

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Lestedon 0,5 mg meke kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 0,5 mg dutasterida.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna kapsula sadrži sojin lecitin (E322).

Jedna kapsula sadrži propilenglikol.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka

Lestedon kapsule su duguljaste meke želatinske kapsule (približnih dimenzija 16,5 x 6,5 mm) svijetložute boje, ispunjenje prozirnom tekućinom.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

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

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

Za informacije o učincima liječenja i populacijama bolesnika proučavanih u kliničkim ispitivanjima vidjeti dio 5.1.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Lestedon se može primjenjivati sam ili u kombinaciji s alfa blokatorom tamsulozinom (0,4 mg) (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

##### *Odrasli (uključujući starije bolesnike)*

Preporučena doza Lestedona je jedna kapsula (0,5 mg) primijenjena peroralno jednom na dan.

Iako se poboljšanje može primijetiti u ranom stadiju, može proći i do šest mjeseci prije postizanja odgovora na liječenje.

U starijih osoba nije potrebna prilagodba doze.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

### *Oštećenje funkcije jetre*

Učinak oštećenja jetre na farmakokinetiku dutasterida nije ispitivan pa se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). U bolesnika s teškim oštećenjem jetre, primjena dutasterida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

### *Pedijatrijska populacija*

Lestedon nije indiciran za primjenu u djece (vidjeti dio 4.3).

### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Kapsule se moraju progutati cijele te se ne smiju žvakati ili otvarati jer kontakt sa sadržajem kapsule može dovesti do iritacije orofaringealne sluznice.

Kapsule se mogu uzimati s hranom ili bez nje.

## **4.3 Kontraindikacije**

Lestedon je kontraindiciran:

- u žena i djece i adolescenata (vidjeti dio 4.6);
- u bolesnika preosjetljivih na dutasterid, druge inhibitore 5-alfa reduktaze, soju, kikiriki ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

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

Kombiniranu terapiju se smije propisivati samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika zbog potencijalno povećanog rizika od nuspojava (uključujući i zatajenje srca) te nakon razmatranja drugih opcija liječenja uključujući i monoterapiju (vidjeti dio 4.2).

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

U četverogodišnjem multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom REDUCE ispitivanju ispitivao se učinak dutasterida 0,5 mg dnevno u odnosu na placebo u bolesnika s visokim rizikom od razvoja karcinoma prostate (uključujući muškarce u dobi od 50 do 75 godina 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 povećanu incidenciju karcinoma prostate Gleasonovog skora 8-10 u muškaraca liječenih dutasteridom (n=29, 0,9%) u usporedbi s placebo (n=19, 0,6%). Odnos između dutasterida i karcinoma prostate Gleasonovog skora 8-10 nije jasan. Stoga se muškarce koji uzimaju Lestedon mora redovito pregledavati radi procjene rizika od razvoja karcinoma prostate (vidjeti dio 5.1).

### *Prostata specifični antigen (PSA)*

Koncentracija serumskog antigena specifičnog za prostatu (PSA) je važna komponenta u otkrivanju karcinoma prostate. Dutasterid uzrokuje pad srednje vrijednosti u serumskim razinama PSA za približno 50% nakon 6 mjeseci liječenja.

U bolesnika koji dobivaju dutasterid mora se nakon 6 mjeseci liječenja utvrditi nove početne vrijednosti PSA. Nakon toga, preporučuje se redovito nadzirati vrijednosti PSA. Svaki potvrđeni porast u odnosu na najniže zabilježene vrijednosti PSA dok se bolesnik liječi Lestedonom može signalizirati prisutnost karcinoma prostate ili na nesuradljivost bolesnika tijekom terapije Lestedonom, te se mora pažljivo procijeniti čak i ako su te vrijednosti još uvijek unutar normalnog raspona za muškarce koji ne uzimaju inhibitor 5-alfa reduktaze (vidjeti dio 5.1). U tumačenju PSA vrijednosti u bolesnika koji uzima Lestedon, nove vrijednosti moraju se usporediti s prethodnim PSA vrijednostima dobivenima za vrijeme liječenja dutasteridom.

Liječenje dutasteridom ne utječe na korištenje PSA kao testa koji može pomoći u dijagnozi karcinoma prostate nakon što su utvrđene nove početne vrijednosti.

Ukupne razine PSA u serumu vraćaju se na početnu vrijednost unutar 6 mjeseci od prekida liječenja. Omjer slobodnog i ukupnog PSA ostaje konstantan čak i pod utjecajem dutasterida. Ako liječnici odluče koristiti postotak slobodnog PSA kao pomoć u otkrivanju karcinoma prostate u muškaraca na terapiji dutasteridom, nije potrebno prilagoditi njegovu vrijednost.

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

#### *Kardiovaskularne nuspojave*

U dva klinička ispitivanja u trajanju od 4 godine, incidencija zatajenja srca (kompozitni pojam prijavljenih događaja, primarno zatajenje srca i kongestivno zatajenje srca) bila je granično veća u ispitanika koji su uzimali kombinaciju dutasterida i alfa blokatora, prvenstveno tamsulozina, nego u ispitanika koji nisu uzimali takvu kombinaciju lijekova. Međutim, incidencija zatajenja srca u tim ispitivanjima bila je niža u svim aktivno liječenim skupinama u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo, a svi drugi podaci dostupni za dutasterid ili alfa-blokatore ne podupiru zaključak o povećanom riziku od kardiovaskularnih bolesti (vidjeti dio 5.1).

