

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА ЛЕКОТ

Duster / Дустер 0,5 mg капсула, мека

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една капсула содржи 0,5 mg дутастерид.

Помошни супстанции со познато дејство: лецитин (може да содржи и масло од соја)
За комплетната листа на помошни супстанции видете во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Капула, мека.

Капсулите се непроѕирни, жолти, долгнавести, меки желатински капсули наполнети со масна и жолта течност, без ознаки.
Димензии на меките капсули: $19 \pm 0,8$ mm x $6,9 \pm 0,4$ mm

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Лекување на умерени до сериозни симптоми на бенигна хиперплазија на простата (ВРН).

Намалување на ризикот од појава на акутна уринарна ретенција (AUR) и од хируршки зафати кај пациенти со умерени до сериозни симптоми на ВРН.

За повеќе информации за ефектите од лекувањето и испитуваните пациенти во тек на клиничките испитувања, видете во дел 5.1.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Duster може да се користи како монотерапија или во комбинација со алфа-блокаторот тамсулозин (0,4 mg) (видете во дел 4.4, 4.8 и 5.1).

Возрасни (вклучително и постари лица):

Препорачаната доза на лекот Duster е една капсула (0,5 mg), перорално, еднаш дневно. Иако во рана фаза може да се забележи некое подобрување, може да бидат



потребни и до шест месеци за да се постигне одговор на терапијата. Не е потребно прилагодување на дозата кај постарите лица.

Посебни популации

Пациенти со нарушување на бубрежната функција

Ефектот на нарушената бубрежна функција врз фармакокинетиката на дутастерид не е испитуван. Не се очекува дека е потребно да се прилагоди дозата кај пациенти со нарушување на бубрежната функција (видете дел 5.2).

Пациенти со нарушување на хепаталната функција

Бидејќи влијанието на нарушената хепатална функција врз фармакокинетиката на дутастерид не е испитувано, лекот треба да се користи со претпазливост кај пациенти со благо до умерено оштетување на функцијата на црниот дроб (видете дел 4.4 и 5.2). Кај пациенти со сериозно нарушена функција на црниот дроб, примената на дутастерид е контраиндицирана (видете дел 4.3).

Начин на употреба

Капсулите треба да се проголтаат цели, да не се цвакаат или да се отвораат бидејќи контактот со содржината на капсулата може да предизвика иритација на слузницата на устата и грлото. Капсулата може да се земе со или без храна.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Дустер е контраиндициран кај:

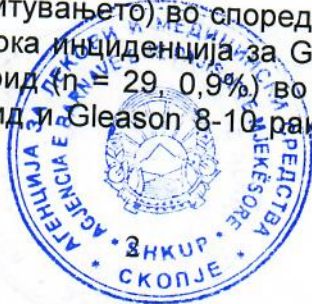
- жени, деца и адолесценти (видете дел 4.6).
- пациенти кои се преосетливи на дутастерид, на други инхибитори на 5-алфа-редуктаза, соја, кикирики или на која било од помошните супстанции на лекот наведени во делот 6.1
- пациенти со сериозно нарушена функција на црниот дроб.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКОТ

Комбинирана терапија треба да биде пропишана само по внимателна процена на односот ризик/корист, поради потенцијално зголемување на ризикот од појава на несакани дејства (вклучително и срцева слабост) и по разгледување на алтернативните опции за лекување вклучително и монотерапија (видете дел 4.2).

Рак на простата и тумори со висок степен:

Испитувањето REDUCE, 4-годишно, мултицентрично, рандомизирано, двојно слепо, плацебо-контролирано испитување го испитувало ефектот на 0,5 mg дутастерид на ден кај пациенти со висок ризик за рак на простата (вклучувајќи ги и мажите од 50 до 75 години со PSA нивоа од 2,5 до 10 ng/mL и негативна биопсија на простатата 6 месеци пред воведување во испитувањето) во споредба со плацебо. Резултатите од ова испитување покажале повисока инциденција за Gleason 8 – 10 рак на простата кај мажите лекувани со дутастерид (n = 29, 0,9%) во споредба со плацебо (n = 19, 0,6%). Односот помеѓу дутастерид и Gleason 8-10 рак на простата не е јасен. Така,



мажите кои земаат дутастерид треба редовно да се проценуваат за рак на простата (видете дел 5.1).

Простата-специфичниот антиген (англ. Prostate specific antigen - PSA)
Серумската концентрација на простата-специфичниот антиген (PSA) е важна компонента во откривањето на рак на простатата. По 6 месеци од лекувањето, дутастерид предизвикува намалување на просечната серумска концентрација на PSA за околу 50%.

Кај пациентите кои примаат дутастерид, по 6 месеци од лекувањето со дутастерид треба да се утврдат нови почетни вредности за PSA. Потоа, се препорачува редовно понатамошно следење на вредностите на PSA. Секое потврдено зголемување од најниската вредност на PSA во текот на лекувањето со дутастерид може да биде сигнал за рак на простата или на нецелосно придржување кон терапијата со дутастерид и треба внимателно да се процени дури и кога вредностите се сè уште во рамки на нормалниот опсег на вредности за мажи кои не земаат инхибитор на 5-алфа-редуктаза (видете во дел 5.1). При интерпретација на PSA вредностите кај пациент кој зема дутастерид, неопходно е, за споредба да се побараат и претходните PSA вредности. Лекувањето со дутастерид не интерферира со испитувањата на PSA, што е корисно средство за дијагностицирање на рак на простата, откако се утврдени нови почетни вредности.

Вкупната серумска вредност на PSA се враќа на своето почетно ниво во рок од 6 месеци по прекилот на лекувањето. Односот на слободниот PSA и вкупниот PSA останува константен дури и во текот на лекувањето со дутастерид. Доколку лекарот одбере да го користи процентот на слободен PSA како помош при откривањето на рак на простатата кај пациент кој се лекува со дутастерид, нема потреба од прилагодување на таа вредност.

