

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

DUTAPROST
0,5mg
kapsula, meka
dutasterid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula meka sadrži 0,5 mg dutasterida.

Za potpuni spisak pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka.

Dutaprost meke kapsule, su duguljaste meke želatinozne kapsule (približno 16,5x6,5 mm) svijetlo žute boje, ispunjene prozirnomo tečnošću.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

Smanjenje rizika od nastanka akutne urinarne retencije (AUR) i operacije kod pacijenata sa umjerenim do teškim simptomima BHP.

Za informacije o efektima terapije i populacionim grupama pacijenata koje su bile uključene u klinička ispitivanja, vidjeti Odjeljak 5.1.

4.2. Doziranje i način primjene

Lijek Dutaprost se može primjeniti kao jedini lijek u terapiji ili u kombinaciji sa alfa-blokatorom tamsulozinom (0,4 mg) (vidjeti Odjeljak 4.4, 4.8 i 5.1).

Odrasli (uključujući starije pacijente)

Preporučena doza lijeka Dutaprost je jedna kapsula (0,5 mg) dnevno, primjenjena oralnim putem. Kapsule treba progutati cijele, ne žvakati ih ili otvarati, stoga što sadržaj kapsule može izazvati iritaciju orofaringealne mukoze. Kapsule se mogu koristiti uz ili nezavisno od obroka. Iako se u ranom stadijumu terapije može uočiti poboljšanje, može biti potrebno i do 6 mjeseci do postizanja odgovarajućeg terapijskog odgovora. Kod starijih muškaraca nije neophodno prilagođavanje doze.

Oštećenje bubrega

Nije ispitan efekat oštećenja bubrega na farmakokinetiku dutasterida. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem bubrega (vidjeti Odjeljak 5.2).

Oštećenje jetre

Nije ispitan efekat oštećenja jetre na farmakokinetiku dutasterida, stoga je neophodan oprez pri primjeni lijeka kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti Odjeljak 4.4 i Odjeljak 5.2). Kontraindikovana je upotreba dutasterida kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (vidjeti Odjeljak 4.3).

4.3 Kontraindikacije

Primjena lijeka Dutaprost je kontraindikovana kod:

- žena, djece i adolescenata (vidjeti Odjeljak 4.6)
- pacijenata koji su preosjetljivi na dutasterid, druge inhibitore 5-alfa reduktaze, ili na bilo koji pomoćni sastojak lijeka
- pacijenata sa teškim oštećenjem jetre.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Uzimajući u obzir potencijalno povišen rizik od pojave neželjenih dejstava (uključujući srčano zatajenje), primjena kombinovane terapije treba da bude preporučena nakon pažljive procjene koristi i rizika primjene, kao i nakon razmatranja primjene alternativnih terapijskih mogućnosti, uključujući monoterapiju (vidjeti Odjeljak 4.2).

Zatajenje srca

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

Učinak na prostata specifičan antigen (PSA) i otkivanje karcinoma prostate

Koncentracija prostata specifičnog antigena (PSA) u serumu je važan faktor u otkrivanju karcinoma prostate. Lijek Dutaprost nakon 6 mjeseci terapije dovodi do sniženja nivoa PSA u serumu za približno 50%.

Pacijentima koji su na terapiji lijekom Dutaprost nakon 6 mjeseci terapije se utvrđuje nova donja granica koncentracije PSA. Preporučeno je da se nakon toga redovno prate vrijednosti PSA. Bilo kakvo povećanje u odnosu na najniži nivo PSA kod pacijenata na terapiji lijekom Dutaprost može ukazati na prisustvo raka prostate ili lošu komplijansu i mora biti pažljivo praćen, čak i ako su te vrijednosti još uvijek u normalnom rasponu za muškarce koji nisu na terapiji inhibitorima 5-alfa reduktaze (vidjeti odjeljak 5.1). Kako bi se pravilno interpretirala vrijednost PSA određena kod muškaraca liječenih lijekom Dutaprost, treba tražiti rezultate prethodnih ispitivanja vrijednosti PSA, radi poređenja.

Nakon što se utvrdi nova donja granica, terapija lijekom Dutaprost ne utječe na upotrebu PSA kao sredstva za dijagnosticiranje karcinoma prostate.

Nivo ukupnog PSA u serumu vraća se na osnovne vrijednosti najviše 6 mjeseci nakon prekida terapije. Odnos slobodnog i ukupnog PSA ostaje nepromijenjen čak i pod uticajem lijeka Dutaprost. Ukoliko se ljekari odluče za korištenje procenta slobodnog PSA kao parametra pri otkrivanju karcinoma prostate kod muškaraca podvrnutih terapiji lijekom Dutaprost, nije neophodno prilagođavanje vrijednosti.

Prije početka terapije lijekom Dutaprost neophodan je digitalni rektalni pregled pacijenta koji boluje od BHP, kao i drugi pregledi u cilju dijagnostike karcinoma prostate uz periodično ponavljanje navedenih pregleda.

Karcinom prostate i tumori visokog stepena maligniteta

Četverogodišnja, multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana REDUCE studija je provedena u cilju ispitivanja učinka dutasterida, dnevna doza 0,5 mg, kod pacijenata sa visokim rizikom od raka prostate (uključujući muškarce od 50 do 75 godina starosti sa PSA od 2,5 do 10 ng/ml i negativnom biopsijom prostate 6 mjeseci prije pristupanja ispitivanju) u poređenju sa placebom.

Rezultati ove studije otkrili su višu incidencu karcinoma prostate Gleasonovog scora 8-10 u grupi muškaraca liječenih dutasteridom (n=29, 0.9 %) u odnosu na placebo grupu (n=19, 0,6%). Nije jasna veza između primjene dutasterida i visokog stepena kancera prostate. Muškarci koji uzimaju Dutaprost, moraju se redovno pregledati, radi procjene rizika razvoja karcinoma prostate, uključujući i PSA testiranje (vidjeti odjeljak 5.1.)

