

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

DUTASTERID ALKALOID /ДУТАСТЕРИД АЛКАЛОИД 0,5 mg меки капсули.

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една мека капсула содржи 0,5 mg дутастерид.

Експципиент(и) со познати ефект(и): „Алура црвена (E129).

За целосна листа на експципиентите видете го делот 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Капсула, мека.

Бистар маслен безбоен раствор во жолта непросирна, долгнавеста, мека желатинска капсула. Капсулата е со должина  $19,7 \text{ mm} \pm 1,5 \text{ mm}$  и ширина  $6,70 \text{ mm} \pm 1 \text{ mm}$ , со впишано „DU“ со црвено мастило на едната страна од капсулата.

### 4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

Терапија на умерени до тешки симптоми на бенигна хиперплазија на простата (БХП).

Намалување на ризикот од акутна уринарна ретенција (АУР) и од операција кај пациенти со умерени до тешки симптоми на БХП.

За информации за ефектите од терапијата и информации за пациенти и за резултати од клинички истражувања, погледнете го делот 5.1.

#### 4.2 Дозирање и начин на примена

##### Дозирање

*Возрасни (вклучувајќи и постари лица):*

Препорачаната доза од ДУТАСТЕРИД АЛКАЛОИД е една капсула (0,5 mg) земена орално, еднаш дневно. Капсулите треба да се голтаат цели, да не се цвакаат или да се отвораат, затоа што контакт со состојките од капсулата може да резултира со иритација на орофарингеалната слузница. Капсулите може да се земаат со или без храна. Иако подобрување може да се забележи и во рана фаза, може да поминат и до 6 месеци пред да се постигне реакција од терапијата. Не е потребно приспособување на дозата за постари лица.



#### *Бубрежно нарушување*

Ефектот на бубрежно нарушување од фармакокинетиката на дутастерид не е истражуван. Нема потреба од приспособување на дозата кај пациенти со бубрежно нарушување (погледнете го делот 5.2).

#### *Хепатално нарушување*

Ефектот од хепатално нарушување од фармакокинетиката на дутастерид не е истражуван, така што треба внимателно да се користи кај пациенти со слаби до умерени хепатални нарушувања (погледнете го делот 4.4 и делот 5.2). Кај пациенти со тешки хепатални нарушувања употребата на дутастерид е контраиндицирана (погледнете го делот 4.3).

#### *Педијатриска популација*

ДУТАСТЕРИД АЛКАЛОИД е контраиндициран кај деца и кај адолесценти (погледнете ги деловите 4.3 и 4.6).

#### **Начин на примена**

За орална употреба.

ДУТАСТЕРИД АЛКАЛОИД може да се употребува како монотерапија или во комбинација со алфа-блокатор тамсулосин (0,4 mg) (погледнете ги деловите 4.4, 4.8 и 5.1).

#### **4.3 Контраиндикации**

ДУТАСТЕРИД АЛКАЛОИД е контраиндициран кај:

- жени, деца и кај адолесценти (погледнете го дел 4.6);
- пациенти со преосетливост на дутастерид, други инхибитори на 5-алфа-радуктаза, соја, кикирики или на кој било од другите ексципиенти наведени во делот 6.1.;
- пациенти со тешко хепатално нарушување.

#### **4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост**

Комбинирана терапија треба да се препише по внимателна процена на придобивките од потенцијално зголемениот ризик за несакани дејства (вклучувајќи и срцева слабост) и по разгледување на алтернативните опции за терапија, вклучувајќи и монотерапија (погледнете го делот 4.2).

#### *Срцева слабост*

Во две 4-годишни клинички истражувања појавата на срцева слабост (заеднички термин за пријавени настани, главно срцеви слабости и конгестивни срцеви слабости) беше повисока кај пациентите кои користеле комбинација од дутастерид и алфа-блокатор, главно тамсулосин, отколку кај пациентите кои не ја користеле таа комбинација. Во овие две истражувања појавата на срцева слабост беше ниска ( $\leq 1\%$ ) и варираше помеѓу истражувањата (видете го делот 5.1.).

#### *Ефекти на простатично специфичен антиген (ПСА) и откривање рак на простата*

Дигитален ректален преглед, како и други прегледи за рак на простата мора да се изведуваат на пациенти пред започнувањето на терапијата со ДУТАСТЕРИД АЛКАЛОИД и периодично потоа.

Концентрацијата на серумскиот простатично специфичен антиген (ПСА) е важна компонента во откривањето рак на простатата. ДУТАСТЕРИД АЛКАЛОИД предизвикува намалување на средните нивоа на ПСА во серумот околу 50% по 6 месеци од терапијата.



Кај пациентите кои користат ДУТАСТЕРИД АЛКАЛОИД треба да се дефинира нова долна граница за ПСА воспоставена по 6 месеци од терапијата со ДУТАСТЕРИД АЛКАЛОИД . Се препорачува редовно да се следат ПСА- вредностите. Сите потврдени зголемувања на нивоата од најниското ПСА ниво при користењето на ДУТАСТЕРИД АЛКАЛОИД може да сигнализираат присуство на рак на простатата (особено напредна фаза на рак) или неусогласеност во терапијата со ДУТАСТЕРИД АЛКАЛОИД и треба да бидат внимателно проценети, дури и ако тие вредности се сè уште во рамките на нормалниот опсег за мажи кои не користат инхибитор на 5 $\alpha$ - редуктаза (погледнете го делот 5.1). При интерпретацијата на ПСА-вредноста кај пациент кој користи ДУТАСТЕРИД АЛКАЛОИД, таа треба да се спореди со претходни ПСА вредности за време на терапија со ДУТАСТЕРИД АЛКАЛОИД.

Терапијата со ДУТАСТЕРИД АЛКАЛОИД не пречи во употребата на ПСА како алатка за да се помогне во дијагнозата на рак на простатата, по утврдувањето на нови долни граници за вредности на ПСА (погледнете го делот 5.1).

Вкупните нивоа на серумскиот ПСА се враќаат во нормала по 6 месеци од прекилот на терапијата. Соодносот на слободниот и на вкупниот ПСА останува постојан дури и под влијанието на ДУТАСТЕРИД АЛКАЛОИД . Доколку кај пациентите кои се на терапија со ДУТАСТЕРИД АЛКАЛОИД лекарот се реши да го употребува процентот на слободен ПСА како параметар за дијагноза на карцином на простата, нема потреба од приспособување на вредноста.