Дигиталниот ректален преглед, како и другите процени за рак на простата, мора да се изврши кај пациентите пред да започне терапијата со дутастерид и периодично потоа.

Кардиоваскуларни несакани дејства:

Во две клинички испитувања со траење од 4 години, инциденцијата на срцева слабост (заеднички термин кој опфаќа пријавени срцеви проблеми, главно срцева слабост и конгестивна срцева слабост) била поголема кај лицата кои земале комбинирана терапија на дутастерид и алфа-блокатор, првенствено тамсулозин, отколку кај лицата кои не земале комбинирана терапија. Сепак, инциденцијата на срцева слабост кај овие испитувања е помала кај сите активно лекувани групи во споредба со плацебо групата, а останатите податоци достапни за дутастерид или алфа-блокаторите не поддржуваат заклучок за зголемени кардиоваскуларни ризици (види дел 5.1).

Неоплазија на гради (дојки):

Ретко, рак на дојка бил забележан кај мажи кои земале дутастерид во клиничките испитувања (видете дел 5.1) и за време на постмаркетиншкиот период. Сепак, епидемиолошките испитувања не покажале зголемување на ризикот од развој на рак на дојка кај мажи со употреба на инхибитори на 5-алфа-редуктаза (видете дел 5.1).



Лекарите треба да ги упатат пациентите брзо да реагираат во ако забележат промени на ткивото на градите, како што се грутки или исцедок од брадавиците.

Оштетени капсули:

Дутастерид се апсорбира преку кожата, па затоа жени, деца и адолесценти треба да избегнуваат контакт со оштетени капсули (видете дел 4.6). Во случај на контакт со оштетени капсули, подрачјето кое било во контакт со оштетената капсула мора веднаш да се измие со вода и со сапун.

Хепатално оштетување:

Дутастерид не е испитуван кај пациенти со хепатално оштетување. Затоа, дутастерид мора претпазливо да се употребува кај пациентите кои имаат благо до умерено нарушување на хепаталната функција (видете дел 4.2; 4,3 и 5,2).

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

За информации во врска со намалување на концентрациите на PSA во серумот во текот на лекувањето со дутастерид и насоките за откривање на рак на простата видете во дел 4.4.

Влијание на другите лекови врз фармакокинетиката на дутастерид

Употреба заедно со инхибитори на CYP3A4 и/или P-гликопротеин:

Дутастерид главно се елиминира преку метаболизирање. Изведените *in vitro* испитувања покажуваат дека тој метаболизам е катализиран со помош на CYP3A4 и CYP3A5. Не се спроведени формални испитувања за утврдување на постоење на интеракции со силните инхибитори на CYP3A4. Сепак, во фармакокинетските испитувања, серумските концентрации на дутастерид биле просечно од 1,6 до 1,8 пати повисоки кај мал број пациенти кои биле истовремено лекувани со верапамил, односно дилтиазем (умерени инхибитори на CYP3A4 и инхибитори на P-гликопротеинот), за разлика од другите пациенти.

Долготрајно комбинирање на дутастерид со лекови кои се силни инхибитори на ензимот CYP3A4 (на пример, ритонавир, индинавир, нефазодон, итраконазол, кетоназол применет перорално) може да ги зголеми серумските концентрации на дутастерид. Не е веројатна понатамошна инхибиција на 5-алфа-редуктазата при зголемена изложеност на дутастерид. Меѓутоа, во случај на појава на несакани дејства може да се земе предвид и намалување на фреквенцијата на дозирање на дутастерид. Треба да се истакне дека во случај на ензимска инхибиција, долгото полувреме на елиминација може дополнително да се продолжи, а може да биде потребно повеќе од 6 месеци истовремено лекување за да се воспостави нова состојба на динамична рамнотежа (англи. *steady state*).
Употребата на 12 g холестирамин, 1 час по примена на еднократна доза од 5 mg дутастерид, не влијаела врз фармакокинетиката на дутастерид.

Влијание на дутастерид врз фармакокинетиката на другите лекови

Дутастерид не делува врз фармакокинетиката на варфарин ниту на дигоксин. Тоа укажува дека дутастерид не го инхибира ниту индуцира CYP2C9 или транспортниот P-гликопротеин. Испитувањата in vitro на интеракциите, покажуваат дека дутастерид не ги инхибира ензимите CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4. Во двонеделно испитување на мал број на здрави мажи (N=24), дутастерид (во доза од 0,5 mg дневно) не влијаел врз фармакокинетиката на тамсулозин или теразосин. Исто така, во оваа испитување, не е забележана појава на фармакодинамски интеракции.

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Дустер е контраиндициран за употреба кај жените.

Бременост

Дутастерид, како и другите инхибитори на 5-алфа-редуктаза, го инхибира претворањето на тестостеронот во дихидротестостерон. Ако се дава на бремена жена која носи машки плод, може да го попречи развојот на надворешните полови органи на плодот (видете дел 4.4). Мали количини на дутастерид биле пронајдени во спермата на испитаниците кои примале дутастерид во доза од 0,5 mg дневно. Не е познато дали кај машкиот фетус би се појавиле несакани дејства доколку мајката биде изложена на сперма од пациент кој е лекуван со дутастерид (ризикот е најголем во текот на првите 16 недели од бременоста).

Како и при примена на сите инхибитори на 5-алфа-редуктаза, се препорачува пациентот да користи презерватив доколку неговата партнерка е бремена, или при евентуално постоење на можност од бременост во моментот, за да се спречи изложување на партнерката на семената течност.

За информации за претклиничките податоци видете во дел 5.3

Доење

Не е познато дали дутастерид преминува во мајчиното млеко.

