinak dutasterida na farmakokinetiku drugih lijekova*

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

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

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

Dutasterid je kontraindiciran za primjenu u žena.

#### *Trudnoća*

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

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

Za informacije o nekliničkim podacima, vidjeti dio 5.3.

#### *Dojenje*

Nije poznato izlučuje li se dutasterid u majčino mlijeko.

#### *Plodnost*

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

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

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

## **4.8. Nuspojave**

#### Dutasterid kao monoterapija

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

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

Nuspojave iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet su prikupljene putem spontanijh prijava, stoga je njihova prava učestalost nepoznata:

*vrlo često* ( $\geq 1/10$ ); *često* ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); *manje često* ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); *rijetko* ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); *vrlo rijetko* ( $< 1/10\ 000$ ); *nepoznato* (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Nuspojava	Incidencija na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja	
		Incidencija tijekom 1. godine liječenja (n=2167)	Incidencija tijekom 2. godine liječenja (n=1744)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Impotencija*	6,0%	1,7%
	Promijenjeni (smanjeni) libido*	3,7%	0,6%
	Poremećaji ejakulacije*^	1,8%	0,5%
	Poremećaji dojke <sup>+</sup>	1,3%	1,3%
Poremećaji imunološkog sustava	Alergijske reakcije uključujući osip, svrbež, urtikariju, lokalizirani edem i angioedem	<b>Incidencija procijenjena na temelju podataka nakon stavljanja lijeka u promet</b>	
		Nepoznato	
Psijhijatrijski poremećaji	Depresija	Nepoznato	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija (primarno gubitak dlaka na tijelu), hipertrichoza	Manje često	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Bol i oticanje testisa	Nepoznato	

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

^uključuje smanjenje volumena sjemena

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

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

Organski sustav	Nuspojava	Incidencija tijekom perioda liječenja			
		1. godina (n=1610)	2. godina (n=1428)	3. godina (n=1283)	4. godina (n=1200)
Organski sustav	Kombinacija <sup>a</sup> (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	Dutasterid	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Tamsulozin	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica				
	Kombinacija <sup>a</sup>	1,4%	0,1%	< 0,1%	0,20%
	Dutasterid	0,7%	0,1%	< 0,1%	< 0,1%
Srčani poremećaji	Tamsulozin	1,3%	0,4%	< 0,1%	0%
	Zatajenje srca (združeni pojam <sup>b</sup> )				
	Kombinacija <sup>a</sup>	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Dutasterid	< 0,1%	0,1%	< 0,1%	0%
	Tamsulozin	0,1%	< 0,1%	0,4%	0,2%
	Impotencija <sup>c</sup>				
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Kombinacija <sup>a</sup>	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Dutasterid	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Tamsulozin	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	Promijenjeni (smanjeni) libido <sup>c</sup>				
	Kombinacija <sup>a</sup>	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Dutasterid	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Tamsulozin	2,5%	0,7%	0,2%	< 0,1%
	Poremećaji ejakulacije <sup>c^</sup>				
	Kombinacija <sup>a</sup>	9,0%	1,0%	0,5%	< 0,1%
	Dutasterid	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Tamsulozin	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	Poremećaji dojke <sup>d</sup>				
Kombinacija <sup>a</sup>	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%	
Dutasterid	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%	
Tamsulozin	0,8%	0,4%	0,2%	0%	

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

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

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

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

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



### Ostali podaci

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

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

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

## **4.9. Predoziranje**

U ispitivanjima dutasterida u zdravih dobrovoljaca primijenjene su pojedinačne dnevne doze do 40 mg na dan (doza 80 puta veća od terapijske) tijekom 7 dana i nisu primijećeni značajni problemi vezani uz sigurnost primjene lijeka. U kliničkim ispitivanjima primijenjene su doze od 5 mg na dan tijekom 6 mjeseci i nisu zabilježene dodatne nuspojave u odnosu na terapijske doze od 0,5 mg. Ne postoji specifični antidot za dutasterid, stoga, kod sumnje na predoziranje, mora se primijeniti simptomatska i potporna terapija.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

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

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

#### Dutasterid kao monoterapija

##### *Učinak 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 u serumu je bio 94% u prvoj godini, te 93% u drugoj godini, a medijan povećanja testosterona u serumu bio je 19% i u prvoj i u drugoj godini.