#### *Рак на простатата и тумори во напредна фаза*

Студијата „РЕДЈУС“ (REDUCE), 4-годишна, мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана, го испитувала ефектот на дутастерид од 0,5 mg, даван еднаш дневно, на пациенти со висок ризик од рак на простата (вклучувајќи мажи на 50 – 75-годишна возраст со ПСА вредности од 2,5 до 10 ng/ml и со негативни резултати од биопсија на простатата 6 месеци пред започнувањето на студијата), во споредба со плацебо. Резултатите од ова истражување покажале повисок степен на појава на карциноми на простатата – Глисон 8 – 10, кај мажите лекувани со дутастерид (n=29, 0,9 %), во споредба со плацебо (n=19, 0,6 %). Врската помеѓу дутастерид и карциномите на простатата – Глисон 8 – 10, не е јасна. Поради тоа, мажите кои користат дутастерид треба редовно да се следат поради можен развој на рак на простата (погледнете го делот 5.1).

#### *Капсули коишто се оштетени – коишто течат*

ДУТАСТЕРИД АЛКАЛОИД може да се апсорбира преку кожата. Затоа жени, деца и адолесценти мора да избегнуваат контакт со капсулите коишто протекуваат (погледнете го делот 4.6). Доколку се дојде во контакт со капсули коишто протекуваат, контактната површина треба веднаш да се измие со сапун и вода.

#### *Хепатално нарушување*

ДУТАСТЕРИД АЛКАЛОИД не е испитуван кај пациенти со заболувања на црниот дроб. Треба да се обрне посебно внимание при администрација на ДУТАСТЕРИД АЛКАЛОИД кај пациенти со благи до умерени хепатални нарушувања (погледнете го делот 4.2, делот 4.3 и делот 5.2).

#### *Неоплазија на града*

Рак на града бил забележан кај мажи кои користеле дутастерид за време на клинички истражувања (погледнете го делот 5.1) и за време на постмаркетиншкиот период. Докторите треба да ги насочат своите пациенти соодветно да пријават каква било промена во ткивото на градите, како што се грутки или исцедок од брадавиците. Моментално не е јасно дали постои



причинско-последична врска помеѓу појавата на рак на градите и долготрајната употреба на дутастерид.

Овој лек содржи алура црвена (E129) што може да предизвика алергиски реакции.

#### 4.5 Интеракција со други медицински производи и други форми на интеракција

За информации за намалувањето на ПСА-нивоата во серумот за време на терапијата со дутастерид и за насоки за откривање рак на простатата, Ве молиме погледнете го делот 4.4.

*Влијание на други лекови врз фармакокинетиката на дутастерид.*

*Истовремено користење со CYP3 A4 и/или со П-гликопротеин инхибитори*

Дутастерид главно се елиминира преку метаболизмот. Истражувањата *ин витро* покажуваат дека овој метаболизам е катализиран од CYP3A4 и CYP3A5. Не се спроведени официјални студии за интеракција со моќни инхибитори на CYP3A4. За време на популационата студија за фармакокинетика кај пациентите кои биле на конкомитантна терапија со верапамил или со дилтиазем (средно силни инхибитори на CYP3A и П-гликопротеин) регистрирана е за 1,6–1,8 повисока концентрација на дутастерид споредено со останатите пациенти.

Долготрајната комбинација на дутастерид со силни инхибитори на CYP3A (како на пр. ритонавир, индинавир, нефазодон, итраконазол, кетоназол – кои се наменети за перорална апликација) може да резултира со пораст на серумската концентрација на дутастерид. При продолжена изложеност на ДУТАСТЕРИД АЛКАЛОИД мала е можноста за дополнителна инхибиција на 5 алфа-редуктазата. Во случај на појава на несакани ефекти треба да се размисли за намалување на интервалот на дозирање на дутастерид.

Во случај на ензимска инхибиција може да дојде до дополнително продолжување на полувремето на елиминација на лекот. Во ваков случај може да има потреба од повеќе од 6 месеци истовремена терапија за повторно да се постигне динамичка рамнотежа.

Употребата на 12 g холестирамин еден час пред апликацијата на единечна доза од 5 mg дутастерид не влијае врз фармакокинетиката на дутастерид.

*Влијание на дутастерид врз фармакокинетиката на други лекови*

Дутастерид не влијае врз фармакокинетиката на варфарин или на дигоксин. Ова покажува дека дутастерид не ги инхибира/индуцира CYP2C9 или преносителот П-гликопротеин. Истражувањата за интеракциите *во in vitro* услови покажуваат дека дутастерид не ги инхибира ензимите CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, или CYP3A4.

Во мало истражување (N=24) со траење од две недели, извршено на здрави мажи, дутастерид (0,5 mg дневно) немал никаков ефект врз фармакокинетиката на тамсулосин или на теразосин. Исто така, во ова истражување не биле регистрирани фармакодинамички интеракции.



#### 4.6 Плодност, бременост и доење

ДУТАСТЕРИД АЛКАЛОИД е контраиндициран кај жени.

##### *Плодност*

Забележано е дека дутастерид влијае врз карактеристиките на семената течност (намалување на бројот на сперматозоидите, волуменот и на подвижноста на семената течност) кај здрави мажи (погледнете го делот 5.1). Не е исклучена можноста од намалување на плодноста кај мажите.

##### *Бременост*

Како со други инхибитори на 5-алфа редуктаза, дутастерид ја инхибира конверзијата на тестостерон во дихидротестостерон и може, доколку е администриран на жена која носи машки фетус, да го инхибира развојот на екстерните гениталии на фетусот (погледнете го делот 4.4). Мали количини на дутастерид биле откриени во семената течност кај пациенти кои користеле дутастерид еднаш дневно. Не е познато дали може да има штетни ефекти врз машкиот фетус доколку мајката е изложена на семената течност на пациент кој бил третиран со дутастерид (од кој ризикот е најголем за време на првите 16 недели од бременоста).

Како и со сите инхибитори на 5-алфа редуктоза, кога партнерот на пациентот е или постои можност дека е во состојба на бременост, се препорачува избегнување изложеност на семената течност од пациентот со употреба на презерватив.

За информации во врска со претклинички податоци погледнете го делот 5.3.

##### *Доење*

Не е познато дали дутастерид се излачува во мајчиното млеко.

#### 4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Врз основа на фармакодинамичките карактеристики на дутастерид, терапијата со дутастерид не се очекува да влијае врз способноста за возење или за ракување со машини.