Плодност

Дутастерид влијае врз карактеристиките на семената течност (намалување на волуменот на спермата, намалување на бројот и мотилитетот на сперматозоидите) кај здрави мажи (видете дел 5.1). Можноста од намалување на машката плодност не е исклучена.

4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Земајќи ги предвид фармакодинамските својства на дутастерид, лекувањето со овој лек не би требало да влијае врз способноста за управување возила или ракување со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

ДУТАСТЕРИД КАКО МОНОТЕРАПИЈА



Кај околу 19% од 2167 пациенти кои примале дутастерид во 2-годишно, фаза III, плацебо-контролирано испитување, се појавиле несакани дејства за време на првата година од лекувањето. Поголемиот дел од нив биле благи до умерени и биле поврзани со репродуктивниот систем. Профилот на несакани дејства не се променил во наредните 2 години од продолжението на отворената фаза од испитувањето.

Во следнава табела се прикажани несаканите дејства од контролирани клинички испитувања и пост-маркетиншкото искуство. Наброените несакани дејства од клиничките испитувања се дејства поврзани со лекот, според мислење на испитувачите (со инциденција повеќе или еднакво на 1%) и почесто пријавени кај пациентите лекувани со дутастерид, во споредба со плацебо групата, во првата година од лекувањето. Несаканите дејства од пост-маркетиншкото искуство се резултат на спонтано пријавување, поради што нивната вистинска инциденција не е позната:

Многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); многу ретки ($< 1/10000$); не е познато (не може да се процени според расположливите податоци).

Органски систем	Несакани дејства	Инциденција според податоците од клиничките испитувања	
		Инциденцијата во текот на 1. година од лекувањето (n=2167)	Инциденцијата во текот на 2. година од лекувањето (n=1744)
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките	Импотенција*	6,0%	1,7%
	Променето (намалено) либидо*	3,7%	0,6%
	Нарушување на ејакулација*	1,8%	0,5%
	Нарушувања на дојките**	1,3%	1,3%
Нарушувања на имунолошкиот систем	Алергиски реакции, вклучувајќи исип, пруритус, уртикарија, локализиран едем, ангиоедем	Инциденција според податоците по ставање на лекот во промет	
		Непознато	
Психијатриски нарушувања	Депресија	Непознато	
Нарушувања на кожата и поткожното	Алопеција (главно губење на влакната на телото), хипертрихоза	Помалку чести	



ТКИВО		
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките	Болка и оток на тестисите	Непознато

* Овие полови нарушувања се поврзани со лекувањето со дутастерид (применет како монотерапија и во комбинација со тамсулозин). Овие несакани дејства може да потраат и по прекин на лекувањето, а улогата на дутастерид во траењето на тие симптоми не е позната.

^ Вклучува намалување на семената течност

** Вклучува осетливост на градите и зголемување на градите.

ДУТАСТЕРИД ВО КОМБИНАЦИЈА СО АЛФА-БЛОКАТОР ТАМСУЛОЗИН

Споредбените податоци од 4 годишното „CombAT“ испитување, за дутастерид 0,5 mg (n=1623) и тамсулозин 0,4 mg (n=1611) давани еднаш дневно како монотерапија и во комбинирана терапија (n=1610), покажале дека инциденцијата од несакани дејства кои се поврзани со лекот, според испитувачите, за време на првата, втората, третата и четвртата година од терапијата биле 22%, 6%, 4% и 2%, соодветно, за дутастерид/тамсулозин комбинирана терапија; 15%, 6%, 3% и 2% за дутастерид применет како монотерапија и 13%, 5%, 2% и 2% за тамсулозин применет како монотерапија. Повисоката инциденција на несакани дејства кај групата со комбинирана терапија, во тек на првата година од терапијата, била поради повисоката инциденција на нарушувања на репродуктивниот систем, особено проблеми при ејакулација, забележани кај оваа група.

Следниве несакани дејства поврзани со лекот, според испитувачите, биле пријавени со инциденција повисока или еднаква на 1%, во тек на првата година од лекувањето од CombAT испитувањето. Инциденцијата од овие несакани дејства во тек на четирите години од лекувањето е прикажана во следнава табела:

Органски систем	Несакано дејство	Инциденција во текот на лекувањето			
		1. година	2. година	3. година	4. година
Нарушувања на нервниот систем	Комбинација ^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	Дутастерид	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Тамсулозин	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
	Вртоглавица				
Срцеви нарушувања	Комбинација ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,2%
	Дутастерид	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Тамсулозин	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
	Срцева слабост (збирна)				



	дијагноза)				
	Комбинација ^a	Дутастерид	Тамсулозин		
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите	Комбинација ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Дутастерид	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Тамсулозин	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
	Импотенција^c				
	Комбинација ^a	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Дутастерид	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Тамсулозин	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	Променето (намалено) либидо^c				
	Комбинација ^a	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Дутастерид	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Тамсулозин	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
	Нарушувања на ејакулација^{c ^}				
	Комбинација ^a	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
	Дутастерид	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Тамсулозин	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	Нарушување на гради^d				
	Комбинација ^a	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%
	Дутастерид	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%
	Тамсулозин	0,8%	0,4%	0,2%	0%

^a Комбинација = дутастерид 0,5 mg во комбинација со тамсулозин 0,4 mg еднаш дневно.

^b Срцева слабост - комбиниран термин (збирна дијагноза) кој опфаќа: конгестивна срцева слабост, срцева слабост, левовентрикуларна слабост, акутна срцева слабост, кардиоген шок, акутна левовентрикуларна слабост, десновентрикуларна слабост, акутна десновентрикуларна слабост, вентрикуларна слабост, кардиопулмонална слабост, конгестивна кардиомиопатија.