Oštećenja kapsule

Dutasterid se resorbuje preko kože. Stoga žene, djeca i adolescenti treba da izbjegavaju kontakt sa oštećenim kapsulama (vidjeti Odjeljak 4.6). Ukoliko dođe do kontakta sa oštećenim kapsulama, potrebno je odmah oprati sapunom i vodom dio kože koji je bio u kontaktu sa sadržajem kapsule.

Oštećenja funkcije jetre

Nije ispitana primjena dutasterida kod pacijenata sa oboljenjem jetre. Dutasterid treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti Odjeljak 4.2, 4.3 i 5.2).

Neoplazija dojke

U kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi karcinoma dojke kod muškaraca koji su uzimali dutasterid. Međutim, epidemiološke studije nisu pokazale povećanje rizika od razvoja raka muške dojke uz primjenu inhibitora 5-alfa reduktaze (vidjeti Odjeljak 5.1). Ljekari moraju upozoriti svoje bolesnike da odmah prijave svaku promjenu u tkivu dojke, poput pojave kvržica ili iscjetka iz bradavice.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Za informacije o sniženju nivoa PSA u serumu tokom terapije dutasteridom i smjernicama za otkrivanje karcinoma prostate, vidjeti Odjeljak 4.4.

Uticaj drugih lijekova na farmakokinetiku dutasterida

Istovremena primjena sa CYP3A4 i/ili P-glikoprotein inhibitorima:

Dutasterid se uglavnom eliminiše putem metabolizma. In vitro studije pokazuju da je njegov metabolizam katalizovan sa CYP3A4 i CYP3A5. Nisu sprovedene formalne studije interakcije sa moćnim CYP3A4 inhibitorima. Ipak, u populacionoj farmakokinetičkoj studiji, koncentracije dutasterida u serumu bile su u proseku 1,6 do 1,8 puta veće kod malog broja pacijenata koji su istovremeno liječeni verapamilom ili diltiazemom (srednje snažni inhibitori CYP3A4 i P-glikoprotein inhibitori) u poređenju sa ostalim pacijentima.

Dugotrajna, istovremena primjena dutasterida sa lijekovima koji su snažni inhibitori enzima CYP3A4 (kao što su ritonavir, indinavir, nefazodon, itrakonazol, ketokonazol koji se primjenjuju oralnim putem) može povećati koncentraciju dutasterida u serumu. Malo je vjerovatna dalja inhibicija 5-alfa reduktaze pri produženoj izloženosti dutasteridu. Međutim, ukoliko se javi neželjena dejstva treba razmotriti mogućnost smanjenja doznog intervala dutasterida. U slučaju enzimske inhibicije, dugo poluvrijeme eliminacije može se dodatno produžiti i može biti potrebno više od 6 mjeseci istovremene terapije do ponovnog postizanja stanja dinamičke ravnoteže.

Primjena 12 g holestiramina jedan sat prije primjene pojedinačne doze dutasterida od 5 mg ne utiče na farmakokinetiku dutasterida.

Uticaj dutasterida na farmakokinetiku drugih lijekova

Dutasterid nema efekta na farmakokinetiku varfarina ili digoksina. Iz navedenog se može zaključiti da dutasterid ne inhibira/indukuje CYP2C9 niti transporter P-glikoprotein. Studije interakcije in vitro ukazuju da dutasterid ne inhibira enzime CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP3A4.

U maloj studiji na zdravim muškarcima (N=24) u trajanju od dvije nedjelje, nije primjećen efekat dutasterida (0,5 mg) na farmakokinetiku tamsulozina ili terazosina. U navedenoj studiji nisu primjećene farmakodinamičke interakcije.

4.6 Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Primjena lijeka Dutaprost je kontraindikovana kod žena.

Plodnost

Primjećeno je da dutasterid utiče na karakteristike sperme (smanjenje broja spermatozoida, zapremine sperme i pokretljivosti spermatozoida) kod zdravih muškaraca (vidjeti Odjeljak 5.1). Ne može se isključiti mogućnost smanjenja plodnosti kod muškaraca.

Trudnoća

Kao i drugi inhibitori 5-alfa reduktaze, dutasterid inhibira konverziju testosterona u dihidrotestosteron i može, ukoliko ga upotrebi žena koja nosi fetus muškog pola, sprečiti razvoj spoljašnjih genitalija fetusa (vidjeti Odjeljak 4.4).

U spermi pacijenata koji upotrebljavaju 0,5 mg lijeka Dutaprost dnevno, pronađene su male količine dutasterida. Na osnovu ispitivanja na životinjama, nije vjerovatno da će biti neželjenih dejstava na fetus muškog pola ukoliko majka dođe u kontakt sa spermom pacijenta koji je na terapiji lijekom Dutaprost (rizik je najveći tokom prvih 16 nedjelja trudnoće). Ipak, kao i kod svih inhibitora 5- alfa reduktaze, ukoliko je partnerka pacijenta koji je na terapiji lijekom Dutaprost u drugom stanju ili postoji takva mogućnost, preporučuje se upotreba prezervativa radi sprečavanja kontakta partnerke sa spermom pacijenta.

Dojenje

Nije poznato da li se dutasterid izlučuje u majčino mlijeko.

4.7 Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Na osnovu farmakodinamičkih svojstava dutasterida, ne očekuje se da terapija dutasteridom utiče na sposobnost upravljanja motornim vozilom ili mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

LIJEK DUTAPROST KAO MONOTERAPIJA

Kod približno 19% od ukupno 2167 pacijenata koji su koristili dutasterid tokom dvije godine u fazi III placebo-kontrolisanih studija, javila su se neželjena dejstva tokom prve godine terapije.