#### 4.8 Несакани ефекти

##### ДУТАСТЕРИД АЛКАЛОИД КАКО МОНОТЕРАПИЈА

Околу 19 % од 2167 пациенти кои примиле дутастерид во двегодишните плацебо контролирани истражувања од трета фаза развиле несакани реакции за време на првата година од терапијата. Поголемиот број од несаканите ефекти биле слаби до умерени и се случиле во репродуктивниот систем. Немало забележливи промени во несаканите ефекти за време на следните 2 години во отворените студии во продолжение.

Следната табела прикажува несакани ефекти од контролирани клинички истражувања и постмаркетиншки искуства. Наведените несакани ефекти од клиничките истражувања претставуваат настани поврзани со лекот оценети од истражувачот (со коефициент на појава повеќе или еднакво на 1%) пријавени со повисока инциденца кај пациенти кои биле третирани со дутастерид во споредба со плацебо за време на првата година од терапијата. Несаканите дејства од постмаркетиншкото искуство биле идентификувани од спонтани постмаркетиншки извештаи, и со тоа вистинската инциденца е непозната:



многу чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); не многу чести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< \geq 1/100$ ); ретки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); многу ретки ( $< 1/10\ 000$ ), не е познато (не може да се процени од достапните податоци).

| Органски систем                                   | Несакани ефекти                                                                     | Инциденца од податоци од клиничко истражување              |                                                             |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                                   |                                                                                     | Инциденца за време на првата година од терапијата (n=2167) | Инциденца за време на втората година од терапијата (n=1744) |
| Нарушувања на репродуктивниот систем и на градите | Импотенција*                                                                        | 6,0%                                                       | 1,7%                                                        |
|                                                   | Изменето (намалено) либидо*                                                         | 3,7%                                                       | 0,6%                                                        |
|                                                   | Нарушувања во ејакулацијата*^                                                       | 1,8%                                                       | 0,5%                                                        |
|                                                   | Нарушувања на градите <sup>+</sup>                                                  | 1,3%                                                       | 1,3%                                                        |
| Нарушувања на имунолошкиот систем                 | Алергиски реакции, вклучувајќи исип, пруритус, уртикарија, локален едем и ангиоедем | Инциденца проценета од постмаркетиншки податоци            |                                                             |
|                                                   |                                                                                     | Не е познато                                               |                                                             |
| Психијатриски нарушувања                          | Депресија                                                                           | Не е познато                                               |                                                             |
| Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво        | Алопеција (губење на влакната на телото), хипертрихоза                              | Не многу чести                                             |                                                             |
| Нарушувања на репродуктивниот систем и на градите | Тестикуларна болка и отоци                                                          | Не е познато                                               |                                                             |

\*Овие несакани ефекти од сексуален аспект се поврзани со терапијата со дутастерид (вклучувајќи монотерапија и комбинација со тамсулосин). Овие несакани ефекти може да продолжат по прекинувањето на терапијата. Улогата на дутастерид по прекинувањето е непозната.

^ Вклучува намалување на волуменот на спермата.

+ вклучува чувствителност и зголемување на градите

## ДУТАСТЕРИД АЛКАЛОИД ВО КОМБИНАЦИЈА СО АЛФА-БЛОКАТОРОТ ТАМСУЛОСИН

Податоците од 4-годишното „КомБАТ“ (CombAT) истражување, споредувајќи дутастерид 0,5 mg (n=1623) и тамсулосин 0,4 mg (n=1611) еднаш дневно, одделно или во комбинација (n=1610), покажале дека инциденцата од кое било несакано дејство поврзано со лекот оценуван од истражувачот за време на првата, втората, третата и четвртата година од терапијата изнесувала 22%, 6%, 4% и 2% за дутастерид /тамсулосин комбинирана терапија, 15%, 6%, 3% и 2% за монотерапија со дутастерид и 13%, 5%, 2% и 2% за монотерапија со

тамсулосин. Повисоката инциденца од несакани дејства во групната комбинирана терапија во првата година од терапијата е поради повисоката инциденца од репродуктивни нарушувања, посебно нарушувањата во ејакулацијата, набљудувани во оваа група. Следните несакани ефекти поврзани со лекот оценувани од истражувачот биле пријавени со инциденца поголема или еднаква на 1% за време на првата година од терапијата во „КомБАТ“ истражувањето, инциденцата од овие настани за време на 4 години од терапијата се прикажани во следната табела:



| Класа на органски систем                                                                     | Несакани ефекти                                | Инциденца за време на периодот на терапија |          |          |          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------|----------|----------|
|                                                                                              |                                                | Година 1                                   | Година 2 | Година 3 | Година 4 |
|                                                                                              | Комбинација <sup>a</sup> (n)                   | (n=1610)                                   | (n=1428) | (n=1283) | (n=1200) |
|                                                                                              | Дутастерид                                     | (n=1623)                                   | (n=1464) | (n=1325) | (n=1200) |
|                                                                                              | Тамсулосин                                     | (n=1611)                                   | (n=1468) | (n=1281) | (n=1112) |
| Нарушување на нервниот систем                                                                | Вртоглавица                                    |                                            |          |          |          |
|                                                                                              | Комбинација <sup>a</sup>                       | 1,4%                                       | 0,1%     | <0,1%    | 0,2%     |
|                                                                                              | Дутастерид                                     | 0,7%                                       | 0,1%     | <0,1%    | <0,1%    |
|                                                                                              | Тамсулосин                                     | 1,3%                                       | 0,4%     | <0,1%    | 0%       |
| Срцеви нарушувања                                                                            | Срцева слабост (заеднички термин) <sup>b</sup> |                                            |          |          |          |
|                                                                                              | Комбинација <sup>a</sup>                       | 0,2%                                       | 0,4%     | 0,2%     | 0,2%     |
|                                                                                              | Дутастерид                                     | <0,1%                                      | 0,1%     | <0,1%    | 0%       |
|                                                                                              | Тамсулосин                                     | 0,1%                                       | <0,1%    | 0,4%     | 0,2%     |
| Истражувања за нарушувањата на репродуктивниот систем и на градите, психијатриски нарушувања | Импотенција <sup>c</sup>                       |                                            |          |          |          |
|                                                                                              | Комбинација <sup>a</sup>                       | 6,3%                                       | 1,8%     | 0,9%     | 0,4%     |
|                                                                                              | Дутастерид                                     | 5,1%                                       | 1,6%     | 0,6%     | 0,3%     |
|                                                                                              | Тамсулосин                                     | 3,3%                                       | 1,0%     | 0,6%     | 1,1%     |
|                                                                                              | Изменето (намалено) либидо <sup>c</sup>        |                                            |          |          |          |
|                                                                                              | Комбинација <sup>a</sup>                       | 5,3%                                       | 0,8%     | 0,2%     | 0%       |
|                                                                                              | Дутастерид                                     | 3,8%                                       | 1,0%     | 0,2%     | 0%       |
|                                                                                              | Тамсулосин                                     | 2,5%                                       | 0,7%     | 0,2%     | <0,1%    |
|                                                                                              | Нарушувања во ејакулацијата <sup>c, ^</sup>    |                                            |          |          |          |
|                                                                                              | Комбинација <sup>a</sup>                       | 9,0%                                       | 1,0%     | 0,5%     | <0,1%    |
|                                                                                              | Дутастерид                                     | 1,5%                                       | 0,5%     | 0,2%     | 0,3%     |
|                                                                                              | Тамсулосин                                     | 2,7%                                       | 0,5%     | 0,2%     | 0,3%     |
|                                                                                              | Нарушувања на градите <sup>d</sup>             |                                            |          |          |          |
|                                                                                              | Комбинација <sup>a</sup>                       | 2,1%                                       | 0,8%     | 0,9%     | 0,6%     |
|                                                                                              | Дутастерид                                     | 1,7%                                       | 1,2%     | 0,5%     | 0,7%     |
|                                                                                              | Тамсулосин                                     | 0,8%                                       | 0,4%     | 0,2%     | 0%       |