#### *Neoplazija dojki*

Zabilježena su rijetka izvješća o karcinomu dojki u muškaraca koji su uzimali dutasterid u kliničkim ispitivanjima i tijekom postmarketinškog razdoblja. Međutim, epidemiološka ispitivanja nisu pokazala povećanje rizika od razvoja karcinoma dojki u muškaraca prilikom primjene inhibitora 5-alfa reduktaze (vidjeti dio 5.1). Liječnici moraju uputiti svoje bolesnike da odmah prijave bilo kakve promjene u tkivu dojki poput kvržica ili iscjetka iz bradavica.

#### *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 se mora odmah isprati sapunom i vodom.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

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

#### **Lestedon sadrži propilenglikol**

Ovaj lijek sadrži 103 mg propilenglikola u jednoj kapsuli.

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

Za informacije o padu serumskih razina PSA tijekom liječenja dutasteridom i smjernicama za otkrivanje karcinoma prostate, vidjeti dio 4.4.

#### *Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku dutasterida*

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

Dutasterid se uglavnom eliminira putem metabolizma. *In vitro* ispitivanja ukazuju da se taj metabolizam katalizira putem enzima CYP3A4 i CYP3A5. Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija s potentnim inhibitorima CYP3A4. Međutim, u farmakokinetičkom ispitivanju populacije serumske koncentracije dutasterida bile su u prosjeku 1,6 odnosno do 1,8 puta veće u malog broja bolesnika koji su istodobno

liječeni verapamilom ili diltiazemom (umjerenim inhibitorima CYP3A4 i inhibitorima P-glikoproteina), nego u ostalih bolesnika.

Dugotrajna primjena kombinacije dutasterida s lijekovima koji su potentni inhibitori enzima CYP3A4 (npr. ritonavir, indinavir, nefazodon, itrakonazol, ketokonazol primijenjen peroralno) može povisiti serumske koncentracije dutasterida. Daljnja inhibicija 5-alfa reduktaze pri povećanoj izloženosti dutasteridu nije vjerojatna. Međutim, može se razmotriti smanjenje učestalosti doziranja dutasterida ako se uoče nuspojave. Treba imati na umu da se u slučaju enzimske inhibicije inače dugo poluvrijeme eliminacije može još produljiti, te može biti potrebno više od 6 mjeseci istodobne terapije prije nego se dosegne novo stanje dinamičke ravnoteže.

Primjena 12 g kolestiramina sat vremena nakon jednokratne doze od 5 mg dutasterida nije utjecala na farmakokinetiku dutasterida.

#### Učinci dutasterida na farmakokinetiku drugih lijekova

Dutasterid nema učinka na farmakokinetiku varfarina ili digoksina. To ukazuje na to da dutasterid ne inhibira/inducira CYP2C9 ili transportni P-glikoproteina. *In vitro* ispitivanja interakcija ukazuju da dutasterid ne inhibira enzime CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP3A4.

U dvotjednom ispitivanju na malom broju zdravih muškaraca (N=24), dutasterid (0,5 mg na dan) nije imao učinka na farmakokinetiku tamsulozina ili terazosina. Također nije bilo naznake farmakodinamičkih interakcija u tom ispitivanju.

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

Lestedon je kontraindiciran za primjenu u žena.

##### *Trudnoća*

Kao i ostali inhibitori 5-alfa reduktaze, dutasterid inhibira pretvorbu testosterona u dihidrotestosteron i može, ako se primjenjuje u trudnica koje nose muški fetus, inhibirati razvoj vanjskih genitalnih organa fetusa (vidjeti dio 4.4). Male količine dutasterida nađene su u sjemenoj tekućini ispitanika koji su dobivali 0,5 mg dutasterida na dan. Nije poznato dolazi li do štetnog djelovanja na muški fetus ako je majka izložena sjemenoj tekućini bolesnika liječenog dutasteridom (rizik je najveći tijekom prvih 16 tjedana trudnoće).

Kao i kod primjene svih inhibitora 5-alfa reduktaze, kada je bolesnikova partnerica trudna ili se sumnja da bi mogla biti trudna, preporučuje se koristiti prezervativ kako bi se izbjeglo izlaganje partnerice sjemenoj tekućini.

Za informacije o nekliničkim podacima, vidjeti dio 5.3.

##### *Dojenje*

Nije poznato izlučuje li se dutasterid u majčino mlijeko.

##### *Plodnost*

Zabilježeno je da dutasterid utječe na karakteristike sjemene tekućine (smanjenje broja spermija, volumena sjemene tekućine te 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 će liječenje dutasteridom utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### DUTASTERID KAO MONOTERAPIJA

Približno 19% od 2 167 bolesnika koji su primili dutasterid u dvogodišnjem placebo kontroliranom ispitivanju faze III razvilo je nuspojave tijekom prve godine liječenja. Većina nuspojava bile su blage do umjerene naravi i bile su povezane s reproduktivnim sustavom. Tijekom sljedeće dvije godine nastavka otvorenog ispitivanja nije bilo očitih promjena vezanih uz profil nuspojava.

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave zabilježene u kontroliranim ispitivanjima te nuspojave iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet. Navedene nuspojave iz kliničkih ispitivanja su prema ocjeni ispitivača povezane s lijekom (s incidencijom većom od ili jednakom 1%) prijavljene su s većom incidencijom u bolesnika liječenih dutasteridom u usporedbi s bolesnicima koji su dobivali placebo tijekom prve godine liječenja. Nuspojave iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet prikupljene su putem spontanijih prijava; stoga je njihova prava incidencija nepoznata.

*Vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1\ 000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i 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 dojki <sup>+</sup>	1,3%	1,3%
Poremećaji imunološkog sustava	Alergijske reakcije uključujući osip, pruritus, urtikariju, lokalizirani edem te angioedem	Incidencija procijenjena na temelju podataka nakon stavljanje lijeka u promet	
		Nepoznato	
Psihijatrijski poremećaji	Depresija	Nepoznato	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija (prvenstveno gubitak dlaka na tijelu), hipertrichoza	Manje često	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Bol u testisima i oticanje	Nepoznato	

\* Ti su spolni poremećaji povezani s liječenjem dutasteridom (uključujući monoterapiju i kombinaciju s tamsulozinom). Te nuspojave mogu potrajati i nakon prekida liječenja. Uloga dutasterida u trajanju tih nuspojava nije poznata.

^ Uključuje smanjeni volumen sjemene tekućine.

<sup>+</sup> Uključuje osjetljivost 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) jednom dnevno u monoterapiji te u kombinaciji (n=1610), pokazali su da je incidencija bilo koje nuspojave koja je prema ocjeni ispitivača povezana s lijekom tijekom prve, druge, treće odnosno četvrte godine liječenja iznosila 22%, 6%, 4% te 2% za kombiniranu terapiju dutasterid/tamsulozin, 15%, 6%, 3% te 2% za monoterapiju dutasteridom te 13%, 5%, 2% te 2% za monoterapiju tamsulozinom. Veća incidencija nuspojave u skupini bolesnika koji su bili liječeni kombiniranom terapijom u prvoj godini liječenja nastala je zbog više incidencije reproduktivnih poremećaja, posebice poremećaja ejakulacije, uočenih u ovoj skupini.

Sljedeći štetni događaji, povezani prema procjeni ispitivača s lijekom, zabilježeni su s incidencijom većom ili jednakom od 1% tijekom prve godine liječenja u ispitivanju CombAT; incidencija tih događaja tijekom četiri godine liječenja prikazana je u tablici u nastavku:

Organski sustav	Nuspojava	Incidencija tijekom razdoblja liječenja			
		Godina 1	Godina 2	Godina 3	Godina 4
	Kombinacija <sup>a</sup> (n)	(n=1 610)	(n=1 428)	(n=1 283)	(n=1 200)
	dutasterid	(n=1 623)	(n=1 464)	(n=1 325)	(n=1 200)
	tamsulozin	(n=1 611)	(n=1 468)	(n=1 281)	(n=1 112)
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	<b>omaglica</b>				
	Kombinacija <sup>a</sup> (n)	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%
<b>Srčani poremećaji</b>	<b>Zatajenje srca</b> (kompozitni pojam <sup>b</sup> )				
	Kombinacija <sup>a</sup>	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	dutasterid	< 0,1%	0,1%	< 0,1%	0%
	tamsulozin	0,1%	< 0,1%	0,4%	0,2%
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	<b>Impotencija<sup>c</sup></b>				
	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%
	<b>Promijenjeni (smanjeni) libido<sup>c</sup></b>				
	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%
	<b>Poremećaji ejakulacije<sup>c ^</sup></b>				
	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%
<b>Poremećaji dojki<sup>d</sup></b>					
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 na dan plus tamsulozin 0,4 mg jednom na dan.

<sup>b</sup> Zatajenje 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, kardiopulmonalno zatajenje, kongestivna kardiomiopatija.

<sup>c</sup> Ti su spolni poremećaji povezani s liječenjem dutasteridom (uključujući monoterapiju i kombinaciju s tamsulozinom). Te nuspojave mogu potrajati i nakon prekida liječenja. Uloga dutasterida u trajanju tih nuspojave nije poznata.

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



^ Uključuje smanjeni volumen sjemene tekućine.

## OSTALI PODACI

Ispitivanje REDUCE otkrilo je veću incidenciju karcinoma prostate Gleasonovog skora 8-10 u muškaraca liječenih dutasteridom u usporedbi s onima koji su dobivali placebo (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). U ovom ispitivanju nije utvrđeno da li je na spomenute rezultate utjecao učinak dutasterida na smanjenje volumena prostate ili čimbenici povezani sa samim ispitivanjem.

U kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet, opisana je pojava karcinoma 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 radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

## 4.9 Predoziranje

U ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima primjenjivane su pojedinačne dnevne doze dutasterida do 40 mg/dan (doza 80 puta veća od terapijske) primijenjene su tijekom 7 dana i nisu primijećeni značajni problemi vezano za sigurnost primjene lijeka. U kliničkim ispitivanjima primjenjivane su doze od 5 mg na dan ispitanicima tijekom 6 mjeseci nisu zabilježene dodatne nuspojave u odnosu na one zabilježene pri terapijskim dozama od 0,5 mg.

Ne postoji specifičan antidot za dutasterid, pa stoga pri sumnji na predoziranje se mora provesti odgovarajuće simptomatsko i suportivno liječenje.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Dutasterid smanjuje razine dihidrotestosterona (DHT) u cirkulaciji inhibicijom i tipa 1 i tipa 2 izoenzima 5-alfa reduktaze koji su odgovorni za pretvorbu testosterona u DHT.

## DUTASTERID KAO MONOTERAPIJA

### *Učinci na DHT/testosteron*

Učinak dnevne doze dutasterida na smanjenje DHT-a je ovisan o dozi i može se primijetiti unutar 1 do 2 tjedna (smanjenje od 85%, odnosno 90%).

