

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

LESTEDON®/ЛЕСТЕДОН 0,5 mg меки капсули.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една мека капсула содржи 0,5 mg дутастерид.

Експципиент(и) со познати ефект(и): соја лецитин (во трагови); пропилен гликол.

За целосна листа на експципиентите, погледнете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Капсула, мека.

Долгнавести меки желатински капсули (со димензија – приближно 16,5 mm x 6,5 mm), со светложолта боја, исполнети со просирна течност.

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 во однос на ефектите од терапијата и популацијата на пациенти вклучени во клинички истражувања, погледнете го делот 5.1.

4.2 Дозирање и начин на примена

Дозирање

Возрасни (вклучувајќи и постари лица)

Препорачаната доза ЛЕСТЕДОН 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 раната фаза, може да поминат и до 6 месеци пред да се постигне одговор на терапијата. Не е потребно приспособување на дозата за постари лица.



Бубрежно нарушување

Ефектот на бубрежното нарушување врз 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 на хепатално нарушување врз 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

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

Начин на примена

За орална употреба.

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

4.3 Контраиндикации

ЛЕСТЕДОН е контраиндициран кај:

- жени, деца и кај адолесценти (погледнете го делот 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).

Рак на простатата и тумори во напредна фаза

Во студијата *REDUCE*, 4-годишна, мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа, плацебо-контролирана, бил испитуван ефектот на дутастерид од 0,5 mg, даван еднаш дневно, на пациенти со висок ризик од рак на простата (вклучувајќи мажи на возраст од 50 до 75 години 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).



Специфичен антиген за простата (ПСА)

Серумската концентрација на специфичниот антиген за простата (ПСА) е важен податок при дијагностицирањето рак на простата. Дутастерид предизвикува намалување на средните серумски концентрации на ПСА за приближно 50 %, по 6 месеци од почетокот на терапијата.

На пациентите кои примаат ЛЕСТЕДОН треба да им се одредат нови базични вредности на ПСА во серумот по 6-месечна терапија. Се препорачува редовно понатамошно следење на ПСА. Секое потврдено зголемување од најниската вредност на ПСА во текот на лекувањето со ЛЕСТЕДОН може да укажува на присуство на рак на простатата или на нецелосно придржување кон терапијата со ЛЕСТЕДОН и треба внимателно да се направи проценка дури и ако тие вредности се сè уште во рамките на нормалните вредности за мажи кои не земаат инхибитор на 5-алфа-редуктазата (видете го делот 5.1). При проценка на вредноста на ПСА за пациент кој зема ЛЕСТЕДОН, за споредба треба да се побараат претходните податоци за вредноста на ПСА.

Лекувањето со ЛЕСТЕДОН не го попречува користењето на ПСА како алатка која помага во дијагностицирањето рак на простата по воспоставување на новите базични вредности на ПСА.

Вкупната серумска вредност на ПСА се враќа на своето базично ниво во рок од 6 месеци по прекинот на лекувањето со дутастерид. Односот на слободниот и на вкупниот ПСА останува константен дури и во текот на лекувањето со дутастерид. Доколку докторот одбере да го користи процентот на слободниот ПСА како метод за откривање на ракот на простатата кај пациент кој се лекува со дутастерид, нема потреба од приспособување според неговата вредност.

Дигиталниот ректален преглед, како и другите испитувања за рак на простата, мора да се изведе пред да се започне терапијата со ЛЕСТЕДОН и потоа периодично.

Кардиоваскуларни несакани ефекти

Во две 4-годишни клинички студии, појавата на срцева слабост (заеднички термин за пријавените настани, главно срцева слабост и конгестивна срцева слабост) била малку повисока кај пациентите кои користеле комбинација од дутастерид и алфа-блокатор, главно тамсулозин, отколку кај пациентите кои не ја користеле таа комбинација. Сепак, инциденцата на срцева слабост во овие студии била пониска во сите активно лекувани групи во споредба со плацебо-групата. Другите достапни податоци за дутастерид или за алфа-блокаторите исто така не укажуваат на зголемен кардиоваскуларен ризик при нивната употреба (видете го делот 5.1).

Неоплазија на града

За време на клиничките студии и за време на постмаркетиншкиот период бил забележан рак на града кај мажи кои користеле дутастерид. Сепак, епидемиолошките студии не покажале зголемен ризик од развој на рак на града кај мажи кои употребувале инхибитори на 5-алфа-редуктазата (погледнете го делот 5.1). Докторите треба да ги насочат своите пациенти соодветно да пријават каква било промена во ткивото на градите, како што се груги или исцедок од брадавиците.

Капсули коишто се оштетени/коишто течат

Дутастерид се апсорбира преку кожата. Затоа жени, деца и адолесценти мора да избегнуваат контакт со капсулите коишто протекуваат (видете го делот 4.6). Ако се дојде во контакт со капсули коишто протекуваат, засегнатата површина треба веднаш да се измие со сапун и со вода.



Хепатално оштетување

Дутастерид не е испитуван кај пациенти со заболувања на црниот дроб. Треба да се обрне посебно внимание при примена на дутастерид кај пациенти со благо до умерено хепатално заболување (видете ги деловите 4.2, 4.3 и 5.2).

