

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Dutrys 0,5 mg meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka meka kapsula sadrži 0,5 mg dutasterida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna meka kapsula sadrži 299,46 mg propilenglikola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka (kapsula)

Dutrys meke kapsule su oble meke želatinske kapsule (približno 16,5 x 6,5 mm) svijetlo žute boje, ispunjene prozirnom tekućinom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

Smanjenje rizika 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

Dutrys se primjenjuje samostalno ili u kombinaciji s alfa blokatorom tamsulozinom (0,4 mg) (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

Doziranje

Odrasli (uključujući starije osobe):

Preporučena doza lijeka Dutrys je jedna kapsula (0,5 mg) primijenjena oralno jednom na dan. Kapsule se moraju progutati cijele, te se ne smiju žvakati ili otvarati jer kontakt sa sadržajem kapsule može dovesti do iritacije orofaringealne sluznice. Kapsula se može uzeti sa hranom ili bez nje. Iako se poboljšanje može primijetiti u ranom stadiju, može proći i do šest mjeseci prije nego što se postigne odgovor na liječenje. U starijih osoba nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje 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).

Oštećenje funkcije jetre

HALMED

19 - 01 - 2026

ODOBRENO

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 dijelove 4.4 i 5.2). U osoba s teškim oštećenjem funkcije jetre uporaba dutasterida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

4.3 Kontraindikacije

Dutrys je kontraindiciran u:

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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 terapijskih opcija koje uključuju monoterapiju (vidjeti dio 4.2).

Kardiovaskularne nuspojave

U dva klinička ispitivanja u trajanju od 4 godine, incidencija srčanog zatajenja (združeni pojam 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. U tim kliničkim ispitivanjima incidencija srčanog zatajenja bila je niža u svim aktivno tretiranim skupinama u usporedbi s placebo skupinom, a drugi dostupni podaci za dutasterid i alfa blokatore ne podupiru zaključak o povećanom riziku od kardiovaskularnih bolesti (vidjeti dio 5.1).

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

Prije započinjanja terapije dutasteridom, 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 dutasteridom. Preporučuje se u nastavku liječenja redovito pratiti vrijednosti PSA. Svaki potvrđeni porast PSA od najniže zabilježene vrijednosti, a dok je bolesnik na dutasteridu, može ukazati na prisutnost karcinoma prostate (osobito karcinoma prostate visokog stupnja maligniteta) ili 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 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 dutasterida. Ako liječnik izabere postotak slobodnog PSA kao pomoćni parametar u otkrivanju karcinoma prostate u bolesnika koji su pod terapijom dutasteridom, prilagođavanje vrijednosti ne čini se potrebnim.

Karcinom prostate i tumori visokog stupnja maligniteta

U četverogodišnjem multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju (ispitivanje REDUCE) ispitala se djelotvornost dutasterida 0,5 mg dnevno u odnosu na placebo u muškaraca s povišenim rizikom od karcinoma prostate (uključujući muškarce u

dobi od 50 do 75 godina kojima 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 su otkrili veći postotak karcinoma prostate Gleason zbroja 8-10 u muškaraca koji su uzimali dutasterid (n=29; 0,9%) nego u onih koji su uzimali placebo (n=19; 0,6%). Odnos između dutasterida i karcinoma prostate Gleason zbroja 8-10 nije jasan. Muškarci koji uzimaju dutasterid moraju biti podvrgnuti redovitim pretragama radi procjene rizika razvoja karcinoma prostate (vidjeti dio 5.1).

Oštećenja kapsula

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

Karcinom dojke rijetko je zabilježen u muškaraca koji su uzimali dutasterid u kliničkim ispitivanjima i nakon što je lijek stavljen na tržište. Međutim, epidemiološka ispitivanja nisu pokazala povećanje rizika za razvoj karcinoma dojke u muškaraca prilikom primjene inhibitora 5-alfa reduktaze (vidjeti dio 5.1). Liječnici moraju upozoriti svoje bolesnike da odmah prijave svaku promjenu u tkivu dojke, poput pojave kvržica ili iscjetka iz bradavice.

Promjene raspoloženja i depresija

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

Pomoćne tvari

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

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

Primjena 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 povišati 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 ili CYP3A4.

U dvotjednom ispitivanju na malom broju zdravih ispitanika (N=24), dutasterid (0,5 mg dnevno) nije imao učinak na farmakokinetiku tamsulozina ili terazosina. Također nije bilo naznaka farmakodinamičkih interakcija 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, ako se primjeni u trudnica koje nose muški fetus, inhibirati razvoj vanjskih genitalnih organa 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 izbjegavanje izlaganja sjemenu partnera primjenom prezervativa.