##### *Učinak na volumen prostate*

Značajno smanjenje volumena prostate zabilježeno je već mjesec dana nakon početka liječenja, te se nastavilo tijekom 24 mjeseca ( $p < 0,001$ ). Dutasterid je doveo do srednje vrijednosti smanjenja ukupnog volumena prostate od 23,6% (početna vrijednosti od 54,9 ml na 42,1 ml) nakon 12 mjeseci liječenja, u usporedbi sa srednjom vrijednosti smanjenja od 0,5% (početna vrijednosti od 54,0 ml na 53,7 ml) u skupini koja je primala placebo. Također su već nakon mjesec dana zabilježena značajna ( $p < 0,001$ ) smanjenja volumena prijelazne zone prostate, koja su nastavljena tijekom 24 mjeseca, sa srednjom vrijednosti smanjenja volumena prijelazne zone prostate od 17,8% (početna vrijednosti od 26,8 ml 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 nastavka otvorenog kliničkog ispitivanja. Smanjenje veličine prostate dovodi do poboljšavanja simptoma i umanjuje rizik za AUR i operaciju 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  $\geq 30$  ml i vrijednost PSA unutar raspona od 1,5 - 10 ng/ml, u tri dvogodišnja, multicentrična, multinacionalna, placebo kontrolirana, dvostruko-slijepa ispitivanja primarne djelotvornosti. Ispitivanja su produžena do 4 godine, kao nastavak otvorenog ispitivanja, sa svim preostalim pacijentima u ispitivanju koji su primali dutasterid u istoj dozi od 0,5 mg. 37% početno placebo-randomiziranih pacijenata i 40% dutasterid-randomiziranih pacijenata sudjelovalo je u četverogodišnjem ispitivanju. Većina (71%) od 2340 ispitanika uključenih u nastavak otvorenog ispitivanja završilo je dvije dodatne godine tzv. „otvorenog liječenja“ (engl. “open-label” treatment).

Najvažniji parametri kliničke djelotvornosti bili su prema indeksu simptoma Američkog urološkog društva (engl. AUA-SI *American Urological Association Symptom Index*) maksimalni protok urina ( $Q_{max}$ ), te incidencija akutne urinarne retencije i operacija prostate zbog BHP.

AUA-SI je upitnik sa sedam pitanja o simptomima BHP, s maksimalnom vrijednosti od 35 bodova. Početna prosječna vrijednost bila je 17. Nakon 6 mjeseci, te jedne odnosno dvije godine liječenja, skupina koja je primala placebo pokazala je prosječno poboljšanje za 2,5 (6 mjeseci), 2,5 (1. godina) i 2,3 (2. godina) boda, dok je skupina koja je primala dutasterid pokazala poboljšanje za 3,2, 3,8 i 4,5 boda. Razlike između skupina su bile statistički značajne. Poboljšanje u AUA-SI vidljivo tijekom prve dvije godine dvostruko-slijepog liječenja je održano i tijekom dodatne dvije godine nastavka otvorenog ispitivanja.

### *Q<sub>max</sub> (maksimalni protok urina)*

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

### *Akutna urinarna retencija i kirurška intervencija*

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

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

### *Dlakavost*

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

### *Funkcija štitnjače*

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



### *Neoplazija dojke*

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

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

Uzročna povezanost između pojave raka dojke u muškaraca i dugotrajne upotrebe dutasterida nije utvrđena.

### *Učinak na plodnost u muškaraca*

Učinak dutasterida u dozi od 0,5 mg/dan na karakteristike sjemena ispitan je u zdravih ispitanika u dobi od 18-52 godine (n=27 dutasterid, n=23 placebo) tijekom 52 tjedna liječenja i 24 tjedna praćenja nakon liječenja. Nakon 52 tjedna srednja vrijednost postotaka smanjenja u odnosu na početne vrijednosti ukupnog broja spermija, volumena sjemena i pokretljivosti spermija iznosili su 23%, 26% odnosno 18%, u skupini liječenoj dutasteridom nakon prilagodbe prema promjenama od početnih vrijednosti u skupini koja je primala placebo. Koncentracija i morfologija spermija nisu se mijenjale. Nakon 24 tjedna praćenja srednja vrijednost postotka promjene ukupnog broja spermija u skupini liječenoj dutasteridom ostala je 23% niža u odnosu na početnu vrijednost. Iako su srednje vrijednosti za sve parametre u svim vremenskim točkama ostale unutar granica normale i nisu ispunile unaprijed postavljene kriterije za klinički značajnu promjenu (30%), u dva ispitanika u skupini koja je primala dutasterid zabilježeno je smanjenje broja spermija za više od 90% od početnih vrijednosti nakon 52 tjedna, uz djelomični oporavak tijekom 24 tjedna praćenja. Ne može se isključiti mogućnost smanjene plodnosti u muškaraca.

