

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Dutasterid STADA 0,5 mg meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadržava 0,5 mg dutasterida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: lecitin (može sadržavati sojino ulje)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka. Kapsule su neprozirne, žute, duguljaste meke želatinske kapsule punjene uljnom i žućkastom tekućinom, bez oznake.

Dimenzije mekih kapsula su: $19 \pm 0,8$ mm x $6,9 \pm 0,4$ mm

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

Doziranje

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

Odrasli (uključujući starije osobe):

Preporučena doza lijeka Dutasterid STADA je jedna kapsula (0,5 mg) primijenjena oralno jednom na dan. 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.

Posebne skupine bolesnika

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

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

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Učinak oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku dutasterida nije ispitivan, stoga se s oprezom mora primjenjivati u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4 i

5.2). U osoba s teškim oštećenjem funkcije jetre uporaba dutasterida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Način primjene

Kapsula se mora progutati cijela, te se ne smije žvakati ili otvarati kapsulu jer kontakt sa sadržajem kapsule može dovesti do iritacije orofaringealne sluznice. Kapsula se može uzeti uz hranu ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Dutasterid STADA je kontraindiciran:

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza

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

Zatajenje srca

U dva klinička ispitivanja u trajanju od 4 godine, incidencija srčanog zatajenja (združeni pojam za prijavljene događaje, prvenstveno zatajenje srca i kongestivno zatajenje srca) je bila viša u ispitanika koji su uzimali kombinaciju dutasterida i alfa blokatora, prvenstveno tamsulozina, u odnosu na ispitanike koji nisu uzimali takvu kombinaciju lijekova. U ta dva ispitivanja, incidencija srčanog zatajenja je bila niska ($\leq 1\%$) i varirala je od ispitivanja do ispitivanja (vidjeti dio 5.1).

Učinak na prostata specifični antigen (PSA) i otkrivanje karcinoma prostate

Prije započinjanja liječenja lijekom Dutasterid STADA, te periodički tijekom trajanja terapije, potrebno je u bolesnika učiniti digitorektalni pregled kao i ostale pretrage za otkrivanje karcinoma prostate. Koncentracija PSA (prostata specifični antigen) u serumu je važna komponenta u otkrivanju karcinoma prostate. Dutasterid uzrokuje smanjenje prosječne koncentracije 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 lijekom Dutasterid STADA. Preporuča se u nastavku liječenja redovito pratiti vrijednosti PSA. Svaki potvrđeni porast PSA od najniže zabilježene vrijednosti, a dok je bolesnik na lijeku Dutasterid STADA, može ukazati na prisutnost karcinoma prostate (osobito karcinoma prostate visokog stupnja maligniteta) ili nesuradljivost bolesnika na terapiji lijekom Dutasterid STADA, te se mora pažljivo procijeniti čak i ako su te vrijednosti još uvijek unutar normalnog raspona vrijednosti za muškarce koji ne uzimaju inhibitore 5 α -reduktaze (vidjeti dio 5.1). Prilikom interpretacije PSA vrijednosti u bolesnika koji uzima Dutasterid STADA, mora se usporediti prijašnje vrijednosti PSA.

Nakon što je utvrđena nova početna vrijednost, liječenje Dutasterid STADA ne utječe na upotrebu PSA kao testa koji može pomoći u dijagnosticiranju karcinoma prostate (vidjeti dio 5.1).

Ukupne razine PSA u serumu se vraćaju na početne vrijednosti unutar 6 mjeseci nakon prestanka liječenja. Omjer slobodnog i ukupnog PSA ostaje konstantan i pod utjecajem lijeka Dutasterid STADA. Ako liječnik izabere postotak slobodnog PSA kao pomoćni parametar u otkrivanju karcinoma prostate u bolesnika koji su pod terapijom lijekom Dutasterid STADA, prilagođavanje vrijednosti ne čini se potrebnim.

Karcinom prostate i tumori visokog stupnja maligniteta

Rezultati jednog kliničkog ispitivanja (REDUCE ispitivanje) u muškaraca pod povećanim rizikom od razvoja karcinoma prostate, otkrili su višu incidenciju karcinoma prostate Gleasonovog

zbroja 8 – 10 u skupini muškaraca liječenih dutasteridom u odnosu na placebo skupinu. Odnos između dutasterida i karcinoma prostate visokog stupnja maligniteta nije jasan. Muškarce koji uzimaju Dutasterid STADA mora se redovito pregledavati radi procjene rizika razvoja karcinoma prostate, uključujući i PSA testiranje (vidjeti dio 5.1).