Većina neželjenih dejstava javila se u reproduktivnom sistemu i bila je blage do umjerene težine. Nije došlo do promjene profila neželjenih dejstava tokom naredne 2 godine u okviru produženih otvorenih studija.

U niže navedenoj tabeli data su neželjena dejstva dobijena iz kontrolisanih kliničkih studija i postmarketinškog praćenja. Navedena neželjena dejstva, dobijena iz kliničkih studija na osnovu procjene ispitivača u vezi sa upotrebom lijeka (sa incidencom većom ili jednakom 1%), javljala su se sa većom incidencom kod pacijenata koji su bili na terapiji dutasteridom u odnosu na placebo tokom prve godine terapije. Neželjena dejstva tokom postmarketinškog praćenja dobijena su iz pojedinačnih postmarketinških izveštaja; stoga je prava incidenca nepoznata:

Sistem organa	Neželjena reakcija	Incidenca na osnovu podataka dobijenih iz kliničkih ispitivanja	
		Incidenca tokom 1. godine terapije (n=2167)	Incidenca tokom 2. godine terapije (n=1744)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojke	Impotencija*	6,0%	1,7%
	Izmijenjen (smanjen) libido*	3,7%	0,6%
	Poremećaji ejakulacije*^	1,8%	0,5%
	Ginekomastija (uključujući uvećanje veličine grudi i/ili osjetljivost grudi)+	1,3%	1,3%
Poremećaji imunog sistema	Alergijske reakcije uključujući osip, pruritus, urtikariju i lokalizovani edem i angioedem	Incidenca dobijena na osnovu postmarketinških podataka	
		Nepoznata učestalost	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija (primarno dlake sa tijela), hipertrikozos	Nepoznata učestalost	
Psihijatarski poremećaji	Depresija	Nepoznata učestalost	
Reproduktivni sistem i poremećaj dojke	Bol i oticanje testisa	Nepoznata učestalost	

* Ove spolne nuspojave povezane su s liječenjem dutasteridom (uključujući monoterapiju i kombinaciju s tamsulozinom). Ove nuspojave mogu trajati i nakon prekida liječenja. Uloga dutasterida u tome je nepoznata

^ uključuje smanjivanje volumena sperme

+ uključuje osjetljivost dojki i povećanje grudi

LIJEK DUTAPROST U KOMBINOVANOJ TERAPIJI SA ALFA-BLOKATOROM TAMSULOZINOM

Podaci dobijeni iz četverogodišnje CombAT Studije, u kojoj je poređena primjena 0,5 mg dutasterida (n=1623) i 0,4 mg tamsulozina (n=1611) jednom dnevno kao monoterapija i u kombinovanoj terapiji (n=1610), pokazala je da je incidenca neželjenih dejstava, prijavljenih na osnovu procjene ispitivača u vezi sa upotrebom lijeka, tokom prve, druge, treće i četvrte godine terapije respektivno iznosila 22% ,

6%, 4% i 2% za kombinovanu dutasterid/tamsulozin terapiju, 15%, 6%, 3% i 2% za monoterapiju dutasteridom i 13%, 5%, 2% i 2% za monoterapiju tamsulozinom.

Viša incidenca neželjenih dejstava u grupi sa kombinovanom terapijom tokom prve godine terapije, bila je posljedica više incidence reproduktivnih poremećaja, uglavnom poremećaja ejakulacije, koji su primjećeni u ovoj grupi.

Tokom prve godine dvogodišnje CombAT studije dobijena su niže navedena neželjena dejstva, na osnovu procjene ispitivača u vezi sa upotrebom lijeka, sa incidencom većom ili jednakom 1%; incidence navedenih dejstava tokom četiri godine terapije prikazane su u niže navedenoj tabeli

Sistem organa	Neželjeno dejstvo	Incidenca tokom terapije			
		1. godina	2. godina	3. godina	4. godina
	Kombinacija dutasterid/ tamsulozin (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 reproduktivnog sistema i dojke	Impotencija				
	Kombinacija dutasterid/ tamsulozin	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%
	Promijenjen (smanjen) libido				
	Kombinacija dutasterid/ tamsulozin	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 dutasterid/ tamsulozin	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				
	Kombinacija dutasterid/ tamsulozin	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%
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica				
	Kombinacija dutasterid/ tamsulozin	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%
Poremećaji kardiovaskularnog sistema	Srčana insuficijencija				
	Kombinacija dutasterid/ tamsulozin	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%

Kombinacija dutasterid/tamsulozin= 0,5 mg dutasterida dnevno/0,4 mg tamsulozina dnevno

Ove spolne nuspojave povezane su s liječenjem dutasteridom (uključujući monoterapiju i kombinaciju s tamsulozinom). Ove nuspojave mogu trajati i nakon prekida liječenja. Nije poznata uloga dutasterida u trajanju ovih nuspojava i nakon prekida liječenja

Uključuje osjetljivost dojki i povećanje grudi

Srčana insuficijencija obuhvata kongestivno zatajenje srca, insuficijenciju lijeve komore, akutnu srčanu insuficijenciju, kardiogeni šok, akutnu insuficijenciju lijeve komore, insuficijenciju desne komore, akutnu insuficijenciju desne komore, insuficijenciju komora, kardiopulmonarnu insuficijenciju, kongestivnu kardiomiopatiju.

^ Uključuje smanjenje volumena sjemena

Ostali podaci

REDUCE studija sprovedena na muškarcima pokazuju da je Gleason stepen veći kod pacijenata koji su na tretmanu dutasteridom u odnosu na one koji su primali placebo (pogledati Odeljak 4.4 i 5.1). Nije utvrđeno da li dutasterid ima efekat na smanjenje obima prostate ili uticaj potiče od drugih faktora studije.