### Dutasterid u kombinaciji s alfa blokatorom tamsulozinom

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

Primarna mjera ishoda djelotvornosti nakon 4 godine liječenja je bilo vrijeme do prvog događaja – akutne retencije urina ili kirurškog zahvata uslijed BHP. Nakon 4 godine liječenja, kombinirana je terapija u odnosu na monoterapiju tamsulozinom statistički značajno smanjila rizik nastanka AUR ili

potrebe kirurškog zahvata uslijed BHP (65,8% smanjenje rizika uz  $p < 0,001$  [95% CI 54,7% do 74,1%]). Incidencija AUR ili kirurškog zahvata uslijed BHP do 4. godine je iznosila 4,2% za kombiniranu terapiju i 11,9% za tamsulozin ( $p < 0,001$ ). U usporedbi s monoterapijom dutasteridom, kombinirana je terapija smanjila rizik nastanka AUR ili potrebe kirurškog zahvata uslijed BHP za 19,6% ( $p = 0,18$  [95% CI -10,9% do 41,7%]). Incidencija AUR ili kirurškog zahvata uslijed BHP do 4. godine je iznosila 4,2% za kombiniranu terapiju i 5,2% za dutasterid.

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

Parametar	Vremenska točka	Kombinacija	Dutasterid	Tamsulozin
AUR ili kirurški zahvat uslijed BHP (%)	Incidencija u 48. mjesecu	4,2	5,2	11,9 <sup>a</sup>
Klinička progresija* (%)	48. mjesec	12,6	17,8 <sup>b</sup>	21,5 <sup>a</sup>
IPSS (jedinice)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 <sup>b</sup>	[16,4] -3,8 <sup>a</sup>
$Q_{max}$ (ml/s)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 <sup>a</sup>
Volumen prostate (ml)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (% promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 <sup>a</sup>
Volumen prijelazne zone prostate (ml) <sup>#</sup>	[Početna vrijednost] 48. mjesec (% promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 <sup>a</sup>
BPH Impact Index (BII) (jedinice)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 <sup>b</sup>	[5,3] -1,2 <sup>a</sup>
IPSS pitanje br. 8 (zdravstveni status vezan uz BPH) (jedinice)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 <sup>b</sup>	[3,6] -1,1 <sup>a</sup>

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

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

<sup>#</sup> Mjereno na odabranim ispitivačkim mjestima (13% randomiziranih ispitanika)

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

<sup>b</sup> Kombinacija je postigla značajnost ( $p < 0,001$ ) vs. dutasterid u 48. mjesecu.

#### Kardiovaskularni štetni događaji

U četverogodišnjem BHP ispitivanju dutasterida u kombinaciji s tamsulozinom na 4844 muškarca (CombAT ispitivanje), incidencija kompozitnog pojma zatajenja srca u skupini koja je primala

kombinaciju lijekova (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 odvojenom četverogodišnjem ispitivanju kemoprevencije u koje je bio uključen 8231 muškarac u dobi od 50 do 75 godina, (s prethodno negativnim nalazom biopsije na rak prostate i početnom vrijednosti PSA između 2,5 ng/ml i 10,0 ng/ml za muškarce između 50 i 60 godina, ili između 3 ng/ml i 10,0 ng/ml za muškarce starije od 60 godina) (ispitivanje REDUCE), zabilježena je viša incidencija kompozitnog pojma zatajenja srca u ispitanika koji su uzimali dutasterid 0,5 mg jednom dnevno (30/4105, 0,7%), u odnosu na ispitanike koji su uzimali placebo (16/4126, 0,4%). Post-hoc analiza je pokazala višu incidenciju kompozitnog pojma zatajenja srca u ispitanika koji su istodobno uzimali dutasterid i alfa blokator (12/1152, 1,0%), u odnosu na ispitanike na dutasteridu bez alfa blokatora (18/2953, 0,6%), na placebo i alfa blokatoru (1/1399, < 0,1%), ili placebo bez alfa blokatora (15/2727, 0,6%) (vidjeti dio 4.4).