4.5 Интеракција со други медицински производи и други форми на интеракција

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

Влијание на други лекови врз фармакокинетиката на дутастерид

Истовремено користење со инхибитори на CYP3A4 и/или на П-гликопротеин

Најголемиот дел од внесениот дутастерид се елиминира преку метаболизмот. *In vitro* истражувањата покажуваат дека овој метаболизам е катализиран од CYP3A4 и CYP3A5. Не се спроведени официјални студии за интеракција со силни инхибитори на CYP3A4. Сепак, за време на популационата студија за фармакокинетика кај пациентите кои биле истовремено на терапија со верапамил или со дилтијазем (умерени инхибитори на CYP3A4 и на П-гликопротеин) регистрирана е повисока концентрација на дутастерид – за 1,6 – 1,8 пати, споредено со другите пациенти.

Долготрајната употреба на дутастерид со силни инхибитори на CYP3A4 (како на пр. ритонавир, индинавир, нефазодон, итраконазол, кетоконазол – кои се наменети за перорална апликација) може да резултира со пораст на серумската концентрација на дутастерид. При продолжена изложеност на дутастерид мала е можноста за дополнителна инхибиција на 5-алфа-редуктазата. Во случај на појава на несакани ефекти треба да се размисли за зголемување на интервалите меѓу дозите 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 *in vitro* за интеракциите 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 тамсулозин или на теразосин. Исто така, во ова истражување не биле регистрирани фармакодинамски интеракции.



4.6 Плодност, бременост и доење

ЛЕСТЕДОН е контраиндициран кај жени.

Бременост

Како и другите инхибитори на 5-алфа-редуктазата, дутастерид ја инхибира конверзијата на тестостерон во дихидротестостерон и може да го инхибира развојот на екстерните гениталии на фетусот ако дојде во контакт со жена која носи машки фетус (видете го делот 4.4). Мали количества дутастерид биле откриени во семената течност кај пациенти кои користеле 0,5 mg дутастерид еднаш дневно. Не е познато дали може да има штетни ефекти врз машкиот фетус ако мајката е изложена на семената течност на пациент кој бил третиран со дутастерид (ризикот е најголем за време на првите 16 недели од бременоста).

Како и при примена на сите инхибитори на 5-алфа-редуктаза, се препорачува пациентот да користи презерватив ако неговата партнерка е бремена или ако постои можност да биде бремена.

За информации во врска со претклиничките податоци, видете го делот 5.3.

Доење

Не е познато дали дутастерид се излачува во мајчиното млеко.

Плодност

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

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Врз основа на фармакодинамските 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 КАКО МОНОТЕРАПИЈА

Околу 19 % од 2 167 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 продолжени студии.

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 инциденца поголема или еднаква на 1 %) пријавени со повисока инциденца кај пациенти кои биле лекувани 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 на појавување е непозната:



Многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); не многу чести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); 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 ⁺	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 често	
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 и намален волумен на семената течност

+ вклучува чувствителност и зголемување на градите



ДУТАСТЕРИД ВО КОМБИНАЦИЈА СО АЛФА-БЛОКАТОРОТ ТАМСУЛОСИН

Податоците од 4-годишното *CombAT* истражување, споредувајќи ги дутастерид 0,5 mg (n = 1623) и тамсулосин 0,4 mg (n = 1 611) еднаш дневно, одделно или во комбинација (n = 1 610), 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, утврдени 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 истражувањето *CombAT*, 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			
		1. година	2. година	3. година	4. година
	Комбинација ^a (n)	(n = 1 610)	(n = 1 428)	(n = 1 283)	(n = 1 200)
	Дутастерид	(n = 1 623)	(n = 1 464)	(n = 1 325)	(n = 1 200)
	Тамсулосин	(n = 1 611)	(n = 1 468)	(n = 1 281)	(n = 1 112)
Нарушување на нервниот систем	Вртоглавица				
	Комбинација ^a	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 ^b)	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Комбинација ^a	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Дутастерид	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
	Тамсулосин				
Истражувања за нарушувањата на репродуктивниот систем и на градите, психијатриски нарушувања	Импотенција ^c				
	Комбинација ^a	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 ^c				
	Комбинација ^a	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 ^c				
	Комбинација ^a	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 ^d				
	Комбинација ^a	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 %

^a Комбинација = дутастерид 0,5 mg еднаш дневно, плус тамсулосин 0,4 mg еднаш дневно.

^b 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, вентикларна слабост, кардиопулмонална слабост, конгестивна кардиомиопатија.

^c 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 во задржувањето на несаканите ефекти е непозната.

^d Вклучува чувствителност и зголемување на градите.

^e Вклучува и намален волумен на семената течност.

ДРУГИ ПОДАТОЦИ

Истражувањето *REDUCE* открило повисока инциденца на случаи на рак на простатата, Глисон 8 – 10, кај мажи кои користеле дутастерид во споредба со плацебо (видете ги деловите 4.4 и 5.1). Не е утврдено дали ефектот на дутастерид во намалување на волуменот на простатата или некои други фактори поврзани со истражувањето имале влијание врз резултатите добиени во оваа студија.