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 sperme, te pokretljivosti spermija) u zdravih muškaraca (vidjeti dio 5.1). Ne može se isključiti mogućnost umanjene plodnosti u muškaraca.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na temelju farmakodinamičkih svojstava dutasterida ne očekuje se da bi liječenje dutasteridom utjecalo na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Monoterapija dutasteridom

Otpribliže 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 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 ⁺	1,3%	1,3%
Poremećaji imunološkog sustava	Alergijske reakcije, uključujući osip, svrbež, urtikariju, lokalizirani edem i angioedem	Incidencija procijenjena na temelju podataka nakon stavljanja lijeka u promet	
		Nepoznato	
Psihijatrijski poremećaji	Depresija	Nepoznato	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija (primarno gubitak dlaka na tijelu), hipertrihoza	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 tamsulozinom). Te nuspojave mogu potrajati i nakon prestanka liječenja. Uloga dutasterida u tom produljenom trajanju je nepoznata.

[^] uključuje smanjenje volumena sjemena

⁺ uključuje osjetljivost dojki i povećanje dojki

Dutasterid u kombinaciji s alfa-blokatorom tamsulozinom

Podaci dobiveni iz ispitivanja CombAT, koje je trajalo 4 godine i 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), pokazali su incidenciju nuspojava povezanih s lijekom prema mišljenju ispitivača tijekom prve, druge, treće i četvrte godine liječenja od 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, prema mišljenju ispitivača nuspojave povezane s lijekom, prijavljene su 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 razdoblja 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				
	Kombinacija ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,20%

H A L M E D
19 - 01 - 2026
ODOBRENO

	Dutasterid	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	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	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Tamsulozin	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	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 [^]				
	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 dojki ^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, zatajenje ventrikula, kardiopulmonarnu insuficijenciju, kongestivnu kardiomiopatiju.

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

^d Uključuje osjetljivost dojki i povećanje dojki.

[^] Uključuje smanjenje volumena sjemeni

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 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 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-alfa 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 do 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 jednoj godini, te 93% u dvije godine, a medijan povećanja testosterona u serumu bio je 19% i za jednu i za dvije godine.

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 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 ≥ 30 ml i vrijednost PSA unutar 1,5 - 10 ng/ml, u tri dvogodišnja, multicentrična, multinacionalna, placebom kontrolirana, dvostruko-slijepa ispitivanja primarne djelotvornosti. Ispitivanja su produžena do 4 godine, kao nastavak otvorenog ispitivanja, sa svim preostalim bolesnicima u ispitivanju, na terapiji dutasteridom od 0,5 mg. 37% početno placebo-randomiziranih bolesnika i 40% dutasterid-randomiziranih bolesnika sudjelovalo je u četverogodišnjem ispitivanju. Većina (71%) od 2340 ispitanika uključenih u nastavak otvorenog ispitivanja završilo je dvije dodatne godine otvorenog (engl. *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 BHP povezanim simptomima, s maksimalnim zbrojem 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 odnosno 2,5 odnosno 2,3 boda, dok je skupina koja je primala dutasterid pokazala poboljšanje za 3,2 odnosno 3,8 odnosno 4,5 boda. Razlike između skupina su bile statistički značajne. Poboljšanje u AUA-SI vidljivo tijekom prve dvije godine dvostruko-slijepog liječenja održano je i tijekom dodatne dvije godine nastavka otvorenog ispitivanja.

Qmax (maksimalni protok urina)

Prosječna početna vrijednost Qmax u ispitivanjima bila je oko 10 ml/s (normalni Qmax ≥ 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 nakon godinu dana i 2,0 ml/s nakon dvije godine. Razlika između skupina je bila statistički značajna od prvog do 24. mjeseca. Povećanje maksimalnog protoka urina vidljivo tijekom prve dvije godine dvostruko-slijepog liječenja, održano je 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 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, medijan TSH raspona (1,4 - 1,9 MCIU/ml) je ostao unutar normalnih granica (0,5 - 5/6 MCIU/ml), razine slobodnog tiroksina su bile stabilne unutar normalnog raspona i slične za placebo i dutasterid, promjene u TSH se ne smatraju klinički značajnima. Niti u jednom kliničkom ispitivanju nije bilo dokaza da dutasterid štetno utječe na funkciju štitnjače.

Neoplazma dojke

U dvogodišnjim kliničkim ispitivanjima, 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 četverogodišnjim ispitivanjima 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.

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

Međutim, nije razjašnjeno postoji li uzročno posljedična veza karcinoma dojke u muškaraca i dugotrajnog liječenja dutasteridom.