<sup>a</sup> Комбинација = дутастерид 0,5 mg еднаш дневно, плус тамсулосин 0,4 mg еднаш дневно.

<sup>b</sup> Заеднички термин за срцева слабост составена од конгестивна срцева слабост, срцева слабост, слабост на лева комора, акутна срцева слабост, кардиоген шок, акутна слабост на лева комора, слабост на десна комора, акутна слабост на десна комора, вентрикуларна слабост, кардиопулмонална слабост, конгестивна кардиомиопатија.

<sup>c</sup> Овие несакани ефекти од сексуален аспект се поврзани со терапијата со дутастерид

(вклучувајќи монотерапија и комбинација со тамсулосин). Овие несакани ефекти може да продолжат по прекинувањето на терапијата. Улогата на дутастерид по прекинувањето е непозната.

<sup>d</sup> Вклучува чувствителност и зголемување на градите.

<sup>^</sup> Вклучува намалување на волуменот на спермата.

## ДРУГИ ПОДАТОЦИ

Истражувањето „РЕДЈУС“ открило повисока инциденца од Глисон 8–10 случаи на рак на простатата кај мажи кои користеле дутастерид во споредба со плацебо (погледнете ги деловите 4.4 и 5.1). Не е утврдено дали ефектот од дутастерид го намалува волуменот на простатата или тоа го прават фактори кои се поврзани со истражувањето.

Следните податоци се пријавени од клинички истражувања и од постмаркетиншка употреба: појава на рак на градите кај мажите (погледнете го делот 4.4).

### 4.9 Предозирање

Во студиите со употреба на лекот кај доброволци апликацијата на единечни дневни дози дутастерид, до 40 mg/ден (80 пати повисоки од терапевтската доза) во текот на 7 дена не резултирала со значајни ефекти врз безбедноста на доброволците.

За време на клиничките студии употребата на дози од 5 mg на ден во текот на 6 месеци не резултирала со појава на дополнителни несакани ефекти во однос на несаканите ефекти пријавени по примена на терапевтската доза од 0,5 mg.

Не постои специфичен антидот за дутастерид. Во случај на предозирање треба да се примени соодветна симптоматска и супортивна терапија.

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

### 5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: инхибитори на тестостерон-5-алфа-редуктоза.

Анатомско-терапевтско-хемиска класификација: G04CB02.

Дутастерид ги намалува циркулативните нивоа на дихидротестостерон (ДХТ) преку инхибирање на тип 1 и тип 2, 5  $\alpha$ -редуктаза изоензими кои се одговорни за конверзијата на тестостерон во ДХТ.

### ДУТАСТЕРИД КАКО МОНОТЕРАПИЈА

*Ефекти на ДХТ/Тестостерон:*

Влијанието на дневната доза од дутастерид врз намалувањето на ДХТ е зависно од дозата и е следено во период од 1 до 2 недели (85% и 90% намалување соодветно).

Кај пациенти со БПХ третирани со дутастерид 0,5 mg дневно, средното намалување на ДХТ во серумот е 94% првата година и 93% за две години, а средното зголемување на серумскиот тестостерон е 19% во првата и во втората година.



### *Влијание врз волуменот на простатата*

Значителни намалувања во волуменот на простатата биле забележани еден месец по започнувањето на терапијата, и намалувањата продолжиле до 24-тиот месец ( $p < 0,001$ ). Дутастеридот довел до средно намалување на вкупниот волумен на простатата од 23,6% (од 54,9 ml на основата до 42 ml) до 12-тиот месец, во споредба со средно намалување од 0,5% (од 54,0 ml до 53,7 ml) во плацебо групата. Значителни ( $p < 0,001$ ) намалувања исто така се појавиле во волуменот на транзиционата зона на простатата по еден месец продолжувајќи до 24-тиот месец, со средно намалување на волуменот на транзиционата зона за 17,8% (од 26,8 ml на основата до 21,4 ml) кај групата со дутастерид споредено со средното зголемување од 7,9% (од 26,8 ml до 27,5 ml) во плацебо-групата на 12-тиот месец. Намалувањето на волуменот на простата забележан за време на првите две години на двојно слепиот третман било одржувано за време од 2-годишни отворени продолжени студии. Намалувањето на големината на простата доведува до подобрување на симптомите и до намален ризик од АУР и од операции поврзани со БПХ.

### *КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА*

Дутастерид 0,5 mg дневно или плацебо се оценуваше кај 4325 машки пациенти со умерени до тешки симптоми на БПХ кои имале простата од  $\geq 30$  ml и ПСА вредност во опсег 1,5–10 ng/mL во трите главни 2-годишни мултицентрични, плацебо-контролирани, двојно слепи истражувања. Испитувањата продолжиле во форма на продолжени отворени студии до временска точка до 4 години.