U bolesnika s BHP liječenih dutasteridom 0,5 mg/dan, medijan pada serumskog DHT-a iznosio je 94% u godini dana te 93% u dvije godine, a medijan porasta u serumskom testosteronu iznosio je 19% i u prvoj i u drugoj godini.

### *Učinak na volumen prostate*

Značajno smanjenje volumena prostate uočeno je već mjesec dana nakon početka liječenja, a smanjenje se nastavilo tijekom 2 mjeseca ( $p < 0,001$ ).

Dutasterid je uzrokovao smanjenje ukupnog volumena prostate srednje vrijednosti od 23,6% (početna vrijednost od 54,9 ml na 42,1 ml) u 12. mjesecu, u usporedbi sa smanjenjem u skupini koja je dobivala placebo, te je imala srednju vrijednost smanjenja volumena prostate od 0,5% (od 54,0 ml do 53,7 ml). Značajna ( $p < 0,001$ ) smanjenja volumena također su se dogodila u prijelaznoj zoni prostate već nakon mjesec dana te se nastavilo tijekom 24. mjeseca sa smanjenjem volumena prijelazne zone prostate srednje

vrijednosti od 17,8% (početna vrijednosti od 26,8 ml na 21,4 ml) u skupini koja je primala dutasterid, u usporedbi sa srednjom vrijednosti porasta od 7,9% (od 26,8 ml na 27,5 ml) u skupini koja je dobivala placebo u 12. mjesecu. Smanjenje volumena prostate uočeno tijekom prve dvije godine liječenja tijekom dvostruko slijepog ispitivanja, održano je i tijekom dodatne dvije godine nastavka otvorenog ispitivanja. Smanjenje veličine prostate dovodi do poboljšanja simptoma i smanjenja rizika za AUR i kirurške zahvate zbog BHP-a.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Dutasterid 0,5 mg/dan je uspoređivan s placebom u 4325 muška ispitanika s umjerenim do teškim simptomima BHP koji su imali prostate volumena  $\geq 30$  ml te vrijednost PSA unutar raspona od 1,5 do 10 ng/ml u tri dvogodišnja multicentrična, multinacionalna, placebo kontrolirana dvostruko slijepa ispitivanja primarne djelotvornosti. Ispitivanja su se potom nastavila s otvorenim nastavkom do 4 godine sa svim bolesnicima koji su ostali u ispitivanju te primali dutasterid u istoj dozi od 0,5 mg. 37% od početno-placebom randomiziranih bolesnika te 40% bolesnika randomiziranih dutasteridom sudjelovalo je u četverogodišnjem ispitivanju. Većina (71%) od 2340 ispitanika u otvorenim nastavcima ispitivanja završilo je 2 dodatne godine tzv. otvorenog liječenja (engl. "open-label treatment").

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

AUA-SI je upitnik sa sedam pitanja o simptomima povezanim s BHP s maksimalnim skorom od 35. Početni prosječni skor je iznosio približno 17. Nakon 6 mjeseci, godine dana ili dvije godine liječenja skupina koja je primala placebo imala je prosječno poboljšanje za 2,5, 2,5 odnosno 2,3 boda dok se skupina koja je primala dutasterid poboljšala za 3,2, 3,8 odnosno 4,5 boda. Razlike između skupina bile su statistički značajne. Poboljšanje u AUA-SI uočeno tijekom prve dvije godine dvostruko slijepog liječenja održano je tijekom dodatne dvije godine otvorenih nastavaka ispitivanja.

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

Prosječna početna vrijednost  $Q_{max}$  u ispitivanjima iznosila je otprilike 10 ml/s (normalni  $Q_{max} \geq 15$  ml/s). Nakon godine dana te dvije godine liječenja protok urina u skupini koja je primala placebo poboljšao se za 0,8 odnosno 0,9 ml/s te za 1,7 odnosno 2,0 ml/s u skupini koja je primala dutasterid. Razlika između skupina bila je statistički značajna od 1. do 24. mjeseca. Porast u maksimalnom protoku urina uočen tijekom prve dvije godine dvostruko slijepog liječenja održan je i tijekom dodatne dvije godine nastavka otvorenog ispitivanja.

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

Nakon dvije godine liječenja, incidencija AUR iznosila je 4,2% u skupini koja je primala placebo naspram 1,8% u skupini koja je primala dutasterid (rizik od redukcije 57%). Razlika je statistički značajna i znači da 42 bolesnika (95%-tni interval pouzdanosti iznosi 30-73) treba liječiti tijekom dvije godine kako bi se izbjegao jedan slučaj AUR-a.

Incidencija kirurških zahvata povezanih s BHP nakon dvije godine iznosila je 4,1% u skupini koja je primala placebo te 2,2% u skupini koja je primala dutasterid (smanjenje rizika od 48%). Razlika je statistički značajna te znači da 51 bolesnika (95%-tni interval pouzdanosti od 33 do 109) treba liječiti tijekom 2 godine kako bi se izbjegla jedna kirurška intervencija.

#### *Distribucija dlaka*

Učinak dutasterida na distribuciju dlaka nije službeno ispitivan tijekom ispitivanja faze III no međutim, inhibitori 5 alfa-reduktaze mogu smanjiti gubitak dlaka te mogu potaknuti rast dlaka u ispitanika s muškim obrascem gubitka dlaka (muška androgena alopecija).