Oštećenja 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 s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Neoplazija dojke

U kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi karcinoma dojke u muškaraca koji su uzimali dutasterid (vidjeti dio 5.1). Liječnici moraju upozoriti svoje bolesnike da odmah prijave svaku promjenu u tkivu dojke, poput pojave kvržica ili iscjetka iz bradavice. Trenutno nije jasno postoji li uzročno - posljedična povezanost između pojave karcinoma dojke u muškaraca i dugotrajne upotrebe dutasterida.

Ovaj lijek sadrži lecitin dobiven iz sojinog ulja. Ako ste alergični na kikiriki ili soju, ne koristite ovaj lijek (vidjeti dio 4.3).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Za informacije o smanjenju koncentracije PSA u serumu tijekom liječenja dutasteridom i smjernicama o otkrivanju karcinoma 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 putem metabolizma. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da se taj metabolizam katalizira pomoću CYP3A4 i CYP3A5. Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija s potentnim inhibitorima CYP3A4. Međutim, u farmakokinetičkim ispitivanjima populacije, koncentracije dutasterida u serumu bile su prosječno 1,6 odnosno 1,8 puta veće u malog broja bolesnika koji su istodobno liječeni verapamilom, odnosno diltiazemom (umjereni inhibitori CYP3A4 i inhibitori P-glikoproteina), nego u ostalih bolesnika.

Dugotrajna kombinacija dutasterida s lijekovima koji su potentni inhibitori CYP3A4 enzima (npr. ritonavir, indinavir, nefazodon, itrakonazol, ketokonazol primijenjen oralno) 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 ako 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 pojedinačne 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 ne 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 STADA je kontraindiciran za uporabu u žena.

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 umanjene plodnosti u muškaraca.

Trudnoća

Dutasterid, kao i ostali inhibitori 5-alfa reduktaze, inhibira pretvorbu testosterona u dihidrotestosteron. Ako se primjeni u trudnica, može 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, preporuča se izbjegavanje izlaganja sjemenu partnera uporabom prezervativa.

Za informacije o nekliničkim podacima, vidjeti dio 5.3.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se dutasterid u majčino mlijeko.

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 i rada na 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 nuspojava bile su blage do umjerene i vezane uz reproduktivni sustav. Tijekom sljedeće dvije godine nastavka otvorenog ispitivanja nije bilo očitih promjena vezanih uz profil nuspojava.

Sljedeća tablica sadržava nuspojave zabilježene u kontroliranim kliničkim ispitivanjima te iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet. Navedene nuspojave iz kliničkih ispitivanja su povezane s lijekom prema mišljenju ispitivača (incidencija $\geq 1\%$) i prijavljene 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 spontanih 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 ⁺	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	Depresivno raspoloženje	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	

*Ove seksualne nuspojave su povezane s liječenjem dutasteridom (uključujući monoterapiju i kombinaciju sa tamsulosinom). Te nuspojave mogu potrajati i nakon prestanka liječenja. Uloga dutasterida u tom zadržanom trajanju je nepoznata.

⁺ (uključuje osjetljivost dojki i povećanje dojki)

DUTASTERID U KOMBINACIJI S ALFA BLOKATOROM TAMSULOZINOM

Podaci dobiveni iz ispitivanja CombAT, koje je trajalo 4 godine i kojim 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 nuspojava povezanih s lijekom prema mišljenju ispitivača 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.

Sljedeće nuspojave, prema mišljenju ispitivača povezane 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	2. godina	3. godina	4. godina	
	Kombinacija ^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)	
	Dutasterid	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)	
	Tamsulozin	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)	
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica	1,4%	0,1%	<0,1%	0,2%	
	Kombinacija ^a	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%	
	Dutasterid Tamsulozin	1,3%	0,4%	<0,1%	0%	
Srčani poremećaji	Zatajenje srca (združeni pojam ^b)					
	Kombinacija ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%	
	Dutasterid Tamsulozin	<0,1% 0,1%	0,1% <0,1%	<0,1% 0,4%	0% 0,2%	
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%

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

^b Združeni 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.

^c Ove seksualne nuspojave su povezane s liječenjem dutasteridom (uključujući monoterapiju i kombinaciju s tamsulosinom). Te nuspojave mogu potrajati i nakon prestanka liječenja. Uloga dutasterida u tom zadržanom trajanju je nepoznata.