Сите пациенти кои биле вклучени и во понатамошните испитувања ја примале истата доза од 0,5 mg дутастерид. На крајот од 4-годишните студии вклучени биле 37% од иницијално плацебо-рандомизираниите испитаници и 40% од дутастерид-рандомизираниите испитаници. Поголемиот дел (71%) од 2340 учесници во продолжената отворена студија учествувале до крајот на дополнителниот двегодишен отворен дел од студијата.

Најважните параметри за клиничка ефикасност биле Индексот на симптоми на американската уролошка асоцијација (АУА – СИ), максималниот уринален проток ( $Q_{\max}$ ) и инциденцата на акутна уринална ретенција и операции поврзани со БПХ.

АУА-СИ е прашалник со 7 точки за симптоми поврзани со БПХ со 35 максимални поени. На почеток од испитувањето просечниот резултат изнесувал околу 17. По 6 месеци, година дена и по две години терапија плацебо-групата имала просечно подобрување од 2,5, 2,5 и од 2,3 поени, соодветно. Во дутастерид-групата било регистрирано подобрување од 3,2, 3,8 и од 4,5 поени, соодветно. Разликата во подобрувањата помеѓу двете групи имала статистичка сигнификантност. Подобрувањето во АУА-СИ забележано во првите 2 години од двојно слепата студија, се одржувало и во текот на дополнителниот двегодишен отворен дел од студијата.

### *$Q_{\max}$ (максимален уринарен проток)*

Средната основа на  $Q_{\max}$  за истражувањата е, во просек, 10 ml/сек (нормален  $Q_{\max} \geq 15$  ml/сек). По едногодишните и двегодишните третмани, протокот кај плацебо-групата се подобрил за 0,8 и 0,9 ml/сек и за 1,7 и 2,0 ml/сек во дутастерид-групата. Разликите помеѓу групите биле статистички значителни од првиот до дваесет и четвртиот месец. Подобрувањето на степенот на максимален уринарен проток за време на првите две години од двојно слепиот третман било одржувано за време на дополнителните 2 години отворени студии во продолжение.



### *Акутна уринарна ретенција и хируршка интервенција*

По 2-годишен третман, инциденцата АУР изнесувала 4,2% во плацебо-групата наспроти 1,8% во дутастерид-групата (намалување на ризикот од 57%). Разликата е статистички значителна и значи дека 42 пациенти (95% CI 30–73) треба да бидат третирани две години за да се избегне еден случај на АУР.

Инциденцата на операции поврзани со БПХ по две години изнесувала 4,1% во плацебо-групата и 2,2% во дутастерид-групата (намалување на ризикот од 48%). Разликата е статистички значителна и значи дека 51 пациенти (95% CI 33–109) треба да бидат третирани две години за да се избегне една хируршка интервенција.

### *Растење на косата*

Ефектот на дутастерид врз растот на косата не бил формално испитуван за време на третата фаза од програмата, меѓутоа, инхибиторите на 5-алфа редуктаза би можеле да го намалат опаѓањето на косата и може да предизвикаат раст на косата кај пациенти со опадната коса од машки тип (машка андрогена алопеција).

### *Тироидна функција*

Тироидната функција се проценувала во едногодишно истражување на здрави мажи. Слободните нивоа на тироксинот биле стабилни при терапијата со дутастерид но TSH-нивоата биле умерено зголемени (до 0,4 MCIU/mL) споредено со плацебо на крајот од едногодишната терапија. Меѓутоа, како што биле променливи TSH-нивоата, медијаната на опсегот на TSH (1,4–1,9 MCIU/mL) останала во рамките на нормалните граници (0,5–5/6 MCIU/mL), слободните нивоа на тироксинот биле стабилни во нормален опсег и биле слични за плацебо и за терапијата со дутастерид. Промените во TSH не се сметале за клинички значајни. Во сите клинички студии не постоеле докази дека дутастерид штетно влијае на тироидната функција.

### *Неоплазија на града*

Во двегодишните клинички истражувања, спроведувајќи 3374 пациенти изложени на дутастерид и за време на регистрацијата во двегодишната отворена продолжена студија, постоеле 2 случаи на рак на града пријавени кај пациенти третирани со дутастерид и 1 случај кај пациент кој примил плацебо. Во 4-годишните „КомБАТ“ и „РЕДЈУС“ клинички истражувања кои опфатиле 17489 пациенти кои со години биле изложени на дутастерид и 5027 пациенти кои со години биле изложени на комбинација од дутастерид и тамсулосин, немало пријавени случаи на рак на града во било која од третираните групи.

Во две контролирани епидемиолошки студии на поединечни случаи, една изведена во САД ( $n = 339$  случаи на рак на града и  $n = 6780$  контроли) и другата во Велика Британија ( $n = 398$  случаи на рак на града и  $n = 3930$  контроли), со проучување на базата на податоци за здравствена заштита, не било утврдено зголемување на ризикот од развој на рак на града кај мажи коишто употребуваат инхибитори на 5-алфа-редуктаза (видете го делот 4.4). Резултатите од првата студија не покажале позитивна поврзаност со ракот на града кај мажи (релативен ризик за  $\geq 1$  година од употребата пред дијагноза на рак на града, споредено со  $< 1$ -годишна употреба: 0,70: 95 % CI – 0,34; 1,45). Во втората студија, проценет коефициент за ризик од појава на рак на града, поврзан со употребата на инхибитори на 5-алфа-редуктаза, споредено со оние кои не употребувале, е 1,08: 95 % CI – 0,62; 1,87).

Не е утврдено дали постои причинско-последична врска помеѓу појавата на рак на градите кај мажите и долготрајната употреба на дутастерид.



### *Влијание врз плодноста кај мажите*

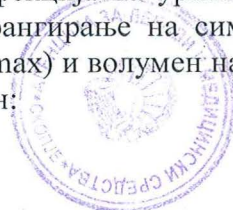
Влијанието на дутастерид 0,5 mg дневно на карактеристиките на семената течност биле оценувани кај здрави волонтери на возраст од 18 до 52 (n=27 дутастерид, n=23 плацебо) за време на 52-неделен третман и следење од 24 недели по третманот. На 52 недела средниот процент на намалување од основата во вкупниот број сперматозоиди, волумен и подвижност на семената течност изнесувале 23%, 26% и 18%, соодветно, во групата дутастерид кога биле приспособени на промени од основата во плацебо-групата. Концентрацијата и морфологијата на сперматозоидите биле непроменети. По 24-неделно следење средната промена во проценти во вкупниот број сперматозоиди во групата дутастерид останала 23% пониска од основната. Додека средните вредности за сите параметри во сите временски интервали останале во рамките на нормалата и не ги исполниле предефинираните критериуми за клинички значителна промена (30%), два пациенти од групата третирана со дутастерид имале намалување во бројот на сперматозоидите поголем од 90% од основата на 52 недели со делумно подобрување при 24-неделното следење. Не е исклучена можноста од намалување на плодноста кај мажите.