^c Овие се полови нарушувања поврзани со лекувањето со дутастерид (применет и како монотерапија и во комбинација со тамсулозин). Овие несакани дејства може да



потраат и по прекинување на лекувањето, а улогата на дутастерид во траењето на тие несакани дејства не е позната.

^d Вклучува зголемена осетливост на градите и зголемување на градите.

[^] Вклучува намалување на семената течност.

ОСТАНАТИ ПОДАТОЦИ

REDUCE испитувањето покажало зголемена инциденција на рак на простата по скалата на Gleason 8-10 кај мажите лекувани со дутастерид во споредба со плацебо (видете дел 4.4 и 5.1). Меѓутоа, во ова испитување не е утврдено дали на споменатите резултати им влијаело дејството на дутастерид за намалување на волуменот на простатата или факторите поврзани со испитувањето. Во клиничките испитувања и при пост-маркетиншкото користење пријавена е и појава на рак на дојка кај мажите (видете дел 4.4).

Пријавување на несакани дејства

По добивање на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање за несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб-страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Во текот на испитувањата изведени на доброволци, примената на дутастерид во доза до 40 mg еднаш дневно (80-пати повисока доза од предвидената терапевтска доза) во тек на 7 дена не довела до појава на позначајни безбедносни проблеми. Во текот на клиничките испитувања, дневните дози од 5 mg биле применувани кај испитаниците во текот на 6 месеци без други несакани дејства, освен оние што се забележани при терапевтски дози од 0,5 mg. Не постои специфичен антидот за дутастерид. Затоа, во случај на сомневање за предозированост, треба да се примени симптоматска и супортивна терапија.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: лекови со дејство на уринарниот систем; инхибитори на тестостерон-5-алфа-редуктаза
АТС код: G04CB02

Дутастеридот ги намалува циркулирачките вредности на дихидротестостерон (DHT), инхибирајќи ги двата типа на изоензими тип 1 и тип 2 на 5-алфа-редуктаза, одговорни за претворањето на тестостеронот во дихидротестостерон.

ДУТАСТЕРИД КАКО МОНОТЕРАПИЈА



Влијанија врз DHT/тестостерон:

Влијанието на дневните дози на дутастерид врз редукцијата на DHT е дозно-зависно и може да се забележи во текот на 1 до 2 недели (85% и 90% редукција, соодветно). Кај пациенти со BPH, лекувани со дутастерид во доза од 0,5 mg/дневно, постигната е средна редукција на серумските концентрации на DHT од 94% за првата година и 93% за втората година, а притоа е постигнато средно зголемување на серумските концентрации на тестостерон од 19 % во првата и втората година.

Влијанија врз волуменот на простатата:

Значително намалување на волуменот на простатата е утврдено уште после првиот месец од лекувањето и продолжува во наредните 24 месеци ($p < 0,001$). Дутастерид предизвикал просечно намалување на вкупниот волумен на простатата од 23,6 % (од 54,9 mL на почетокот на 42,1 mL) по 12 месеци лекување, споредено со просечно намалување од 0,5 % (од 54,0 mL на 53,7 mL) кај плацебо групата. По првиот месец се забележани и значителни намалувања ($p < 0,001$) на волуменот од транзиционата зона на простатата, што продолжиле во текот на 24 месеци, со просечно намалување на волуменот во транзиционата зона од 17,8% во групата лекувана со дутастерид (од 26,8 mL на почетокот на 21,4 mL), споредено со просечно зголемување од 7,9% во плацебо групата (од 26,8 mL на 27,5 mL) по 12 месеци. Намалувањето на волуменот на простатата забележано за време на првите две години од двојно-слепата фаза на испитувањето, било одржано и за време наредните 2 години од лекувањето при отворената фаза од продолжетокот на испитувањето. Намалувањето на волуменот на простатата доведува до подобрување на симптомите и намалување на ризикот од акутна уринарна ретенција (AUR), како и од потребата за хирушки зафат поради BPH.

КЛИНИЧКИ ИСПИТУВАЊА

Лекувањето со дутастерид 0,5 mg/дневно или со плацебо било испитувано кај 4325 мажи со умерени до тешки симптоми на BPH кои имале простата ≥ 30 mL и вредност на PSA помеѓу 1,5 и 10 ng/ml во 3, две-годишни, мултицентрични, мултинационални, плацебо-контролирани, двојно слепи испитувања. Испитувањата потоа продолжиле со отворена-фаза во траење до 4 години, со тоа што, сите пациенти останати во испитувањето, примале дутастерид во иста доза од 0,5 mg. Од иницијално вклучените пациенти во испитувањето, 37% од пациентите по пат на рандомизација лекувани со плацебо и 40% од пациентите по пат на рандомизација лекувани со дутастерид останале во испитувањето 4 години. Најголемиот број (71%) од 2340 испитаници од продолжетокот на испитувањето со отворена фаза, го завршиле и дополнителното, две-годишно лекување со отворена фаза.

Најзначајните клинички параметри за утврдување на ефикасноста на терапијата се утврдени со прашалникот AUA-SI (англ. American Urological Association Symptom Index), потоа максималниот уринарен проток (Q_{max}) и инциденцијата на акутна уринарна ретенција и потребата од хирушки зафат поради BPH.

AUA-SI е прашалник од седум прашања за симптомите поврзани со BPH, чиј максимален број бодови е 35. Во почетокот на испитувањата, пациентите имале 17



просечен број на бодови. После 6 месеци, 1 и 2 години лекување, плацебо групата имала просечно подобрување од 2,5; 2,5 и 2,3 бодови соодветно, додека групата лекувана со дутастерид покажала подобрување од 3,2; 3,8 и 4,5 бодови соодветно. Разликите помеѓу групите биле статистички значајни. Подобрувањето во AUA-SI забележано во тек на првите 2 години од изведувањето на испитувањето при двојно-слепата фаза, се одржало за време на дополнителните 2 години од продолжетокот на отворената фаза од испитувањето.