Učinak na plodnost muškaraca

Učinak dutasterida u dozi od 0,5 mg/dan na karakteristike sjemena ispitivan je u zdravih dobrovoljaca u dobi od 18 do 52 godine (n=27 dutasterid, n=23 placebo) tijekom 52 tjedna liječenja i 24 tjedna praćenja nakon liječenja. Nakon 52 tjedna 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 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 ispitivanje). Oko 53% ispitanika je prethodno liječeno inhibitorima 5-alfa reduktaze ili alfa blokatorima. Primarni ishod djelotvornosti tijekom prve 2 godine liječenja bio je promjena u Internacionalnom zbroju simptoma prostate (IPSS 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 AUR 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 terapija je 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.

Sekundarni ishodi djelotvornosti nakon 4 godine liječenja su uključivali vrijeme do kliničke progresije (definirane kao zbir: pogoršanje IPSS-a za ≥ 4 boda, BHP povezanih događaja AUR, inkontinencije, infekcije urinarnog trakta i bubrežne insuficijencije), promjenu u IPSS-u, maksimalnom protoku urina (Qmax) i volumenu prostate. Rezultati nakon 4 godine liječenja su prikazani u sljedećoj tablici:

Parametar	Vremenska točka	Kombinacija	Dutasterid	Tamsulozin
AUR ili kirurški zahvat uslijed BPH (%)	Incidencija u 48. mjesecu	4,2	5,2	11,9 ^a
Klinička progresija* (%)	48. mjesec	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a

Parametar	Vremenska točka	Kombinacija	Dutasterid	Tamsulozin
IPSS (jedinice)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^b	[16,4] -3,8 ^a
Qmax (ml/s)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a
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 ^a
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] 18,2 ^a
BPH Impact Index (BII) (jedinice)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a
IPSS pitanje 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 ^b	[3,6] -1,1 ^a

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, BHP - povezanih događaja 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

Kardiovaskularne nuspojave

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 odvojenom 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 koji su uzimali dutasterid bez alfa blokatora (18/2953, 0,6%), placebo i alfa blokator (1/1399, <0,1%) ili placebo bez alfa blokatora (15/2727, 0,6%) (vidjeti dio 4.4).

U meta-analizi 12 randomiziranih, kliničkih ispitivanja kontroliranih 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).

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 ispitivanje), 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 treće i četvrte godine u odnosu na prvu i drugu godinu (<0,1% naspram 0,5%) (vidjeti dio 4.4). Nije bilo razlike u incidenciji karcinoma prostate Gleason zbroja 7-10 ($p=0,81$).

U dodatnom dvogodišnjem ispitivanju u razdoblju praćenja REDUCE ispitivanja nije identificiran niti jedan novi slučaj karcinoma prostate Gleason zbroja 8-10.

U četverogodišnjem BHP ispitivanju (CombAT) u kojem nije bilo protokolom 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.

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 karcinoma prostate visoke malignosti, karcinoma prostate ili s ukupnom smrtnošću.

Odnos između dutasterida i karcinoma 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 placeboom ($p<0,05$). 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 oralne primjene pojedinačne doze od 0,5 mg postiže se nakon 1 do 3 sata. Apsolutna bioraspoloživost iznosi oko 60%. Unos hrane ne utječe na bioraspoloživost dutasterida.

Distribucija

Dutasterid ima veliki volumen raspodjele (300 do 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.

Biotransformacija

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

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 do 69 godina sa skupinom starijih od 70 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Učinak oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku dutasterida još nije ispitivan. 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 kancerogenosti 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 u štakora i zečeva pri primjeni dutasterida tijekom gestacijskog perioda. Dutasterid je nađen u krvi ženki štakora nakon parenja s mužjacima tretiranim dutasteridom. Kada je dutasterid primijenjen tijekom gestacije u primata nije došlo do feminizacije muškog fetusa izloženog krvi koja je sadržavala veće doze dutasterida od onih koje će se vjerojatno pojaviti u ljudskom sjemenu. Mala je vjerojatnost štetnog učinka na muške fetuse prijenosom dutasterida putem sjemena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

propilenglikol monokaprilat, vrsta II
butilhidroksitoluen (E321)

Ovojnica kapsule

želatina
glicerol
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirni trostruki (PVC-PE-PVDC)/Aluminijski blister: 10, 30, 50, 60 ili 90 mekih kapsula, u kutiji.

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. Ako 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 valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10000 Zagreb



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

HR-H-020313732

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

05.01.2017./ 01.09.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01.09.2025.