## *Funkcija štitne žlijezde*

Funkcija štitne žlijezde procijenjena je u jednogodišnjem ispitivanju na zdravim muškarcima. Razine slobodnog tiroksina bile se stabilne tijekom liječenja dutasteridom, ali razine TSH bile su blago povišene (za 0,4 MCIU/ml) u usporedbi s placebom na kraju jednogodišnjeg liječenja. Međutim, s obzirom da su razine TSH bile promjenjive, rasponi medijana TSH (1,4-1,9 MCIU/ml) ostali su unutar normalnog raspona (0,5 - 5/6 MCIU/ml, te slični i za liječenje placebom i dutasteridom, a promjene u TSH nisu smatrane klinički značajnim. Nijedno kliničko ispitivanje nije dokazalo da dutasterid negativno utječe na funkciju štitnjače.

## *Neoplazija dojki*

U dvogodišnjim kliničkim ispitivanjima koja su dala 3374 bolesnikovih godina izloženosti dutasteridu te u vrijeme registracije u dvogodišnjem nastavku otvorenog ispitivanja, zabilježena su 2 slučaja karcinoma dojki u muškaraca u bolesnika liječenih dutasteridom te 1 slučaj u bolesnika koji je primio placebo. U četverogodišnjim CombAT i REDUCE kliničkim ispitivanjima koja su dala 17489 bolesnikovih godina izloženosti dutasteridu te 5027 bolesnikovih godina izloženosti kombinaciji dutasterida i tamsulozina, nije bilo dodatnih slučajeva u bilo kojoj skupini liječenja.

Dva kontrolna slučaja, epidemiološka ispitivanja, jedno provedeno u SAD-u (n=339 slučajeva karcinoma dojke i n=6780 kontrolnih slučajeva) te drugo u zdravstvenim bazama podataka Velike Britanije (n=398 slučajeva karcinoma dojke te n=3930 kontrolnih slučajeva) nisu pokazala porast u riziku od razvoja karcinoma dojke u muškaraca kod uporabe inhibitora 5-alfa reduktaze (vidjeti dio 4.4). Rezultati iz prvog ispitivanja nisu identificirali pozitivnu vezu za karcinom dojke kod muškaraca (relativni rizik od najmanje godine dana uporabu prije dijagnoze karcinoma dojke u usporedbi s manje od godine dana uporabe: 0,70: 95% CI 0,34, 1,45). U drugoj studiji procijenjeni omjeri šansi za karcinom 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 karcinoma dojke u muškaraca i dugoročne uporabe dutasterida nije utvrđena.

## *Učinci na mušku plodnost*

Učinci dutasterida 0,5 mg/dan na karakteristike sperme procijenjene su u zdravih dobrovoljaca u dobi od 18 do 52 godine (n=27 za skupinu koja je primala dutasterid, n=23 za skupinu koja je primala placebo) tijekom 52 tjedna liječenja te 24 tjedna praćenja nakon liječenja. U 52. tjednu, srednja vrijednost postotka smanjenja u ukupnom broju spermija, volumenu sperme te njihovoj pokretljivosti u odnosu na početnu vrijednost iznosila je 23%, 26% odnosno 18%, u skupini koja je primala dutasterid nakon prilagodbe u odnosu na promjene od početne vrijednosti u skupini koja je primala placebo. Nije bilo utjecaja na koncentraciju i morfologiju sperme. Nakon 24 tjedna praćenja, srednja vrijednost postotka promjene u ukupnoj količini sperme u skupini koja je primala dutasterid ostala je za 23% niža od osnovice. Dok su srednje vrijednosti za sve parametre u svim vremenskim točkama ostale unutar normalnih raspona te nisu ispunile prethodno zadane kriterije za klinički značajnu promjenu (30%), dva ispitanika u skupini s dutasteridom imala su pad u broju spermija veći od 90% u odnosu na početnu vrijednost u 52. tjednu s djelomičnim oporavkom u razdoblju praćenja od 24 tjedana. Mogućnost reducirane plodnosti u muškaraca ne može se isključiti.

## **DUTASTERID U KOMBINACIJI S ALFA BLOKATOROM TAMSULOZINOM**

Dutasterid 0,5 mg/dan (n = 1623), tamsulozin 0,4 mg/dan (n = 1611) ili kombinacija dutasterida 0,5 mg i tamsulozina 0,4 mg (n=1610) procijenjeni su u muških ispitanika s umjerenim do teškim simptomima BHP koji su imali prostate volumena najmanje 30 ml te PSA vrijednost unutar raspona 1,5 do 10 ng/ml u multicentričnom, multinacionalnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju na paralelnim skupinama (CombAT ispitivanje). Približno 53% ispitanika bilo je prethodno izloženo inhibitoru 5-alfa reduktaze ili liječenju alfa blokatorima. Primarni ishod djelotvornosti tijekom prve dvije godine liječenja bila je promjena u Međunarodnom skorom simptoma prostate (IPSS; engl. *International Prostate Symptom*

Score), upitniku od 8 pitanja na temelju AUA-SI s dodatnim pitanjem o kvaliteti života. Sekundarni ishod djelotvornosti u 2. godini uključivao je maksimalni protok urina ( $Q_{max}$ ) te volumen prostate. Kombinacija je postigla značajnost za IPSS od 3. mjeseca u usporedbi s dutasteridom te od 9. mjeseca u usporedbi s tamsulozinom. Za  $Q_{max}$  kombinacija je postigla značajnost od 6. mjeseca u usporedbi s dutasteridom i tamsulozinom.