Q_{max} (максимален уринарен проток)

Просечната почетна вредност на Q_{max} во текот на испитувањата била околу 10 mL/sec (нормален Q_{max} ≥ 15 mL/sec). После 1 и 2 години лекување, уринарниот проток кај плацебо групата се зголемил за 0,8 mL/sec и 0,9 mL/sec, соодветно, и 1,7 mL/sec и 2,0 mL/sec, соодветно, кај групата лекувана со дутастерид. Разликата помеѓу двете групи била статистички значајна од 1-иот до 24-иот месец. Зголемувањето на максималниот уринарен проток, забележано за време на првите 2 години од двојно-слепата фаза, продолжиле за време на дополнителните 2 години од продолжетокот на отворената фаза од испитувањето.

Акутна уринарна ретенција и хирушка интервенција

По 2 години лекување, инциденцијата на AUR била 4,2% кај групата лекувана со плацебо и 1,8% во групата лекувана со дутастерид (намалување на ризикот од 57%). Оваа разлика е статистички значајна и упатува на заклучок дека 42 пациенти (95% CI 30 - 73) треба да бидат лекувани во период од 2 години за да се избегне еден случај на AUR.

Инциденцијата на хируршки зафат поради ВРН после 2 години лекување била 4,1% во плацебо групата и 2,2% во групата лекувана со дутастерид (намалување на ризикот од 48%). Оваа разлика е статистички значајна и значи дека 51 пациент (95% CI 33 - 109) треба да се лекуваат 2 години за да се избегне една хирушка интервенција.

Раст на влакна

Дејството на дутастеридот врз растот на влакната формално не е испитувано во фаза III од програмата. Меѓутоа, инхибиторите на 5-алфа-редуктаза можат да го намалат губењето на коса и можат да доведат до повторно растење на косата кај пациенти со губиток на коса од машки тип (машка андрогена алопеција).

Тироидна функција

Тироидната функција е проценувана во едно истражување во траење од една година кај здрави мажи. Вредностите на слободниот тироксин биле стабилни при лекување со дутастерид, но вредностите на TSH биле благо зголемени (за 0,4 mIU/mL) споредени со вредностите при лекувањето со плацебо на крајот од едногодишното лекување. Меѓутоа, бидејќи вредностите на TSH биле променливи, средните отстапувања на TSH (1,4 - 1,9 mIU/mL) останале во границите на нормала (0,5 - 5/6 mIU/mL), вредностите на слободниот тироксин биле стабилни и во границите на нормала и слични кај лекувањето со плацебо и дутастерид; промените на TSH не се



сметале за клинички значајни. Во сите клинички испитувања не е забележано несакано дејство на дутастерид врз тироидната функција.

Неоплазија на градите

Во текот на клиничките испитувања во траење од 2 години во кои 3374 пациенти биле лекувани со дутастерид и за време на дополнителните 2 години од продолжетокот на отворената фаза од испитувањето, била забележана појава на 2 случаи на појава на рак на градата кај пациенти лекувани со дутастерид и 1 случај кај пациент кој примал плацебо. 4-годишните COMBAT и REDUCE испитувања покажале дека од 17489 пациенти кои примале дутастерид и 5027 пациенти кои примале дутастерид и тамсулозин комбинирана терапија, не биле забележани случаи на рак на дојка (града) во ниту една од лекуваните групи.

Две епидемиолошки испитувања на контролирани случаи, едното спроведено со податоци од здравствениот систем во САД ($n = 339$ случаи на рак на дојка и $n = 6780$ контроли), а другото во Велика Британија ($n = 398$ случаи на рак на дојка и $n = 3930$ контроли), не покажале зголемување на ризикот од развој на машки карцином на града (дојка) со употреба на инхибитори на 5-алфа-редуктаза (видете дел 4.4). Резултатите од првото испитување не идентификувале позитивна асоцијација за машки карцином на града (релативен ризик за употреба од 1 година или подолго пред дијагностицирање на карцином на дојка во споредба со употреба пократка од 1 година: 0,70; 95% CI 0,34, 1,45). Во второто испитување, проценетиот сооднос на шансите за карцином на дојка поврзан со употреба на инхибитори на 5-алфа-редуктаза во споредба со некористење бил 1,08; 95% CI 0,62, 1,87.

Моментално не е јасно дали постои причинско-последична поврзаност помеѓу појавата на рак на дојка кај мажи и долготрајното користење на дутастерид.

Ефекти врз машката плодност

Ефектите од примената на дутастерид 0,5 mg/ден врз карактеристиките на спермата биле евалуирани кај здрави доброволци на возраст од 18 до 52 години ($n=27$ дутастерид, $n=23$ плацебо) во тек на 52 недели лекување и 24 недели контролен период, по лекувањето. На 52 недели, процентот на намалување на бројот на сперматозоиди, волуменот на семената течност и подвижноста на сперматозоидите во однос на почетните вредности била 23%, 26% и 18%, соодветно, кај групата лекувана со дутастерид, во споредба со промените кај групата лекувана со плацебо. Концентрацијата и морфологијата на сперматозоидите не биле променети. По 24 недели од контролата, средниот процент на промена на вкупниот број на сперматозоидите кај групата лекувана со дутастерид останал 23% понизок од почетните вредности. Иако средните вредности на сите параметри во тек на целиот период останале во рамките на нормалните вредности и не ги достигнале претходно дефинираните критериуми за клинички значајна промена (30%), по 52 недели кај двајца испитаници од групата лекувана со дутастерид имало намалување на бројот на сперматозоидите поголемо од 90% од почетните вредности, со делумно подобрување при контролата на 24-та недела. Не може да се исклучи можноста од намалување на машката фертилност.