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

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

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

Viša incidencija raka prostate Gleasonovog skora 8-10 je zabilježena u dutasterid skupini (n=29, 0,9%) u odnosu na placebo skupinu (n=19, 0,6%) (p=0,15). U prvoj i drugoj godini ispitivanja broj ispitanika s rakom Gleasonovog skora 8-10 je bio sličan u dutasterid (n=17, 0,5%) i placebo skupini (n=18, 0,5%). U trećoj i četvrtoj godini više je rakova Gleasonovog skora 8-10 dijagnosticirano u dutasterid skupini (n=12, 0,5%) u odnosu na placebo skupinu (n=1, < 0,1%) (p=0,0035). Nema dostupnih podataka o učinku dutasterida nakon 4 godine u muškaraca s rizikom za razvoj raka prostate. Postotak ispitanika s dijagnosticiranim rakom Gleasonovog skora 8-10 je bio konzistentan kroz vremenska razdoblja ispitivanja (Godina 1-2 i Godina 3-4) u dutasterid skupini (0,5% u svakom vremenskom razdoblju), dok je u placebo skupini postotak ispitanika s rakom Gleasonovog skora 8-10 bio niži tijekom Godina 3-4 u odnosu na Godine 1-2 (< 0,1% versus 0,5%) (vidjeti dio 4.4). Nije bilo razlike u incidenciji raka prostate 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 BHP ispitivanju (CombAT) u kojem nije protokolom bilo predviđene biopsije i gdje su sve dijagnoze raka prostate temeljene na nalazima biopsije na zahtjev, stope raka Gleasonovog skora 8-10 su bile (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, placebo kontroliranom ispitivanju provedenom u spolno aktivnih muškaraca s BPH-om (n=243 za kombinaciju dutasterida i tamsulozina, n=246 za placebo).

Nakon 12 mjeseci, opaženo je statistički značajno ( $p < 0,001$ ) veće smanjenje (pogoršanje) rezultata Upitnika o muškom spolnom zdravlju (engl. *Men's Sexual Health Questionnaire*, MSHQ) u skupini koja je primala kombinaciju. Smanjenje je uglavnom bilo povezano s pogoršanjem u domenama ejakulacije i ukupnog zadovoljstva, a ne u domenama erekcije.

Ovi učinci nisu utjecali na percepciju ispitanika o kombinaciji, koju su ocjenjivali statistički značajno većim stupnjem zadovoljstva tijekom cijelog ispitivanja u usporedbi s placebo (p<0,05). U ovom su se ispitivanju seksualni štetni učinci javljali tijekom 12 mjeseci liječenja, a približno polovica ih se povukla unutar 6 mjeseci nakon prestanka liječenja.

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

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

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### *Apsorpcija*

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

### *Distribucija*

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

Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže (C<sub>ss</sub>) 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 opsežno metabolizira *in vivo*. *In vitro*, dutasterid se metabolizira pomoću citokroma P450 3A4 i 3A5 u tri monohidroksilatna metabolita i jedan dihidroksilatni 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 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 je procjenjivana u 36 zdravih muških ispitanika u dobi od 24 do 87 godina nakon primjene pojedinačne doze od 5 mg dutasterida. Nije bilo značajnog utjecaja dobi na izloženost dutasteridu, međutim poluvrijeme je bilo kraće u muškaraca mlađih od 50 godina. Poluvrijeme nije bilo statistički različito u usporedbi skupine od 50 - 69 godina sa skupinom starijih od 70 godina.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

#### *Oštećenje funkcije jetre*

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### *Sadržaj kapsule:*

Propilenglikolkaprilat  
Butilhidroksitoluen

#### *Ovojnica kapsule:*

Želatina  
Glicerol  
Titanijev dioksid (E171)  
Trigliceridi (srednje duljine lanca)  
Lecitin (može sadržavati sojino ulje) (E322)

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3. Rok valjanosti**

36 mjeseci

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

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Blister čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Transparentni troslojni (PVC-PE-PVDC)/Al blister

10, 30, 50, 60 i 90 kapsula

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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

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

Nema posebnih zahtjeva.

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

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.

Hafnerstrasse 211

A-8054 Graz

Austrija

e-pošta: [genericon@genericon.at](mailto:genericon@genericon.at)

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

HR-H-632191824

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

12. prosinca 2018./ 25. siječnja 2024.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

25. siječnja 2024.