U kliničkim ispitivanjima i prilikom postmarketinškog praćenja prijavljena je pojava raka dojke kod muškaraca (pogledati Odeljak 4.4).

4.9 Predoziranje

U volonterskim studijama sa dutasteridom, pojedinačne dnevne doze dutasterida do 40 mg/dnevno (80 puta više od terapijske doze) primjenjivane su 7 dana bez značajnog uticaja na bezbjednost pacijenata. U kliničkim studijama, doze od 5 mg dnevno primjenjivane su kod ispitanika tokom 6 mjeseci bez pojave dodatnih neželjenih dejstava, u odnosu na neželjena dejstva uočena nakon primjene terapijskih doza od 0,5 mg. Ne postoji specifični antidot za lijek Dutaprost, stoga pri sumnji na predoziranje treba primijeniti odgovarajuću simptomatsku i suportivnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Inhibitori testosteroe 5-alfa reduktaze

ATC: G04CB02

Mehanizam dejstva

Dutasterid redukuje nivo cirkulišućeg dihidrotestosterona (DHT) inhibicijom tipa 1 i tipa 2 izoenzima 5-alfa reduktaze, koji su odgovorni za konverziju testosteroe u 5-alfa DHT.

LIJEK DUTASTERID KAO MONOTERAPIJA

Efekti na DHT/testosteron:

Efekat dnevne doze dutasterida na sniženje nivoa DHT je dozno zavistan i može se primjetiti unutar 1 do 2 nedjelje (smanjenje iznosi 85%, odnosno 90%).

Kod pacijenata sa BHP liječenih dutasteridom u dozi od 0,5 mg/dnevno, srednje sniženje nivoa DHT u serumu iznosilo je 94% u 1. godini i 93% u 2. godini, dok je srednje povišenje nivoa testosteroe u serumu iznosilo 19% u 1. i 2. godini.

Efekat na veličinu prostate

Zapaženo je značajno smanjenje veličine prostate već mjesec dana nakon početka terapije i smanjivanje se nastavilo tokom 24 mjeseca ($p < 0,001$). Dutasterid je doveo do prosječnog smanjenja veličine prostate od 23,6% (sa početnih 54,9 ml na 42,1 ml) u 12. mjesecu, u poređenju sa prosječnim smanjenjem od 0,5% (sa 54,0 ml na 53,7 ml) u placebo grupi. Zapaženo je i značajno ($p < 0,001$) smanjenje veličine prelazne zone prostate od 17,8% (sa početnih 26,8 ml na 21,4 ml) u grupi u kojoj je primenjen dutasterid počevši od 1. mjeseca nakon početka terapije, tokom naredna 24 mjeseca, u poređenju sa prosječnim povećanjem od 7,9% (sa početnih 26,8 ml na 27,5 ml) u placebo grupi u 12. mjesecu. Trend smanjenja veličine prostate, koji je uočen tokom prve 2 godine dvostruko - slijepog terapijskog režima, nastavljen je tokom dodatne 2 godine produženih otvorenih studija. Smanjenje veličine prostate dovodi do poboljšanja simptoma i smanjenja rizika za nastanak AUR i hirurške terapije BHP.

KLINIČKE STUDIJE

Primjena dutasterida u dozi od 0,5 mg dnevno ili placebo ispitana je kod 4325 muških ispitanika sa umjerenim do teškim simptomima BHP, veličine prostate > 30 ml i PSA vrijednostima opsega između 1,5 i 10 ng/ml tokom tri primarne dvogodišnje multicentrične, multinacionalne, placebo-kontrolisane, dvostruko-slijepo studije efikasnosti. Istraživanja su nastavljena u vidu produženih otvorenih studija do perioda od 4 godine. Svi pacijenti, i dalje uključeni u istraživanje, dobijali su istu dozu od 0,5 mg dutasterida. Na kraju četvorogodišnje studije bilo je 37% inicijalno placebo-randomizovanih pacijenata i 40% dutasterid-randomizovanih pacijenata. Većina (71%) od 2340 ispitanika u produženoj otvorenoj studiji, učestvovala je do kraja dodatnog dvogodišnjeg otvorenog terapijskog tretmana.

Najvažniji parametri kliničke efikasnosti bili su Indeks simptoma Američke urološke asocijacije (AUA-SI), maksimalni urnarni protok (Q_{max}) i incidenca akutne urinarne retencije i hirurške intervencije u vezi sa BHP.

AUA-SI je upitnik koji se sastoji iz sedam dijelova, o simptomima povezanim sa BHP sa maksimalnim rezultatom od 35. Na početku ispitivanja prosječni rezultat iznosio je približno 17. Nakon šest mjeseci, godinu dana i dvije godine terapije placebo grupa imala je prosječno poboljšanje od 2,5; 2,5 i 2,3 poena, dok je poboljšanje u grupi kod koje je primenjen dutasterid iznosilo 3,2; 3,8 i 4,5 poena. Razlike između grupa bile su statistički značajne. Poboljšanje u rezultatima AUA-SI koje je uočeno tokom prve 2 godine dvostruko-slijepog terapijskog tretmana se održavalo tokom dodatne 2 godine produženih otvorenih studija.

Qmax (maksimalni urinarni protok)

Prosječna početna vrijednost Qmax tokom ispitivanja je iznosila približno 10 ml/s (normalni Qmax>15 ml/s). Nakon godinu dana, odnosno dvije godine terapije, protok u placebo grupi se poboljšao za 0,8 i 0,9 ml/s i za 1,7 i 2,0 ml/s u grupi kod koje je primjenjen dutasterid. Razlika između grupa je bila statistički značajna tokom perioda između 1. i 24. mjeseca. Porast do maksimalne brzine urinarnog protoka uočen je tokom prve dvije godine dvostruko-slijepog terapijskog režima i održavan je tokom dodatne 2 godine produženih otvorenih studija.