^d Uključuje osjetljivost dojki i njihovo povećanje

OSTALI PODACI

REDUCE ispitivanje je otkrilo višu incidenciju karcinoma prostate Gleasonovog zbroja 8 – 10 u skupini muškaraca liječenih dutasteridom u odnosu na placebo skupinu (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: karcinom 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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava** navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima primijenjene su pojedinačne dnevne doze do 40 mg na dan (80 puta terapijska doza) 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 se kod sumnje na predoziranje mora primijeniti simptomatska i suportivna terapija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: urologici; inhibitori testosteron-5-alfa reduktaze.

ATK oznaka: G04CB02.

Dutasterid smanjuje razinu dihidrotestosterona (DHT) u cirkulaciji inhibirajući i tip I i tip II izoenzima 5 α -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 prosječnog smanjenja ukupnog volumena prostate od 23,6% (s 54,9 ml na početku na 42,1 ml) nakon 12 mjeseci liječenja, u usporedbi s prosječnim smanjenjem od 0,5% (s 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, s prosječnim smanjenjem 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 s prosječnim povećanjem 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 stišavanja simptoma i umanjuje rizik za AUR i operaciju prostate zbog BHP.

KLINIČKA ISPITIVANJA:

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 produžena do 4 godine, kao nastavak otvorenog ispitivanja, sa svim preostalim pacijentima u ispitivanju, na terapiji dutasteridom 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. „open-label“ liječenja.

Najvažniji parametri kliničke djelotvornosti bili su Indeks simptoma Američkog urološkog društva (AUA-SI od engl. *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 maksimalnim brojem od 35 bodova. Na početku je prosječni rezultat bio 17. Nakon 6 mjeseci, te jedne odnosno dvije godine liječenja, skupina koja je primala placebo pokazala je 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 statistički značajne. Poboljšanje u AUA-SI vidljivo tijekom prve dvije godine dvostruko-slijepe terapije, održano je i tijekom dodatne dvije godine nastavka otvorenog ispitivanja.

Q_{max} (maksimalni protok urina)

Prosječna 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 dutasterid skupini bilo 1,7 (prva godina) i 2,0 ml/s (druga godina). Razlika između skupina je bila statistički značajna od prvog do 24. mjeseca. Povećanje maksimalnog protoka urina vidljivo tijekom prve dvije godine dvostruko-slijepe terapije, održano je tijekom i 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 inducirati 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 TSH raspona (1,4 - 1,9 MCIU/ml) ostao unutar normalnih granica (0,5 - 5/6 MCIU/ml), da su razine slobodnog tiroksina bile stabilne unutar

normalnog raspona i slične za placebo i dutasterid, promjene u TSH 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 karcinoma dojke 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 karcinoma dojke niti u jednoj od ispitivanih skupina.

Trenutno nije jasno postoji li uzročno - posljedična povezanost između pojave karcinoma dojke u muškaraca i dugotrajne upotrebe dutasterida.

Učinak na plodnost u muškaraca

Učinak dutasterida u dozi od 0,5 mg/dan na karakteristike sjemena ispitivan je u zdravih dobrovoljaca 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 prosječni postoci smanjenja ukupnog broja spermija, volumena sjemena i pokretljivosti spermija u odnosu na početne vrijednosti 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 prosječni postotak promjene ukupnog broja spermija u skupini liječenoj dutasteridom ostao je 23% niži nego na početku. Iako su prosječne 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 ≥ 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. Primarni ishod djelotvornosti tijekom prve 2 godine liječenja bio je promjena u Internacionalnom zbroju simptoma prostate (IPSS od 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 je uključivao 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. Vezano uz Qmax, kombinirana je terapija postigla značajnost u odnosu i na dutasterid i na tamsulozin nakon 6 mjeseci liječenja.

Primarni ishod 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, kombinirano je liječenje smanjilo 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.