### ДУТАСТЕРИД ВО КОМБИНАЦИЈА СО АЛФА-БЛОКАТОРОТ ТАМСУЛОСИН

Ефектите од примената на дутастерид 0,5 mg/дневно (n = 1,623), тамсулосин 0,4 mg/дневно (n = 1,611) или комбинацијата на дутастерид 0,5 mg плус тамсулосин 0,4 mg (n = 1,610) биле оценети кај машки пациенти со умерени до тешки симптоми на БПХ со простата од  $\geq 30$  ml и ПСА-вредност во рамките на 1,5–10 ng/mL во мултицентрично, мултинационално, рандомизирано двојно слепо, паралелно групно истражување (истражувањето „КомБАТ“). Приближно, 53% од пациентите биле претходно изложени на инхибитори на 5-алфа-редуктаза или на терапија со алфа-блокатори. Главната крајна точка на ефикасност за време на првите 2 години од терапијата била проценета со примена на скалата на меѓународното рангирање на симптомите на простатата (МРСП), прашалник од 8 делови базиран на АУА-СИ, со дополнително прашање за животниот квалитет. Секундарни крајни точки на ефикасност на крајот од втората година вклучувале максималниот степен на уринарен проток ( $Q_{max}$ ) и волуменот на простата. Комбинацијата постигнала значајност за МРСП од третиот месец во споредба со дутастерид и од деветтиот месец во споредба со тамсулосин. Комбинираната терапија постигнува значително подобрување на  $Q_{max}$  од шестиот месец во споредба со дутастерид и со тамсулосин.

Главната крајна точка на ефикасност на крајот од 4 година од третманот претставувало времето на првата појава на операции поврзани со АУР или со БПХ. По 4 години од третманот, комбинираната терапија значително го намалила ризикот од операции поврзани со АУР или со БПХ (намалување на ризикот од 65,8%  $p < 0,001$  [95% CI 54,7% до 74,1%]) споредено со монотерапија со тамсулосин. Инциденцата на операции поврзани со АУР или со БПХ до 4 година изнесувала 4,2% за комбинирана терапија и 11,9% за терапија со тамсулосин ( $p < 0,001$ ). Споредено со монотерапија со дутастерид, комбинираната терапија го намалила ризикот од операции поврзани со АУР или со БПХ за 19,6% ( $p = 0,18$  [95% CI - 10,9% до 41,7%]). Инциденцата на операции поврзани со АУР или со БПХ до 4 година изнесувала 4,2% за комбинирана терапија и 5,2% за терапија со дутастерид.

Секундарните крајни точки за ефикасност по 4 година од третманот го вклучуваат периодот на клинички напредок (дефиниран како композиција од: Влошување според МРСП до  $\geq 4$  поени, појава на АУР поврзана со БПХ, инконтиненција, инфекција на уринарниот тракт (ИУТ) и ренална недоволност), промена во меѓународното рангирање на симптомите на простатата (МРСП), максимален степен на уринарен проток ( $Q_{max}$ ) и волумен на простатата. Во табелата се претставени резултатите од 4-годишниот третман:



| Параметар                                                        | Временска рамка                                 | Комбинација     | Дутастерид      | Тамсулосин      |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Операции поврзани со АУР или со БПХ (%)                          | Инциденца на 48 месец                           | 4,2             | 5,2             | 11,9a           |
| Клинички напредок*                                               | 48 месец                                        | 12,6            | 17,8bб          | 21,5a           |
| МРСП (единици)                                                   | [Основа]<br>48 месец (промена од основата)      | [16,6]<br>-6,3  | [16,4]<br>-5,3б | [16,4]<br>-3,8a |
| Qmax (mL/сек)                                                    | [Основа]<br>48 месец (промена од основата)      | [10,9]<br>2,4   | [10,6]<br>2,0   | [10,7]<br>0,7a  |
| Волумен на простатата (ml)                                       | [Основа]<br>48 месец (промена во % од основата) | [54,7]<br>-27,3 | [54,6]<br>-28,0 | [55,8]<br>+4,6a |
| Волумен на транзиционата зона на простатата (ml)#                | [Основа]<br>48 месец (промена од основата)      | [27,7]<br>-17,9 | [30,3]<br>-26,5 | [30,5]<br>18,2a |
| БПХ Индекс на влијание (БП) (единици)                            | [Основа]<br>48 месец (промена од основата)      | [5,3]<br>-2,2   | [5,3]<br>-1,8б  | [5,3]<br>-1,2a  |
| МРСП 8 прашање (состојба на здравјето поврзана со БПХ) (единици) | [Основа]<br>48 месец (промена од основата)      | [3,6]<br>-1,5   | [3,6]<br>-1,3б  | [3,6]<br>-1,1a  |

Вредностите на основата се средни вредности и промените од основата претставуваат приспособени средни промени.

\* Клиничката прогресија беше дефинирана како комбинација од: Влошување според МРСП од  $\geq 4$  поени, појава на АУР поврзана со БПХ, инконтиненција, ИУТ и ренална недоволност.

# Измерени на одредени места (13% од случајно избрани пациенти)

а. Постигната значајност на комбинацијата ( $p < 0,001$ ) наспроти тамсулосин во 48 месец.

б. Постигната значајност на комбинацијата ( $p < 0,001$ ) наспроти дутастерид во 48 месец.

## СРЦЕВА СЛАБОСТ

Во 4-тата година од БПХ истражувањето на дутастерид во комбинација со тамсулосин кај 4844 мажи (истражувањето „КомБАТ“) инциденцата од заедничкиот термин за срцева слабост во комбинираната група (14/1610, 0,9%) беше повисок отколку кај која било од групите со монотерапија: дутастерид (4/1623, 0,2%) и тамсулосин (10/1611, 0,6%).