Primarni ishod djelotvornosti u 4. godini liječenja bilo je vrijeme do prvog događaja AUR-a ili kirurškog zahvata povezanog s BHP. Nakon 4 godine liječenja, kombinirana terapija statistički je značajno smanjila rizik od AUR ili kirurškog zahvata povezanog s BHP (redukcija rizika od 65,8% za  $p < 0,001$  [95-postotni interval pouzdanosti od 54,7% do 74,1%]) u usporedbi s monoterapijom tamsulozinom. Incidencija AUR ili kirurškog zahvata povezanog s BHP do 4. godine iznosila je 4,2% za kombiniranu terapiju te 11,9% za terapiju tamsulozinom ( $p < 0,001$ ). U usporedbi s monoterapijom dutasteridom, kombinirana terapija smanjila je rizik od AUR ili kirurškog zahvata povezanog s BHP za 19,6% ( $p = 0,18$  [95-postotni interval pouzdanosti -10,9% do 41,7%]). Incidencija kirurškog zahvata povezanog s AUR ili BHP do 4. godine iznosila je 4,2% za kombiniranu terapiju te 5,2% za dutasterid.

Sekundarni ishod djelotvornosti nakon 4 godine liječenja uključivao je vrijeme do kliničke progresije (definirane kao kompozicija: pogoršanja na IPSS ljestvici za najmanje 4 boda, s BHP povezanih događaja AUR-a, incontinenције, infekcije urinarnog trakta (UTI) te zatajenja bubrega) promjene u Međunarodnom skorju simptoma prostate (IPSS), maksimalne brzine protoka urina ( $Q_{max}$ ) i volumena prostate. Rezultati nakon 4 godine liječenja prikazani su u nastavku:

Parametar	Vremenska točka	Kombinacija	dutasterid	tamsulozin
Kirurški zahvat povezan s AUR ili BHP (%)	Incidencija u 48. mjesecu	4,2	5,2	11,9 <sup>a</sup>
Kliničko napredovanje* (%)	Mjesec 48	12,6	17,8 <sup>b</sup>	21,5 <sup>a</sup>
IPSS (jedinice)	[Osnovica] Mjesec 48 (promjena u odnosu na osnovicu)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 <sup>b</sup>	[16,4] -3,8 <sup>a</sup>
$Q_{max}$ (ml/s)	[Osnovica] Mjesec 48 (promjena u odnosu na osnovicu)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 <sup>a</sup>
Volumen prostate (ml)	[Osnovica] Mjesec 48 (% promjena u odnosu na osnovicu)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 <sup>a</sup>
Tranzicija prostate Zona volumena (ml) <sup>#</sup>	[Osnovica] Mjesec 48 (% promjena u odnosu na osnovicu)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 <sup>a</sup>
Indeks utjecaja BHP (BII) (jedinice)	[Osnovica] Mjesec 48 (promjena u odnosu na osnovicu)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 <sup>b</sup>	[5,3] -1,2 <sup>a</sup>
Pitanje 8 na IPSS	[Osnovica]	[3,6]	[3,6]	[3,6]

ljestvici (zdravstveni status povezan s BHP) (jedinice)	Mjesec 48 (promjena u odnosu na osnovicu)	-1,5	-1,3 <sup>b</sup>	-1,1 <sup>a</sup>
--	--	------	-------------------	-------------------

Osnovne vrijednosti su srednje vrijednosti, a promjene u odnosu na osnovicu su prilagođene srednjim vrijednostima promjene.

\* Klinička progresija je definirana kao kombinacija: Pogoršanje na IPSS ljestvici za najmanje 4 boda, BHP događaji povezani s AUR, inkontinencija, UTI i zatajenje bubrega.

# Broj izmjerenih u odabranim centrima kliničkog ispitivanja (13% randomiziranih bolesnika)

<sup>a</sup>. Značajnost postignuta kombinacijom ( $p < 0,001$ ) naspram tamsulozina u 48. mjesecu

<sup>b</sup>. Značajnost postignuta kombinacijom ( $p < 0,001$ ) naspram dutasterida u 48. mjesecu

## KARDIOLOŠKE NUSPOJAVE

U 4-godišnjem ispitivanju primjene dutasterida za indikaciju BHP u kombinaciji s tamsulozinom u 4844 muškaraca (ispitivanje CombAT) incidencija kompozitnog ishoda zatajenja srca u skupini koja je primala kombiniranu terapiju (14/1610, 0,9%) bila je viša nego u svakoj skupini monoterapije: dutasterid, (4/1623, 0,2%) te tamsulozin, (10/1611, 0,6%).

U zasebnom četvorogodišnjem ispitivanju na 8231 muškarca u dobi od 50 do 75 godina, s prethodnom negativnom biopsijom na prostate i početnom vrijednošću PSA između 2,5 ng/ml i 10,0 ng/ml u slučaju muškaraca u dobi od 50 do 60 godina ili 3 ng/ml te 10,0 ng/ml u slučaju muškaraca starijih od 60 godina (ispitivanje REDUCE), postojala je viša incidencija kompozitnog ishoda zatajenja srca u ispitanika koji su uzimali dutasterid 0,5 mg jednom dnevno (30/4105, 0,7%) u usporedbi s ispitanicima koji su uzimali placebo (16/4126, 0,4%). Post-hoc analiza ovog ispitivanja pokazala je višu incidenciju kompozitnog ishoda zatajenja srca u ispitanika koji su uzimali dutasterid te alfa blokator istodobno (12/1152, 1,0%), u usporedbi s ispitanicima koji uzimaju dutasterid te 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, placebo ili usporednim lijekom kontroliranih klinički ispitivanja (n=18802) koja su procjenjivala rizike od razvoja kardiovaskularnih nuspojava iz primjene dutasterida (usporedbom s kontrolama) nisu nađeni konzistentni, statistički značajni porasti rizika od zatajenja srca (RR 1,05; 95-tni interval pouzdanosti 0,71, 1,57), akutni infarkt miokarda (RR 1,00; 95-postotni interval pouzdanosti 0,77, 1,30) ili moždani udar (RR 1,20; 95-postotni interval pouzdanosti 0,88, 1,64).