ДУТАСТЕРИД ВО КОМБИНАЦИЈА СО АЛФА-БЛОКАТОР ТАМСУЛОЗИН

Ефектите од примената на дутастерид во доза од 0,5 mg/ден (n=1623), тамсулозин во доза од 0,4 mg/ден (n=1611) или комбинација на дутастерид 0,5 mg плус тамсулозин 0,4 mg (n=1610) биле испитувани кај машки испитаници со умерени до тешки симптоми на ВРН кои имале простата ≥ 30 mL и вредност на PSA помеѓу 1,5 и 10 ng/mL, во мултицентрично, мултинационално, рандомизирано, двојно слепо, испитување, со паралелни групи (CombAT испитување). Околу 53% од испитаниците биле претходно лекувани со инхибитор на 5-алфа-редуктаза или алфа-блокатор. Примарниот исход за ефикасност во тек на првите 2 години од лекувањето била промената во интернационалната скала за симптоми од простата (англ. *International Prostate Symptom Score - IPSS*). IPSS е прашалник од осум елементи заснован врз AUA-SI, со дополнително прашање за квалитетот на живот. Секундарните исходи за ефикасноста во тек на првите 2 години од лекувањето биле максималниот проток на урина (Qmax) и волуменот на простатата. Комбинираната терапија постигнува значително подобрување на IPSS од третиот месец, споредено со монотерапија со дутастерид и подобрување од деветиот месец споредено со монотерапија со тамсулозин. Комбинираната терапија постигнува значително подобрување на Qmax од шестиот месец споредено со монотерапијата со дутастерид или монотерапијата со тамсулозин.

Примарната ефикасност по 4 години од лекувањето било времето до прва појава на AUR или хируршка интервенција заради ВРН. По 4 години од лекувањето, комбинираната терапија статистички значително го намалува ризикот од AUR или хируршка интервенција заради ВРН (65,8% редукција на ризик, $p < 0,001$ [95% CI 54,7% до 74,1%]) во споредба со монотерапија со тамсулозин. Инциденцијата на AUR или хируршка интервенција заради ВРН до 4-та година била 4,2% за комбинирана терапија и 11,9% за тамсулозин ($p < 0,001$). Споредено со монотерапија со дутастерид, комбинираната терапија го намалува ризикот од појава на AUR или хируршка интервенција заради ВРН за 19,6% ($p = 0,18$ [95% CI -10,9% до 41,7%]). Инциденцијата од AUR или хируршка интервенција заради ВРН до 4-та година била 4,2% за комбинираната терапија и 5,2% за монотерапија со дутастерид.

Секундарна ефикасност по 4 години од лекувањето вклучувало време до клиничка прогресија (дефинирано како комбинација од: IPSS намалување за ≥ 4 бода, AUR поврзана со ВРН, инконтиненција, инфекција на уринарен тракт и ренална инсуфициенција), промени во IPSS, максимален проток на урината (Qmax) и волуменот на простатата. Резултатите по 4 годишното лекување се претставени подолу:

Параметар	Време	Комбинирана терапија	Дутастерид	Тамсулозин
AUR или ВРН поврзани со	Инциденција во 48 месец	4,2	5,2	11,9a



хируршко лекување (%)				
Клиничка прогресија* (%)	48. месец	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (единици)	[Почетна вредност] 48. месец (промена во однос на почетната вредност)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Qmax (ml/s)	[Почетна вредност] 48. месец (промена во однос на почетната вредност)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Волумен на простата (ml)	[Почетна вредност] 48. месец (промена во однос на почетната вредност во %)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Волумен на транзициона зона на простатата (ml) #	[Почетна вредност] 48. месец (промена во однос на почетната вредност во %)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
Индекс на влијание на ВРН (BII) (единици)	[Почетна вредност] 48. месец (промена во однос на почетната вредност)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
IPSS прашање 8 (здравствен статус поврзан со ВРН) (единици)	[Почетна вредност] 48. месец (промена во однос на почетната вредност)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Почетните вредности се изразени како средни вредности и промените во однос на почетните вредности се прилагодени според средните промени.

*Клиничка прогресија е дефинирана како комбинација од IPSS влошување за ≥ 4 бода, ВРН поврзани несакани ефекти како АУР, инконтиненција, инфекција на уринарен тракт, и ренална инсуфициенција.

мерено на селектирани места (13% од рандомизираните пациенти)

- a. Комбинацијата достигнува значење ($p < 0,001$) vs. тамсулозин во 48. месец
b. Комбинацијата достигнува значење ($p < 0,001$) vs. дутастерид во 48. месец

КАРДИОВАСКУЛАРНИ НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

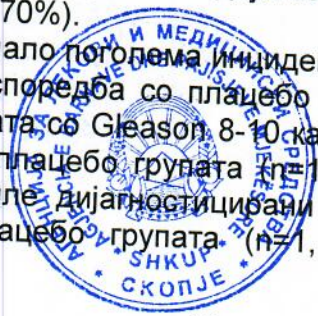
Во 4-годишно испитување на лекување на ВРН со дутастерид во комбинација со тамсулозин кај 4844 мажи (CombAT испитување), инциденцијата од срцева инсуфициенција (комбинирана терминологија- збирна дијагноза) во групата која била на комбинирана терапија (14/1610, 0,9%) била повисока отколку во групата која била на монотерапија со дутастерид (4/1623, 0,2%) или со тамсулозин (10/1611, 0,6%). Во друго 4-годишно испитување кај 8231 мажи на возраст од 50 - 75 години (со претходно негативна биопсија за рак на простата и почетни вредности на PSA помеѓу 2,5 ng/mL и 10,0 ng/mL за мажи на возраст од 50 до 60 години, или меѓу 3 ng/mL и 10,0 ng/mL за мажи постари од 60 години (REDUCE испитување), била забележана зголемена инциденција на срцева слабост (комбинирана терминологија) кај лицата кои земале дутастерид 0,5 mg, еднаш на ден (30/4105, 0,7%) во споредба со лицата кои земале плацебо (16/4126, 0,4%). Пост-хок анализа на оваа испитување покажала повисока инциденција на срцева слабост (комбинирана терминологија) кај лица кои истовремено земале дутастерид и алфа-блокатори (12/1152, 1,0%), во споредба со лица кои земале дутастерид без алфа-блокатори (18/2953, 0,6%), плацебо и алфа-блокатори (1/1399, <0,1%), или плацебо без алфа-блокатори (15/2727, 0,6%) (видете дел 4.4).