Sekundarni ishodi djelotvornosti nakon 4 godine liječenja su uključivali vrijeme do kliničke progresije (definirane kao: pogoršanje IPSS-a za ≥ 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	11,9a
Klinička progresija* (%)	48. mjesec	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (jedinice)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Q_{max} (ml/s)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Volumen prostate (ml)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Volumen prijelazne zone prostate (ml)#	[Početna vrijednost] 48. mjesec (% promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
BPH Impact Index (BII) (jedinice)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
IPSS pitanje br. 8 (zdravstveni status vezan uz BHP) (jedinice)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

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

* klinička progresija je definirana kao zbir stanja: pogoršanje IPSS-a za ≥ 4 boda, pojava događaja vezanih uz BHP - AUR, inkontinencija, infekcija urinarnog trakta i bubrežna insuficijencija

mjereno na odabranim mjestima (13% randomiziranih ispitanika)

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

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

ZATAJENJE SRCA:

U četverogodišnjem BHP ispitivanju dutasterida u kombinaciji s tamsulozinom na 4844 muškarca (CombAT ispitivanje), incidencija združenog 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 drugom četverogodišnjem ispitivanju u koje je bio uključen 8231 muškarac u dobi od 50 do 75 godina, (s prethodno negativnim nalazom biopsije na karcinom prostate i početnim 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) (REDUCE ispitivanje), zabilježena je viša incidencija združenog pojma zatajenja srca u ispitanika koji su uzimali dutasterid 0,5 mg jednom dnevno (30/4105, 0,7%), u odnosu na ispitanike na placebo (16/4126, 0,4%). Post-hoc analiza je pokazala višu incidenciju združenog 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).

Karcinom 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 karcinom prostate i početnim 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) (REDUCE studija), za 6706 ispitanika su dobiveni podaci nakon biopsije prostate iglom (prvenstveno predviđene protokolom), koji su korišteni za analizu i određivanje Gleason zbroja. U 1517 ispitanika u ispitivanju je dijagnosticiran karcinom prostate. Većina karcinoma otkrivenih na biopsiji je u obje ispitivane skupine bila niskog stupnja maligniteta (Gleason 5-6, 70%).

Viša incidencija karcinoma prostate Gleason zbroja 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 karcinomom Gleason zbroja 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 karcinoma Gleason zbroja 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 karcinoma prostate. Postotak ispitanika s dijagnosticiranim karcinomom Gleason zbroja 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 karcinomom Gleason zbroja 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 karcinoma prostate Gleason zbroja 7-10 (p=0,81).

U četverogodišnjem BHP ispitivanju (CombAT) u kojem nije protokolom bilo predviđene biopsije i gdje su sve dijagnoze karcinoma prostate temeljene na nalazima biopsije na zahtjev, stope karcinoma Gleason zbroja 8-10 su bile (n=8, 0,5%) za dutasterid, (n=11, 0,7%) za tamsulozin i (n=5, 0,3%) za kombiniranu terapiju.

Odnos između dutasterida i karcinoma prostate visokog stupnja maligniteta nije jasan.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Vršna koncentracija dutasterida u serumu nakon oralne primjene pojedinačne doze od 0,5 mg postiže se nakon 1 - 3 sata. Apsolutna bioraspodivnost iznosi oko 60%. Unos hrane ne utječe na bioraspodivnost 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_{ss}) u serumu od otprilike 40 ng/ml postižu se nakon 6 mjeseci primjene 0,5 mg na dan. Prosječno 11,5 % dutasterida iz seruma prelazi u sjeme.

Eliminacija

Dutasterid se brzo 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 fecesom. Ostatak se izlučuje fecesom u obliku 4 glavna metabolita koji obuhvaćaju 39%, 21%, 7% i 7% lijeka, te 6 manjih metabolita (manje od 5% svaki). Nepromijenjeni dutasterid se nalazi u ljudskom urinu samo u tragovima (manje od 0,1% doze).

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 ispitan. 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 nije još ispitan (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

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

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

Kao i kod ostalih inhibitora 5-alfa reduktaze primijećena je feminizacija muških fetusa kod štakora i zečeva pri primjeni dutasterida tijekom gestacijskog perioda. Dutasterid je nađen u krvi ženki štakora nakon parenja s mužjacima tretiranim dutasteridom. 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:

butilhidroksitoluen (E321)
glicerolkaprilokapat vrsta I

Ovojnica kapsule:

želatina
glicerol
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)

Ostale tvari:

trigliceridi, srednje duljine lanca
lecitin (može sadržavati sojino ulje) (E322)
voda, pročišćena

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijeli neprozirni PVC/PVDC – aluminijski blisteri koji sadrže 10, 30, 50, 60, 90 i 100 kapsula, ili bijeli neprozirni PVC/PVDC – aluminijski blisteri s jediničnom dozom koji sadrže 10x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1 ili 100x1 kapsulu.

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).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Stada d.o.o.
Hercegovačka 14
10000 Zagreb
Hrvatska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-110362299

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA t

11.01.2016./ .08.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08.2010.