Akutna urinarna retencija (AUR) i hirurška intervencija

Nakon dvije godine terapije, incidenca AUR iznosila je 4,2% u placebo grupi, u odnosu na 1,8% u grupi koja je dobijala dutasterid (smanjenje rizika od 57%). Navedena razlika je statistički značajna i podrazumijeva da 42 pacijenta (95% CI 30-73) treba da bude podvrgnuta dvogodišnjoj terapiji, kako bi se izbjegao jedan slučaj AUR.

Incidenca hirurških intervencija povezanih sa BHP nakon dvije godine iznosila je 4,1% u placebo grupi i 2,2% u grupi koja je dobijala dutasterid (smanjenje rizika od 48%). Navedena razlika je statistički značajna i podrazumijeva da 51 pacijent (95% CI 33-109) treba da bude podvrgnut dvogodišnjoj terapiji, kako bi se izbjegla jedna hirurška intervencija.

Gustina kose

Efekat dutasterida na gustinu kose nije formalno ispitivan tokom faze III, međutim inhibitori 5-alfa reduktaze mogu smanjiti opadanje kose i indukovati rast kose kod ispitanika sa muškim tipom gubitka kose (muška androgena alopecija).

Funkcija tiroidne žlezde

Funkcija tiroidne žlezde praćena je tokom jednogodišnje studije, kod zdravih muškaraca. Na kraju jednogodišnje terapije nivoi slobodnog tiroksina bili su stabilni pri terapiji dutasteridom, ali su nivoi TSH bili blago povišeni (za 0,4 MCIU/ml) u poređenju sa placebo. Međutim, iako su nivoi TSH bili promjenljivi, srednje vrijednosti TSH (1,4 - 1,9 MCIU/ml) ostale su u okviru očekivanih vrijednosti (0,5 - 5/6 MCIU/ml), nivoi slobodnog tiroksina ostali su unutar granica očekivanih vrijednosti i bili su slični za placebo i dutasterid terapijsku grupu. Promene TSH nisu bile klinički značajne. Ni u jednoj kliničkoj studiji nije dokazano da dutasterid nepovoljno utiče na tiroidnu funkciju.

Neoplazija dojki

U dvogodišnjim kliničkim ispitivanjima, u okviru kojih je godišnje dutasteridu bilo izloženo 3374 pacijenta, kao i u vrijeme registracije u dvogodišnjoj produženoj otvorenoj studiji, zabilježena su 2 slučaja karcinoma dojki kod pacijenata liječenih dutasteridom i 1 slučaj kod pacijenta koji je primao placebo. U četverogodišnjim Combat i REDUCE kliničkim ispitivanjima u kojima je osigurano 17489 pacijentovih godina izloženosti dutasteridu i 5027 pacijentovih godina izloženosti dutasteridu i kombinaciji tamsulozina, nije bilo prijavljenih slučajeva raka dojke ni u jednoj skupini.

Dva kontrolirane, epidemiološke studije, jedna provedena u SAD-u (n=339 slučajeva raka dojke i n=6780 kontrola), a druga u Velikoj Britaniji (n=398 slučajeva raka dojke i n=3930 kontrola), nisu pokazala porast rizika od razvoja raka dojke kod primjene inhibitora 5-alfa reduktaze (vidjeti Odjeljak 4.4.). Rezultati prve studije nisu pokazali pozitivnu povezanost za razvoj raka dojke kod muškaraca (relativni rizik za ≥ 1 godinu prije dijagnoze raka dojke u poređenju sa <1-godišnjom upotrebom: 0,70: 95% CI 0,34, 1,45). U drugoj studiji, procijenjeni omjer rizika za razvoj raka dojke povezan s upotrebom inhibitora 5-alfa reduktaze u poređenju s neupotrebom dutasterida bio je 1,08: 95% CI

0,62, 1,87). Međutim, uzročna veza između razvoja raka dojke kod muškaraca i dugotrajne primjene dutasterida još nije utvrđena.

Efekti na plodnost kod muškaraca

Efekat 0,5 mg/dnevno dutasterida na karakteristike sjemene tečnosti, ispitivan je kod zdravih volontera starosti od 18. do 52. godine (n=27 dutasterid, n=23 placebo) tokom 52 nedjelje terapije i 24 nedjelje post-terapijskog praćenja. U 52. nedjelji ispitivanja, u grupi koja je primala dutasterid, prosječni procenat redukcije ukupnog broja spermatozoida u odnosu na početne vrijednosti, zapremine sperme i pokretljivosti spermatozoida iznosio je 23%, 26% i 18%, nakon usklađivanja sa promjenama u placebo grupi u odnosu na početne vrijednosti. Nije bilo promjena u koncentraciji i morfologiji sperme. Nakon 24 nedelje praćenja, srednji procenat promjene ukupnog broja spermatozoida u dutasterid grupi ostao je 23% niži od početne vrijednosti. Srednje vrijednosti svih parametara, u svim vremenskim tačkama ostale su unutar očekivanih vrijednosti i nisu dostigle unapred određeni kriterijum za klinički značajnu promjenu (30%). Kod dva ispitanika u dutasterid grupi je u 52. nedjelji došlo do smanjenja broja spermatozoida više od 90% u odnosu na početnu vrijednost, uz djelimični oporavak tokom 24 nedjelje praćenja. Ne može se isključiti mogućnost smanjenja plodnosti muškaraca.