## KARCINOM PROSTATE I TUMORI VISOKOG STUPNJA

U četverogodišnjoj usporedbi placeba i dutasterida u 8321 muškaraca u dobi od 50 do 75 godina s prethodnom negativnom biopsijom na karcinom prostate te osnovnom PSA između 2,5 ng/ml te 10,0 ng/ml u slučaju muškaraca u dobi od 50 do 60 godina ili 3 ng/ml te 10,0 ng/ml u slučaju muškaraca starijih od 60 godina (ispitivanje REDUCE), 6706 ispitanika podvrgnuli su se biopsiji prostate iglom (prvenstveno zadano planom ispitivanja) te su podaci dostupni za analizu i određivanje Gleasonovog skora. U ispitivanje je bilo uključeno 1517 ispitanika kojima je dijagnosticiran karcinom prostate. Većina karcinoma prostate koji su se mogli dijagnosticirati u obje skupine liječenja bili su dijagnosticirani kao karcinomi niskog stupnja (Gleasonov skor 5-6, 70%).

Postojala je viša incidencija karcinoma prostate Gleasonovog skora od 8 do 10 u skupini koja je primala dutasterid (n=29, 0,9%) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (n=19, 0,6%) ( $p=0,15$ ). U 1. i 2. godini, broj ispitanika s karcinomom prostate s Gleasonovim skorom od 8 do 10 bio je sličan u skupini koja je primala dutasterid (n=17, 0,5%) i skupini koja je primala placebo (n=18, 0,5%). U 3. i 4. godini više karcinoma prostate Gleasonovog skora od 8 do 10 dijagnosticirano je u skupini koja je primala dutasterid (n=12, 0,5%) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (n=1, < 0,1%) ( $p=0,0035$ ). Nema dostupnih podataka o učinku dutasterida nakon 4 godine u muškaraca koji su pod rizikom od karcinoma prostate. Postotak ispitanika kojima je dijagnosticiran karcinom prema Gleasonovom skor od 8 do 10 bio je dosljedan širom razdoblja vremena ispitivanja (godine 1 do 2 te godine 3 do 4) u skupini

koja je primala dutasterid (0,5% u svakom vremenskom razdoblju) dok je u skupini koja je primala placebo postotak ispitanika kojima je dijagnosticiran karcinom prema Gleasonovom skoru 8-10 bio niži tijekom godina 3 do 4 nego u godinama 1 do 2 ( $< 0,1\%$  odnosno naspram  $0,5\%$ ) (vidjeti dio 4.4). Nije bilo razlike u incidenciji karcinoma prema Gleasonovom skoru 7-10 ( $p=0,81$ ).

Dodatno dvogodišnje ispitivanje praćenja ispitivanja REDUCE nije identificirala nikakve nove slučajeve karcinoma prostate prema Gleasonovom skoru 8-10.

U četverogodišnjem ispitivanju BHP (CombAT) gdje nije bilo biopsija zadanih planom ispitivanja te su se sve dijagnoze karcinoma prostate temeljile na biopsijama u svrhu potvrde dijagnoze, stope karcinoma s Gleasonovim skorom 8 do 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 na temelju populacije (od kojih su se dvije temeljile na ukupnoj populaciji od 174 895, a jedna na populaciji od 13 892 te jedna na populaciji od 38 058) pokazale su da uporaba inhibitora 5-alfa reduktaze nije povezana s pojavom karcinoma prostate visokog stupnja niti s karcinomom prostate ili ukupnim mortalitetom.

Odnos između dutasterida i karcinoma prostate visokog stupnja nije jasan.

#### *Učinci na spolnu funkciju:*

Učinci fiksne doze dutasterid-tamsulozina na spolnu funkciju procijenjeni su u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u spolno aktivnih muškaraca s BHP ( $n=243$ , kombinacija dutasterid-tamsulozin,  $n=246$ , placebo). Statistički značajno ( $p < 0,001$ ) smanjenje (pogoršanje) u skoru Upitnika o muškom zdravlju (MSHQ; engl. *Men's Sexual Health Questionnaire*) uočeno je u 12. mjesecu u skupini koja je primala kombiniranu terapiju. Smanjenje je bila uglavnom povezano s pogoršanjem ejakulacije i ukupnim domenama satisfakcije radije nego s domenama erekcije. Ti učinci nisu utjecali na ispitanikov doživljaj kombinacije terapije koja je ocijenjena kao statistički značajno veća satisfakcija tijekom trajanja ispitivanja u usporedbi s placebo ( $p < 0,05$ ). U ovom ispitivanju spolne nuspojave pojavile su se tijekom 12 mjeseci liječenja te približno polovica njih povukla se 6 mjeseci nakon liječenja.

Poznato je da kombinacija dutasterida i tamsulozina te monoterapija dutasteridom uzrokuju štetne učinke na spolnu funkciju (vidjeti dio 4.8).

Kao što je uočeno u drugim kliničkim ispitivanjima, uključujući CombAT i REDUCE, incidencija nuspojava povezanih sa spolnom funkcijom smanjila se s vremenom uz nastavak terapije.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene pojedinačne doze dutasterida od 0,5 mg, vrijeme do vršne serumske koncentracije dutasterida je 1 do 3 sata. Apsolutna bioraspoloživost je približno 60%. Na bioraspoloživost dutasterida ne utječe hrana.