Во мета-анализа на 12-рандомизирани, плацебо-или компараторни контролирани клинички испитувања ($n = 18802$) која ги проценувала ризиците од развој на кардиоваскуларни несакани дејства од употребата на дутастерид (во споредба со контролите), немало конзистентно статистички значајно зголемување на ризикот од срцева инсуфициенција (RR 1,05, 95% CI 0,71, 1,57), акутен миокарден инфаркт (RR 1,00, 95% CI 0,77, 1,30) или мозочен удар (RR 1,20; 95% CI 0,88, 1,64).

РАК НА ПРОСТАТА И ТУМОРИ СО ВИСОК СТЕПЕН

Во 4-годишна споредба на плацебо и дутастерид кај 8231 мажи на возраст 50 до 75 години со претходна негативна биопсија за рак на простатата и почетни вредности на PSA помеѓу 2,5 ng/ml и 10,0 ng/ml за мажи на возраст од 50 до 60 годишна возраст или 3 ng/ml и 10,0 ng/ml за мажи постари од 60 години (REDUCE испитување), од биопсијата на простата со игла (обавезно според примарниот протокол) кај 6706 лица се обезбедиле расположливи податоци за анализа и определување на резултатите по Gleason. Имало 1517 лица со дијагностициран рак на простата во испитувањето. Во двете лекувани групи, повеќето од карциномите на простата, што може да се детектираат со биопсија, биле дијагностицирани како рак со низок степен на малигнитет (Gleason 5-6, 70%).

Во групата со дутастерид имало поголема инциденција на Gleason 8-10 карциноми на простата ($n=29$, 0,9%) во споредба со плацебо групата ($n=19$, 0,6%) ($p=0,15$). Во годините 1-2, бројот на лицата со Gleason 8-10 карциноми бил сличен кај групата со дутастерид ($n=17$, 0,5%) и плацебо групата ($n=18$, 0,5%). Во годините 3-4, повеќе Gleason 8-10 карциноми биле дијагностицирани во групата со дутастерид ($n=12$, 0,5%) во споредба со плацебо групата ($n=1$, <0,1%) ($p=0,0035$). Не постојат



расположливи податоци за ефектот на дутастерид после 4 години поврзан со ризикот на рак на простата кај мажи. Процентот на лица со дијагностицирани Gleason 8-10 карциноми бил конзистентен во испитуваните периоди (година 1-2 и година 3-4) во групата со дутастерид (0,5% во секој временски период), додека во плацебо групата, процентот на лица со дијагностициран Gleason 8-10 карцином бил понизок за годините 3-4, отколку за годините 1-2 ($<0,1\%$ наспроти $0,5\%$ соодветно) (видете дел 4.4). Не постоела разлика во инциденцијата на Gleason 7-10 карциномите ($p=0,81$). Дополнителното 2-годишно испитување за следење на испитувањето REDUCE не идентификувало нови случаи на Gleason 8-10 рак на простата. Во 4-годишно ВРН испитување (CombAT), каде во протоколот биопсијата не била задолжителна и сите дијагнози за рак на простата биле засновани на биопсија направена заради постоење на причина, стапката на Gleason 8-10 карциномите била ($n=8$, $0,5\%$) за дутастерид, ($n=11$, $0,7\%$) за тамсулозин и ($n=5$, $0,3\%$) за комбинирана терапија. Четири различни епидемиолошки испитувања засновани на популација (од кои две биле врз основа на вкупно 174895 жители, една на популација од 13892 и една на популација од 38058) покажале дека употребата на инхибитори на 5-алфа-редуктаза не е поврзана со појава на рак на висок степен на рак на простата, ниту пак со рак на простата, или вкупна смртност. Поврзаноста помеѓу дутастерид и рак на простата со висок степен на малигнитет не е јасна.

Ефекти врз сексуалната функција:

Ефектите на комбинацијата на фиксна доза на дутастерид-тамсулозин врз сексуалната функција биле оценети во двојно слепо, плацебо-контролирано испитување кај сексуално активни мажи со ВРН ($n = 243$ комбинација на дутастерид-тамсулозин, $n = 246$ плацебо). Статистички значајно ($p<0,001$) поголема редукција (влошување) во Машкиот прашалник за сексуално здравје (англ. *Men's Sexual Health Questionnaire, MSHQ*) била забележана на 12 месеци во групата со комбинација. Намалувањето главно било поврзано со влошување на ејакулацијата и целокупните домени на задоволството, а не со домените на ерекцијата. Овие ефекти не влијаеле врз перцепцијата на учесниците во испитувањето за комбинацијата, која била оценета со статистички значајно поголемо задоволство за време на траењето на испитувањето во споредба со плацебо ($p<0,05$). Во оваа испитување сексуалните несакани дејства се случиле во текот на 12-месечното лекување и околу половина од нив се решиле во рок од 6 месеци после лекувањето. Познато е дека комбинирањето на дутастерид-тамсулозин и монотерапија со дутастерид предизвикуваат несакани ефекти на сексуалната функција (видете дел 4.8).