LIJEK DUTAPROST U KOMBINOVANOJ TERAPIJI SA ALFA-BLOKATOROM TAMSULOZINOM

U multicentričnoj, multinacionalnoj, randomizovanoj dvostruko-slijepoj studiji na paralelnim grupama procijenjena je primjena dutasterida u dozi od 0,5 mg/dnevno (n=1623), tamsulozina u dozi od 0,4 mg/dnevno (n=1611) ili u kombinovanoj terapiji dutasteridom 0,5 mg i tamsulozinom 0,4 mg (n=1610) kod muških ispitanika sa umjerenim do teškim simptomima BHP, veličine prostate ≥ 30 ml i vrijednosti PSA u rasponu od 1,5 - 10 ng/ml. Približno 52% ispitanika prethodno je bilo izloženo dejstvu inhibitora 5-alfa reduktaze ili terapiji alfa-blokatorima. Parametri efikasnosti tokom prve 2 godine terapije bili su promjene u vrijednosti Međunarodnog prostata simptom skora (IPSS), maksimalnog urinarnog protoka (Qmax) i veličine prostate. IPSS je upitnik od 8 dijelova, zasnovan na AUA-SI sa dodatnim pitanjima koja se odnose na kvalitet života.

Kombinacija je pokazala značajne vrednosti IPSS u trećem mjesecu u poređenju sa dutasteridom i u devetom mjesecu u poređenju sa tamsulozinom. Kombinacija je pokazala značajne vrednosti za Qmax u šestom mjesecu u poređenju sa dutasteridom i u poređenju sa tamsulozinom.

Primarni parametar efikasnosti tokom 4 godine terapije je bilo vrijeme prve pojave AUR ili BHP-hirurških intervencija. Nakon četverogodišnje terapije, kombinovana terapija je statistički značajno smanjila rizik od AUR ili BPH-hirurških intervencija (65,8% smanjenje rizika $p < 0,001$ [95% CI 54,7% do 74,1%]) u odnosu na monoterapiju tamsulozinom.

Incidenca pojave AUR ili BPH-hirurških intervencija u 4. godini terapije bila je 4,2% za kombinovanu terapiju i 11,9% za tamsulozin ($p < 0,001$). U poređenju sa monoterapijom Dutaprostom, kombinovana terapija je smanjila rizik od AUR ili BPH-hirurških intervencija za 19,6% ($p = 0,18$ [95% CI -10,9% do 41,7%]). Incidencija AUR ili BPH-hirurških intervencija u 4. godini bila je 4,2% za kombinovanu terapiju i 5,2% za Dutaprost.

Sekundarni parametri efikasnosti nakon 4 godine terapije uključuje vrijeme kliničke progresije (definiše se kao kombinacija parametara: pogoršanje IPSS-a za ≥ 4 boda, pojava AUR povezana sa BHP, inkontinencija, infekcija urinarnog trakta (IUT) i bubrežna insuficijencija), promjene u vrijednosti Međunarodnog prostata simptom skora (IPSS), maksimalni urinarni protok (Qmax) i veličina prostate.

Rezultati dobijeni nakon četverogodišnje terapije navedeni su niže:

Parametar	Vremenska odrednica	Kombinovana terapija	Lijek Dutaprost	Tamsolusin

AUR ili BPH-hirurške intervencije (%)	Incidenca u 48. mjesecu	4,2	5,2	11,9a
Klinička progresija (%)*	48. mjesec	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (jedinice)	(početni nivo)	(16,6)	(16,4)	(16,4)
	48. mjesec (promjena u odnosu na početni nivo)	-6,3	-5,3b	-3,8a
Qmax (ml/s)	(početni nivo)	(10,9)	(10,6)	(10,7)
	48. mjesec (promjena u odnosu na početni nivo)	2,4	2,0	0,7a
Veličina prostate	(početni nivo)	(54,7)	(54,6)	(55,8)
	48. mjesec (% promjena u odnosu na početni nivo)	-27,3	-28,0	+4,6a
Veličina prelazne zone prostate ml (#)	(početni nivo)	(27,7)	(30,3)	(30,5)
	48. mjesec (% promjena u odnosu na početni nivo)	-17,9	-26,5	18,2a
INDEX BHP uticaja (BII)	(početni nivo)	(5,3)	(5,3)	(5,3)
	48. mjesec (promjena u odnosu na početni nivo)	-2,2	-1,8b	-1,2a
8 pitanja IPSS (zdravstveno stanje u vezi sa BHP)	(početni nivo)	(3,6)	(3,6)	(3,6)
	48. mjesec (promjena u odnosu na početni nivo)	-1,5	-1,3b	-1,1a

* klinička progresija se definiše kao kombinacija parametara: pogoršanje IPSS-a za ≥ 4 boda, stanja koja su povezana s AUR ili BPH, inkontinencija, infekcija urinarnog trakta (UTI) i bubrežna insuficijencija

mjereno je na odabranim mjestima (13% randomiziranih pacijenata)

a. Kombinovana terapija dostigla je statističku značajnost ($p < 0,001$) u poređenju sa primjenom tamsulozina u 48. mjesecu terapije

b. Kombinovana terapija dostigla je statističku značajnost ($p < 0,001$) u poređenju sa primjenom Dutaprosta u 48. mjesecu terapije

Srčana insuficijencija

U četvorogodišnjoj studiji sprovedenoj na 4844 muškaraca koji su primali kombinovanu terapiju sa tamsulozinom (CombAT studija) incidence pojave različitih vrsta srčane insuficijencije u grupi koja je primala kombinovanu terapiju (14/1610, 0,9%) je bila veća nego u grupama koje su primale monoterapiju: dutasterid (4/1623, 0,2%) i tamsulozin (10/1611, 0,6%).