Во посебно 4-годишно истражување на 8231 мажи на возраст од 50 до 75 години со претходна негативна биопсија за рак на простатата и основна ПСА меѓу 2,5 ng/mL и 10,0 ng/mL во случајот на мажи на возраст од 50 до 60 години, или 3 ng/mL и 10,0 ng/mL во случајот на мажи постари од 60 години (истражувањето „РЕДЈУС“), постоеше повисока инциденца од заедничкиот термин за срцева слабост кај пациенти кои користат дутастерид еднаш дневно (30/4105, 0,7%) во споредба со пациенти кои користеле плацебо (16/4126, 0,4%). Пост-хок анализите на ова истражување покажале повисока инциденца од заедничкиот термин за срцева слабост кај пациенти кои истовремено употребувале дутастерид и алфа-блокатор (12/1152, 1,0%), во споредба со пациенти кои го употребувале дутастерид без алфа-блокатор (18/2953, 0,6%), плацебо и алфа-блокатор (1/1399, <0,1%), или плацебо без алфа-блокатор (15/2727, 0,6%) (видете го делот 4.4.).

Во метаанализа на 12 рандомизирани, плацебо-контролирани или активно-контролирани клинички студии (n=18,802) кои ги проценувале ризиците од развој на кардиоваскуларни несакани ефекти од употребата на дутастерид (во споредба со контролите), не е пронајдено статистички значајно зголемување на ризикот од срцева слабост (RR 1,05, 95 % CI 0,71, 1,57), акутен миокарден инфаркт (RR 1,00, 95 % CI 0,77, 1,30) или од мозочен удар (RR 1,20; 95 % CI 0,88, 1,64).

## РАК НА ПРОСТАТАТА И ТУМОРИ ВО НАПРЕДНА ФАЗА

Во 4-годишна споредба на плацебо и дутастерид кај 8231 мажи на возраст од 50 до 75 години со претходна негативна биопсија за рак на простатата и со базични вредности на ПСА меѓу 2,5 ng/mL и 10,0 ng/mL во случај на мажи од 50 до 60-годишна возраст, или 3 ng/mL и 10,0 ng/mL во случај на мажи постари од 60 години) (истражувањето „РЕДЈУС“), 6706 пациенти имале биопсија на простатата со игла (задолжително според примарниот протокол), податоци достапни за анализа за одредување на поени според Глисон. Кај 1517 пациенти од студијата бил дијагностициран рак на простатата. Поголемиот дел од карциномите на простатата кои биле забележани преку биопсијата кај двете третирани групи биле дијагностицирани со низок степен (Глисон 5–6, 70%).

Постоела повисока инциденца на Глисон 8–10 карциномите во групата третирана со дутастерид (=29, 0,9%) споредено со плацебо-групата (n=19, 0,6%) (p=0,15). Во првата и втората година, бројот на пациенти со Глисон 8–10 карциномите бил сличен во групата третирана со дутастерид (n=17, 0,5%) и во плацебо-групата (n=18, 0,5%). Во третата и четвртата година, повеќе Глисон 8–10 карциноми биле дијагностицирани во групата третирана со дутастерид (n=12, 0,5%) споредено со плацебо-групата (n=1, <0,1%) (p=0,0035). Нема достапни податоци за ефектот на дутастерид по 4 години кај мажи изложени на ризик од рак на простатата. Процентот на пациенти дијагностицирани со Глисон 8–10 карциномите бил конзистентен за време на студијата (првата и втората година, третата и четвртата година) во групата третирана со дутастерид (0,5 во секој временски период), додека во плацебо-групата процентот на пациенти дијагностицирани со Глисон 8–10 карциномите бил понизок за време на третата и четвртата година отколку за време на првата и втората година (<0,1% наспроти 0,5%) (погледнете го делот 4.4). Не беше забележана разлика во инциденцата на Глисон 7–10 карциномите (p=0,81).

Дополнителната 2-годишна студија за следење на истражувањето „РЕДЈУС“ не идентификувала нови случаи на карциноми на простата (Глисон 8 – 10).

Во четвртата година од БПХ-истражувањето („КомБАТ“) каде што немало биопсии задолжителни според протоколот и сите дијагнози на рак на простата биле направени на основа на биопсија заради постоење на причина, стапките на Глисон 8–10 карциномите биле (n=8, 0,5%) за дутастерид, (n=11, 0,7%) за тамсулосин и (n=5, 0,3%) за комбинирана терапија.

Четири различни епидемиолошки студии биле изведени врз општата популација (од кои две испитувале популација од 174 895, една популација од 13 892 и една популација од 38 058) и покажале дека употребата на инхибитори на 5-алфа-редуктаза не е поврзана со појава на напредната фаза на рак на простата, ниту со рак на простата, ниту со смртност од рак на простата.

Врската меѓу дутастерид и напредната фаза на ракот на простата не е јасна.



## ЕФЕКТИ ВРЗ СЕКСУАЛНАТА ФУНКЦИЈА

Ефектитот на дутастерид-тамсулозин врз половата функција, при употреба како фиксна комбинација, бил проценуван со двојно слепи плацебо-контролирани студии кај сексуално активни мажи со ВРН ( $n = 243$  – комбинација дутастерид-тамсулозин,  $n = 246$  – плацебо). Во Прашалник за сексуалното здравје на мажите (MSHQ), статистички значително намалување (влошување  $p < 0,001$ ), во текот на 12 месеци, било забележано кај групата што примала комбинација од лекот. Намалувањето главно се однесувало на влошување на ејакулацијата и на севкупното задоволство, а не на ерекцијата. Овие ефекти не влијаеле врз перцепцијата на учесниците во студијата кои ја користеле комбинацијата на лекот, којашто била оценета како статистички значајна за време на траењето на студијата, во споредба со плацебо ( $p < 0,05$ ). Во оваа студија, сексуалните несакани дејства се случиле во текот на 12-месечното лекување и половина од нив се повлекле во рок од 6 месеци по прекинот на третманот.

Комбинацијата дутастерид – тамсулозин и дутастерид даден како монотерапија може да предизвикаат несакани ефекти врз сексуалната функција (видете го делот 4.8).

Како што е забележано во други клинички студии, вклучувајќи ги и CombAT и REDUCE, појавата на несакани ефекти поврзани со сексуалната функција се намалува со текот на времето при континуирана терапија.

### 5.2 Фармакокинетски својства

#### Апсорпција

По перорална апликација на единечна доза од 0,5 mg дутастерид максимална концентрација во серумот се достигнува по 1–3 часа. Апсолутната биорасположливост е околу 60%. Храната не влијае врз биолошката расположливост на дутастерид.