### Distribucija

Dutasterid ima veliki volumen distribucije (300 do 500 L) te se uvelike veže na proteine plazme ( $> 99,5\%$ ). Nakon dnevnog doziranja serumske koncentracije dutasterida postigle su 65% stanje dinamičke ravnoteže koncentracije nakon mjesec dana te približno 90% nakon 3 mjeseca.

Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija u serumu ( $C_{ss}$ ) od približno 40 ng/mL postignute su nakon 6 mjeseci doziranja 0,5 mg jednom na dan. Prosječno 11,5% dutasterida iz seruma prelazi u sperm.

### Biotransformacija

Dutasterid se opsežno metabolizira *in vivo*. *In vitro*, dutasterid se metabolizira putem citokroma P450 3A4 i 3A5 u tri monohidroksilirana metabolita i jedan dihidroksilirani metabolit.

Nakon peroralnog doziranja dutasterida od 0,5 mg/dan do stanja dinamičke ravnoteže, 1,0% do 15,4% (prosjeak od 5,4%) primijenjene doze izlučuje se kao nepromijenjeni dutasterid u fecesu. Ostatak se izlučuje u fecesu kao 4 glavna metabolita od kojih svaki sadrži 39%, 21%, 7% odnosno 7% materijala povezanog s lijekom te 6 manjih metabolita (svaki manji od 5%). Samo količine nepromijenjenog dutasterida u tragovima (manje od 0,1% doze) detektirani su u ljudskom urinu.

### Eliminacija

Eliminacija dutasterida ovisi o dozi i čini se da proces karakteriziraju dva paralelna puta eliminacije, jedan kod kojeg je moguća saturacija pri klinički značajnim koncentracijama i drugi kod kojeg saturacija nije moguća.

Pri niskim koncentracijama u serumu (manjim od 3 ng/ml), dutasterid se brzo eliminira pomoću oba puta eliminacije: jednog ovisnog o koncentraciji te drugom neovisnog o koncentraciji. Pojedinačne doze od 5 mg ili manje dokazale su brzi klirens i kratki poluvijek od 3 do 9 dana.

Pri terapijskim koncentracijama, nakon ponovljenog doziranja od 0,5 mg/dana, dominira sporiji, linearni put eliminacije, a poluvijek je približno 3 do 5 tjedana.

### Starije osobe

Farmakokinetika dutasterida procijenjena je na 36 zdravih muških ispitanika u dobi između 24 i 87 godina nakon primjene pojedinačne doze od 5 mg dutasterida. Nije uočen značajan utjecaj dobi na izloženost dutasteridu, ali poluvijek je bio kraći u muškaraca mlađih od 50 godina. Poluvijek nije bio statistički različit kada se uspoređivala skupina osoba od 50 do 69 godina sa skupinom starijih od 70 godina.

### Oštećenje funkcije bubrega

Učinak oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku dutasterida nije ispitivan. Međutim, manje od 0,1% doze od 0,5 mg dutasterida u stanju dinamičke ravnoteže nalazi se u ljudskom urinu pa se ne očekuje klinički značajni porast koncentracije dutasterida u plazmi u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

### Oštećenje funkcije jetre

Učinak na farmakokinetiku dutasterida kod oštećenja funkcije jetre nije ispitivan (vidjeti dio 4.3). S obzirom da se dutasterid eliminira uglavnom kroz metabolizam, očekuje se da će razine dutasterida u plazmi biti povišene u tih bolesnika, a poluvijek dutasterida produljen (vidjeti dijelove 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 smanjenu težinu prostate i sjemenskih mjehurića, smanjenu sekreciju iz pomoćnih spolnih žlijezda te smanjenje u indeksima plodnosti (uzrokovana farmakološkim učincima dutasterida). Klinički značaj tih nalaza nije poznat.

Kao i kod ostalih inhibitora 5-alfa reduktaze, feminizacija muških fetusa u štakora i kunića uočena je kada se dutasterid primjenjivao tijekom gestacije. Dutasterid je nađen u krvi ženki štakora nakon parenja s mužjacima koji su tretirani dutasteridom. Primjenom dutasterida tijekom gestacijskog razdoblja u primata, nije došlo do feminizacije muškog fetusa izloženog krvi koja je sadržavala doze dutasterida veće

od onih koje se mogu pojaviti u ljudskoj sjemennoj tekućini. Mala je vjerojatnost štetnog učinka dutasterida iz sjemena na muški fetus.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

*Sadržaj kapsule:*

propilenglikolmonokaprilat  
butilhidroksitoluen

*Ovojnica kapsule:*

želatina  
glicerol  
titanijev dioksid (E171)  
trigliceridi, srednje duljine lanca  
sojin lecitin (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.  
Blistere čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Prozirni trostruki (PVC-PE-PVDC)/aluminij blister.  
30 kapsula

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

Dutasterid se apsorbira kroz kožu, pa se stoga mora izbjegavati kontakt s oštećenim kapsulama. Ako je došlo do kontakta s oštećenim kapsulama, područje kontakta se mora odmah isprati sapunom i vodom (vidjeti dio 4.4).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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

Alkaloid – INT d.o.o.  
Šlandrova ulica 4  
1231 Ljubljana – Črnuče, Slovenija  
Tel: +386 1 300 42 90  
Fax: +386 1 300 42 91  
e-mail: info@alkaloid.si



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

HR-H-563328427

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

Datum prvog odobrenja: 22.10.2018.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

./.