U posebnoj četvorogodišnjoj studiji sprovedenoj na 8.231 muškarcu starosti 50 do 75 godina, sa prethodnom negativnom biopsijom na kancer prostate i sa donjom granicom PSA između 2,5 ng/ml i 10 ng/ml kod muškaraca starosti između 50 i 60 godina ili 3 ng/ml i 10 ng/ml kod muškaraca starijih od 60 godina (REDUCE studija), bila je viša incidenca pojave različitih vrsta srčane insuficijencije kod pacijenata koji su primali 0,5 mg dutasterida jednom dnevno (30/4105, 0,7%) u poređenju sa onima koji su primali placebo (16/4126, 0,4%). Analiza ove studije je pokazala da je incidenca pojave različitih oblika srčane insuficijencije veća kod pacijenata koji su pored dutasterida primali i alfa-blokator (12/1152, 1,0%) u poređenju sa pacijentima koji su primali samo dutasterid (18/2953, 0,6%), placebo i alfa-blokator (1/1399, <0,1%), ili placebo bez alfa-blokatora (15/2727, 0,6%) (vidjeti Odeljak 4.4).

U meta-analizi 12-randomiziranih, placebo-ili komparativnih kontroliranih kliničkih ispitivanja (n=18,802) za procjenu rizika razvoja kardiovaskularnih nuspojava iz primjene Dutaprost (u poređenju sa kontrolom), nije došlo do statistički značajnog povećanja 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 visok stepen tumora

U posebnoj četvorogodišnjoj studiji sprovedenoj na 8.231 muškarcu starosti 50 do 75 godina, sa prethodnom negativnom biopsijom na kancer prostate i sa donjom granicom PSA između 2,5 ng/ml i 10 ng/ml kod muškaraca starosti između 50 i 60 godina ili 3 ng/ml i 10 ng/ml kod muškaraca starijih od 60 godina (REDUCE studija), 6.706 pacijenata je radilo biopsiju prostate kako bi dobili rezultate koji su potrebni za određivanje Gleason skora. Kancer prostate je dijagnostifikovan kod 1.517 pacijenata koji su učestvovali u studiji. Većina kancera prostate koji su dijagnostifikovani biopsijom je bila nižeg stepena (Gleason 5-6, 70%).

Bila je visoka incidenca kancera prostate stepena Gleason 8-10 u grupi koja je primala dutasterid (n=29, 0,9%) u poređenju sa placebo grupom (n=19, 0,6%) (p=0,15). Tokom prve dve godine ispitivanja, broj ljudi sa kancerom prostate stepena Gleason 8-10 je bio isti u grupi koja je primala dutasterid (n=17, 0,5%) i placebo grupi (n=18, 0,5%). Tokom treće i četvrte godine, više pacijenata je imalo kancer stepena Gleason 8-10 u grupi koja je primala dutasterid (n=12, 0,5%) u poređenju sa placebo grupom (n=1, <0,1%) (p=0,0035). Nema dostupnih podataka o efektima dutasterida nakon 4 godine primjene kod muškaraca koji imaju rizik od pojave kancera prostate. Procenat pacijenata koji su imali kancer prostate stepena Gleason 8-10 je bio konstantan tokom sprovođenja studije (1.-2. godina i 3.-4. godina) u grupi koja je primala dutasterid (0,5% u oba perioda), dok je kod placebo grupe, procenat bio niži tokom treće i četvrte godine nego tokom prve dvije godine (<0,1% u odnosu na 0,5%) (vidjeti Odeljak 4.4). Nije bilo razlike u incidence pojave kancera stepena Gleason 7-10 (p=0,81)

Dodatno dvogodišnje praćenje REDUCE studije nije pokazalo nove slučajeve raka prostate Gleason 8-10.

U četvorogodišnjoj studiji (CombAT) nije rađena biopsija i sve dijagnoze kancera prostate su bila bazirane na prethodno vršenim biopsijama, kod pacijenata koji su primali dutasterid kancer stepena Gleason 8-10 je bio dijagnostifikovan kod n=8, 0,5%, kod pacijenata koji su primali tamsulozin n=11, 0,7% i kod pacijenata koji su primali kombinovanu terapiju n=5, 0,3%.

Četiri različite epidemiološke studije zasnovane na populaciji (od kojih su dvije zasnovane na ukupnoj populaciji od 174.895, jedna na populaciji od 13.892 i jedna na populaciji od 38.058) pokazale su da upotreba inhibitora 5-alfa reduktaze nije povezana sa pojavom raka prostate visokog stepena, niti raka prostate, ili ukupne smrtnosti.

Nije jasno na koji način dutasterid utiče na pojavu ozbiljnog oblika kancera prostate.

Efekti kombinacije fiksne doze dutasterid-tamsulozin na seksualnu funkciju procijenjeni su u dvostruko-slijepoj, placebo-kontroliranoj studiji kod seksualno aktivnih muškaraca sa BPH (n = 243 dutasterid/tamsulozin, n = 246 placebo). Statistički značajna (p <0,001) veća redukcija (pogoršanje) u rezultatu upitnika za seksualno zdravlje muškaraca (*Men's Sexual Health Questionnaire-MSHQ*) utvrđena je u 12. mjesecu u kombinovanoj grupi.

5.2 Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon primjene jedne doze dutasterida u pojedinačnoj dozi od 0,5 mg oralnim putem, vrijeme dostizanja maksimalne koncentracije dutasterida u serumu iznosi 1 do 3 sata. Apsolutna biološka raspoloživost je približno 60%. Hrana ne utiče na biološku raspoloživost dutasterida.

Distribucija

Dutasterid ima veliki volumen distribucije (300 do 500 l) i u visokom procentu se vezuje za protein plazme (>99,5%). U skladu sa dnevnim doziranjem, koncentracije dutasterida u serumu dostižu 65% koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže nakon mjesec dana, a približno 90% nakon tri mjeseca.

Koncentracije u serumu u stanju dinamičke ravnoteže (C_{ss}) od približno 40 ng/ml, postižu se nakon 6 mjeseci primjene 0,5 mg dnevno. Prosječno izdvajanje dutasterida iz seruma u spermu iznosi 11,5%.