#### Дистрибуција

Дутастерид има голем волумен на дистрибуција (300–500 L) и во голем процент се наоѓа врзан за протеините од плазмата ( $>99,5\%$ ). Со препорачаното дневно дозирање по приближно еден месец се достигнуваат 65 % од концентрацијата при состојба на динамичка рамнотежа, а по 3 месеци – околу 90 %.

При апликација на доза од 0,5 mg/ден по приближно 6 месеци се достигнува динамичка рамнотежа и серумска концентрација ( $C_{ss}$ ) од околу 40 ng/ml. Преминувањето на дутастерид од серумот во семената течност е во просек од 11,5%.

#### Биотрансформација

*In vivo* дутастерид брзо се метаболизира. Во *in vitro* услови цитохром P450 3A4 и 3A5 го метаболизираат дутастерид до три монохидроксилни метаболити и еден дихидроксилан метаболит.

По перорална апликација на дутастерид во доза од 0,5 mg/ден, до постигнување на состојба на рамнотежа преку фецесот во непроменет облик се излачува 1,0%–15,4% (просечно 5,4%) од лекот. Останатиот дел се елиминира преку фецесот во форма на 4 големи метаболити (39%, 21%, 7%, и 7% од лекот) и 6 мали метаболити ( $< 5\%$ ). Во урината кај луѓе детектирани се трагови од непроменет лек ( $< 0,1\%$  од внесената доза).

#### Елиминација

Елиминацијата на дутастерид е дозно зависна и има два паралелни начини на елиминација: еден сатурабилен по апликација на клинички релевантни дози и несатурабилен пат на елиминација.



При серумска концентрација  $< 3 \text{ ng/mL}$  дутастерид брзо се елиминира и преку патот кој е зависен од концентрацијата на лекот и преку независниот пат на елиминација.

По апликација на поединечни дози дутастерид од  $\leq 5 \text{ mg}$  лекот брзо се елиминира со кратко полувреме на елиминација од 3–9 дена.

При употреба на терапевтски концентрации од лекот кои се постигнуваат со повторено дозирање од  $0,5 \text{ mg/ден}$  доминира бавниот линеарен пат на елиминација со полувреме на елиминација од 3 до 5 недели.

#### *Постари лица*

Фармакокинетиката на дутастерид била оценета кај 36 здрави машки пациенти на возраст помеѓу 24 и 87 години по администрација на една доза дутастерид од  $5 \text{ mg}$ . Не е забележано значително влијание на возраста при изложеност на дутастерид, но кај мажи на возраст помала од 50 години, полуживотот бил пократок. Полуживотот не бил значително различен при споредба на групата 50–69 години со онаа постари од 70 години.

#### *Бубрежно нарушување*

Не се изведени студии за проценка на ефектот на реналната инсуфициенција врз фармакокинетиката на дутастерид. Кај луѓе по апликација на  $0,5 \text{ mg}$  при состојба на рамнотежа во урината се детектирани помалку од  $0,1 \%$  од лекот. Ова укажува дека не треба да се очекува клинички сигнификантен пораст на плазматскиот дутастерид кај пациентите со ренално оштетување (погледнете го делот 4.2).

#### *Хепатално нарушување*

Ефектот од фармакокинетиката на дутастерид при хепатално нарушување не е истражуван (погледнете го делот 4.3). Бидејќи дутастерид се елиминира главно преку метаболизмот, нивоата во плазма-концентрацијата на дутастерид се очекува да се зголемат кај овие пациенти, а полуживотот на дутастерид да се продолжи (погледнете го делот 4.2 и делот 4.4).

### **5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ**

Досегашните истражувања на генерална токсичност, генотоксичност и карциногеност не покажале особен ризик кај луѓето.

Истражувања за репродуктивна токсичност кај машки стаорци покажале намалена тежина на простатата и семени везикули, намалена секреција од помошните генитални жлезди и намалување на индексите на плодност (предизвикани од фармаколошкиот ефект на дутастерид). Клиничката релевантност на овие наоди е непозната.

Како и со други инхибитори на 5-алфа-редуктаза, феминизацијата на машките фетуси кај стаорци и зајаци е забележана при администрација на дутастерид за време на бременоста. Дутастерид е пронајден во крвта на женски стаорци при парењето со мажјаци третирани со дутастерид. При администрација на дутастерид за време на гестација кај приматите не е забележана феминизација на машките фетуси на рамниште на доволно повисоко од она што би можело да се достигне преку сперма на човек. Не е познато дали постојат штетни влијанија врз машкиот фетус по семениот трансфер на дутастерид.



## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

### 6.1 Листа на ексципиенти

#### *Содржина на капсулата:*

Бутилиран хидрокситолуен (E321);  
Моно и диглицериди на каприлна киселина.

#### *Обвивка на капсула:*

Желатин, глицерол;  
Титаниум диоксид (E171);  
Жолт железо оксид (E172 (iii)).

#### *Масило за печатење*

Алура црвена АЦ Алуминиум адитив (E129);  
Пропилен гликол (E1520);  
Хипромелоза (E464) и  
Титаниум диоксид (E171).

### 6.2 Инкомпатибилности

Нема податоци.

### 6.3 Рок на траење

2 години.

### 6.4 Посебни мерки на чување

Да не се чува на температура повисока од 25°C.

### 6.5 Опис и содржина на пакувањето

Капсулите се спакувани во ленти од бела непросирна долгавеста фолија (PVC/PVCD/Алуминиум); секоја лента содржи по 10 меки желатински капсули. Кутијата содржи 3 ленти по 10 капсули и упатство за пациентот.

### 6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек и при употреба на лекот

Активната супстанца на ДУТАСТЕРИД АЛКАЛОИД се апсорбира преку кожата, затоа мора да се избегнува контакт со капсулите коишто протекуваат. Доколку дојде до контакт со капсулите кои истекуваат, областа треба веднаш да се измие со сапун и вода (погледнете го делот 4.4).

Неискористениот производ или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

## 7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ



АЛКАЛОИД АД Скопје  
бул. Александар Македонски 12  
1000 Скопје, Република Македонија  
тел. + 389 2 31 04 000  
[www.alkaloid.com.mk](http://www.alkaloid.com.mk)

**8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

11-6236/2

**9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈА**

Датум на прва регистрација: 17.10.2016 год.

**10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Февруари 2018 год.