Како што е забележано во други клинички испитувања, вклучително и COMBAT и REDUCE, инциденцијата на несакани дејства поврзани со сексуалната функција се намалува со текот на времето со продолжена терапија.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Апсорпција

Максимална концентрација на дутастерид во серумот по перорална администрација на единечна доза од 0,5 mg, се постигнува по 1 - 3 часа. Апсолутната биорасположивост е околу 60%. Внес на храна не влијае на биорасположивоста на дутастерид.

Дистрибуција

Дутастерид има голем волумен на дистрибуција (300 - 500 L) и висока способност за врзување со плазматските протеини (>99,5%). По дневно дозирање во тек на еден месец од лекувањето, серумските концентрации на дутастерид постигнуваат 65% од концентрација во состојба на динамична рамнотежа, а околу 90% по 3 месеци. Концентрацијата во состојба на динамична рамнотежа (C_{ss}) од околу 40 ng/mL се постигнува по 6-месечна администрација на доза од 0,5 mg дневно. Просечно 11,5% дутастерид од серумот поминува во спермата.

Биотрансформација

Дутастерид екстензивно се метаболизира *in vivo*. *In vitro*, дутастерид се метаболизира преку цитохром P450 3A4 и 3A5 до три монохидроксилни метаболити и еден дихидроксилен метаболит. По перорална администрација на дутастерид во доза од 0,5 mg/ден до состојба на динамична рамнотежа, од 1,0% до 15,4% (просечно 5,4%) од администрираната доза се излучува непроменета преку фецесот. Остатокот се излучува преку фецесот во форма на 4 главни метаболити кои опфаќаат 39%, 21%, 7% и 7% од лекот и 6 помали метаболити (секој помалку од 5%). Непроменет дутастерид се наоѓа во урината само во траги (помалку од 0,1% од дозата).

Елиминација

Елиминацијата на дутастерид е дозно-зависна и може да се опише со две паралелни патеки на елиминирање, една при која е можна сатурација при клинички значајни концентрации, а друга во која сатурацијата не е можна. При ниска концентрација во серумот (помалку од 3 ng/mL), дутастерид се излучува брзо од страна на двете патеки на елиминација: една зависна од концентрацијата и втора независна од концентрацијата. Една доза од 5 mg или помалку, има брз клиренс и кратко полувреме на елиминација од 3 до 9 дена. Во терапевтски концентрации, по повторувани дози од 0,5 mg/ден, доминира побавен линеарен пат на елиминација, а полуживотот на елиминација е околу 3-5 недели.

Постари лица

Фармакокинетиката на дутастерид била истражувана кај 36 здрави мажи на возраст од 24 до 87 години по примена на единечна доза од 5 mg на дутастерид. Немало значаен ефект на возраста врз изложеноста на дутастерид но, полуживотот бил пократок кај мажите на возраст под 50 години. Полувремето не било статистички различно во споредба со групата од 50-69 години, со група постари од 70 години.

Оштетување на бубрежната функција

Влијанието на оштетената бубрежна функција врз фармакокинетиката на дутастерид уште не е испитана. Помалку од 0,1% од концентрација во состојба на динамична



рамнотежа при доза од 0,5 mg на дутастерид била пронајдена во човечката урина и затоа не се предвидува клинички значајно зголемување на концентрацијата на дутастерид во плазмата на пациенти со оштетена бубрежна функција (видете дел 4.2).

Оштетување на хепаталната функција

Влијанието на оштетената функција на црниот дроб врз фармакокинетиката на дутастерид уште не е испитана (видете дел 4.3). Бидејќи дутастерид главно се елиминира преку метаболизам, се очекува дека нивото на дутастерид во плазмата да биде покачено кај овие пациенти, а полуживотот на дутастерид да биде продолжен (видете дел 4.2 и 4.4).

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Претклиничките податоци не укажуваат на посебен ризик за луѓето врз основа на досегашните испитувања на општа токсичност, генотоксичност и канцерогеност. Испитувањата за репродуктивна токсичност кај машки стаорци покажале намалена тежина на простатата и семените меурчиња, намалена секреција на дополнителните генитални жлезди и намалување на показателите за плодност (предизвикани од фармаколошкиот ефект на дутастерид). Клиничкото значење на овие наоди не е познато.

Како и со другите инхибитори на 5-алфа-редуктаза забележана е феминизација на машките фетуси кај стаорци и зајаци при примената на дутастерид за време на гестацискиот период. Дутастерид е пронајден во крвта на женки стаорки по парењето со мажјаци лекувани со дутастерид. При примената на дутастерид во текот на гестацискиот период кај приматите, не дошло до феминизација на машките фетуси изложени на крв што содржи дози на дутастерид поголеми од оние кои можат да се појават во човечката сперма.

Мала е веројатноста за штетно влијание на дутастерид од спермата врз машкиот фетус.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Содржина на капсула:
бутилхидрокситолуен (E321)
глицеролкаприлокапрат, тип I

Капсуларно тело:

желатин
глицерол
титан диоксид (E171)
жолт, железо оксид (E172)

Други состојки:



триглицериди, средна должина на ланец
лецитин (може да содржи масло од соја) (E322)
прочистена вода

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не е применливо.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

48 месеци

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да не се чува на температура над 30°C.

Да се чува во оригинално пакување за да се заштити од влага.

6.5 ПАКУВАЊЕ

Бел непроѕирен PVC/PVdC – алуминиумски блистер со 30 меки капсули.

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА, РАКУВАЊЕ И ДИСПОЗИЦИЈА

Дутастерид се апсорбира преку кожа поради што е потребно да се избегнува контакт со оштетени капсули. Ако дојде во контакт со кожата, кожата која била во контакт со капсулата треба да се измие веднаш со сапун и вода (видете дел 4.4)
Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да биде исфрлен во согласност со локалните регулативи.

7.0 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје
Ул.Никола Паралунов бб 1000 Скопје
Р.Македонија

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември 2020 година