Biotransformacija

Dutasterid se intenzivno metaboliše in vivo. In vitro, citohrom P450 3A4 i 3A5 metabolišu dutasterid na tri monohidroksilna metabolita i jedan dihidroksilni metabolit.

Nakon oralne primjene dutasterida u dozi od 0,5 mg/dnevno do stanja ravnoteže, putem fecesa se u nepromijenjenom obliku izlučuje 1,0% do 15,4% (prosječno 5,4%) dutasterida. Ostatak se izlučuje putem fecesa u obliku 4 velika metabolita koji čine 39%, 21%, 7%, i 7% materijala povezanog sa lijekom i 6 malih metabolita (čine manje od 5%). U humanom urinu otkriveni su tragovi neizmijenjenog dutasterida (manje od 0,1% doze).

Eliminacija

Eliminacija dutasterida je dozno zavisna i mogu se opisati dva paralelna puta eliminacije, jedan koji se može saturisati pri klinički relevantnim koncentracijama i drugi koji se ne može saturisati.

Pri niskim serumskim koncentracijama (manje od 3 ng/ml), dutasterid se brzo eliminiše kako putem eliminacije koji zavisi od koncentracije, tako i putem nezavisnim od koncentracije lijeka. Nakon primjene pojedinačnih doza dutasterida od 5 mg ili manje, dolazi do brze eliminacije lijeka i polu-život lijeka je kratak i iznosi 3 do 9 dana.

Pri primjeni lijeka u terapijskim koncentracijama, nakon ponovljenog doziranja od 0,5 mg/dnevno, dominira sporiji, linearni put eliminacije i poluvrijeme eliminacije iznosi približno 3 do 5 nedjelja.

Stariji pacijenti

Farmakokinetika dutasterida ispitivana je kod 36 zdravih, muških ispitanika starosti između 24 i 87 godina, nakon primjene pojedinačne doze od 5 mg dutasterida. Nije primjećen značajan uticaj starosti pacijenta na izloženost dutasteridu, ali je poluvrijeme eliminacije dutasterida bio kraći kod muškaraca

mladih od 50 godina. Nije utvrđena statistička značajnost razlike poluvrijeme eliminacije lijeka između starosne grupe 50 do 69 godina i grupe sa osobama starijim od 70 godina.

Oštećenje bubrega

Nije ispitan efekat bubrežne insuficijencije na farmakokinetiku dutasterida. Međutim, u humanom urinu, u stanju ravnoteže je pronađeno manje od 0,1% koncentracije doze od 0,5 mg dutasterida, pa se ne očekuje klinički značajno povećanje koncentracije dutasterida u plazmi kod pacijenata sa oštećenjem bubrega (vidjeti Odjeljak 4.2).

Oštećenje jetre

Nije ispitan efekat hepatičke insuficijencije na farmakokinetiku dutasterida (vidjeti Odjeljak 4.3). Kako se dutasterid uglavnom eliminiše metaboličkim putem, očekuje se da će kod navedenih pacijenata biti povećan nivo dutasterida u plazmi, a poluvrijeme eliminacije dutasterida produženo (vidjeti Odjeljak 4.2 i Odjeljak 4.4).

5.3 Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Dosadašnja ispitivanja opšte toksičnosti, genotoksičnosti i kancerogenosti nisu ukazala na poseban rizik primjene kod ljudi.

Studije reproduktivne toksičnosti sprovedene na mužjacima pacova, pokazale su smanjenje težine prostate i sjemenih kesica, smanjenu sekreciju pomoćnih genitalnih žlezda i redukciju pokazatelja plodnosti (usljed farmakološkog efekta dutasterida). Nije poznata klinička relevantnost navedenih podataka.

Kao i kod primjene drugih inhibitora 5-alfa reduktaze, primjećena je feminizacija fetusa muškog pola kod pacova i zečeva nakon primjene dutasterida tokom gestacije. Dutasterid je detektovan u krvi ženki pacova nakon ukrštanja sa mužjacima koji su primali dutasterid. Nakon primjene dutasterida tokom gestacije kod primata, nije primjećena feminizacija fetusa muškog pola pri koncentracijama u krvi značajno većim od onih koje se mogu javiti u ljudskoj spermi. Malo je vjerovatno da će se javiti neželjena dejstva kod fetusa muškog pola usljed prenosa dutasterida putem spreme.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Mono i digliceridi kaprilne kiseline

Butilhidroksitoluen (E321)

Pomoćne supstance meke kapsule:

Želatin, glicerol, titanium dioksid (E171) , žuti željezni oksid (E172), trigliceridi srednje dužine lanaca, lecitin (može sadržavati ulje soje).

6.2 Inkompatibilnost

Nije prijemljivo.

6.3 Rok upotrebe

3 godine

6.4 Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju, na temperaturi do 30°C.

Čuvajte blister u vanjskoj pakovanju, kutiji, kako biste kaspule zaštitili od svjetlosti.

6.5 Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Providni trostruki (PVC-PE-PVDC)/Aluminijum blister.

30 mekih kapsula u kutiji.

6.6 Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

S obzirom da se dutasterid resorbuje preko kože, potrebno je izbjegavati kontakt sa oštećenim kapsulama. Potrebno je odmah oprati sapunom i vodom kontaktnu površinu kože, ukoliko dođe do kontakta sa oštećenom kapsulom (vidjeti Odjeljak 4.4).

Odlaganje i uništavanje neiskorišćenog lijeka vrši se u skladu sa važećim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

LABORATORIOS LEON FARMA, SA
Poligono Industrial Navatejera, C/La Vallina, s/n,
24193 Villaquilambre (Leon), Španija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

LABORATORIOS LEON FARMA, SA
Poligono Industrial Navatejera, C/La Vallina, s/n,
24193 Villaquilambre (Leon), Španija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva Pharma d.o.o.
Ulica Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-2153/24 od 05.11.2024.

9. Datum revizije:

05.11.2024.