Следните податоци се пријавени во клиничките истражувања и при постмаркетиншката 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 пациентот. 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 терапија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: инхибитори на тестостерон-5-алфа-редуктоза.
Анатомско-терапевтско-хемиска класификација: G04C B02.

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



ДУТАСТЕРИД КАКО МОНОТЕРАПИЈА

Ефекти на ДХТ/Тестостерон

Влијанието на дневната доза дутастерид врз намалувањето на ДХТ е зависно од дозата. Следено во период од 1 до 2 недели утврдено е намалување за 85 % и за 90 %, соодветно. Кај пациенти со БХП третирани со дутастерид 0,5 mg дневно, средното намалување на ДХТ во серумот е 94 % во првата година и 93 % за две години, а средното зголемување на серумскиот тестостерон е 19 % и во првата и во втората година.

Влијание врз волуменот на простатата

Значително намалување на волуменот на простатата било забележано еден месец по започнувањето на терапијата. Намалувањето продолжило до 24. месец од почетокот на терапијата ($p < 0,001$). Дутастеридот довел до средно намалување на вкупниот волумен на простатата од 23,6 % (од 54,9 ml во почетокот до 42,1 ml) до 12. месец во споредба со средното намалување од 0,5 % (од 54,0 ml до 53,7 ml) во плацебо-групата. Значително намалување на волуменот ($p < 0,001$) на транзиционата зона на простатата исто така се појавило по еден месец, а продолжило до 24. месец, со средно намалување на волуменот на транзиционата зона за 17,8 % (од 26,8 ml во почетокот до 21,4 ml) кај групата која примала дутастерид, во споредба со средното зголемување од 7,9 % (од 26,8 ml до 27,5 ml) во плацебо-групата до 12. месец. Намалувањето на волуменот на простатата забележано за време на првите две години при двојното слепо лекување со дутастерид било одржувано во текот на дополнителни 2 години со отворени продолжени студии. Намалувањето на големината на простатата доведува до подобрување на симптомите и до намален ризик од појава на акутна ретенција на урината и од потребата од операции поврзани со БХП.

Клиничка ефикасност и безбедност

Дутастерид 0,5 mg дневно е испитуван во споредба со плацебо кај 4 325 машки пациенти со умерени до тешки симптоми на БХП кои имале простата ≥ 30 ml и ПСА вредност во опсег 1,5 – 10 ng/ml во три 2-годишни мултицентрични, мултинационални, плацебо-контролирани, двојно слепи истражувања, во кои примарно била испитувана ефикасноста. Испитувањата потоа продолжиле со отворени екстензии до временска точка од 4 години. Сите пациенти кои биле вклучени и во понатамошните испитувања ја примале истата доза од 0,5 mg дутастерид. 37 % од иницијално плацебо-рандомизираниите испитаници и 40 % од дутастерид-рандомизираниите испитаници останале во студиите 4 години. Поголемиот дел (71 %) од 2 340 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 уринарен проток (Q_{max}) и инциденцата на акутна уринарна ретенција и операции поврзани со БХП.

АУА-СИ е прашалник со 7 точки за симптоми поврзани со БХП со 35 максимални поени. На почетокот од испитувањето просечниот резултат изнесувал околу 17. По 6-месечна, едногодишна и двегодишна 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 вредност на Q_{max} во текот на истражувањата била во просек 10 ml/sec (нормален Q_{max} е ≥ 15 ml/sec). По едногодишното и двегодишното лекување, протокот кај плацебо-групата се подобрил за 0,8 и 0,9 ml/sec и за 1,7 и 2,0 ml/sec во групата со дутастерид. Разликите помеѓу групите биле статистички значителни од првиот до 24. месец. Зголемувањето на максималниот уринарен проток за време на првите две години со двојно слепо лекување било одржувано за време на дополнителните 2 години со отворени екстензии.

Акутна уринарна ретенција и хируршка интервенција

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

Инциденцата на операции поврзани со БХП по две години изнесувала 4,1 % во плацебо-групата и 2,2 % во групата со дутастерид (намалување на ризикот од 48 %). Разликата е статистички значителна и значи дека 51 пациент (95 % CI 33 – 109) треба да биде лекуван 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 клиничките испитувања, 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 била проценета во едногодишно истражување на здрави мажи. Слободните нивоа на тироксинот биле стабилни при терапијата со дутастерид, но TSH-нивоата биле малку зголемени (до 0,4 MCIU/ml) споредено со плацебо на крајот од едногодишната терапија. Сепак, иако нивоата на TSH биле променливи, средните нивоа на TSH (1,4 – 1,9 MCIU/ml) останале во рамките на нормалните граници (0,5 – 5/6 MCIU/ml), концентрацијата на слободниот тироксин била стабилна, во нормален опсег, и била слична за плацебо-групата и за групата којашто примала 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 спроведени кај 3 374 пациенти изложени на дутастерид и за време на регистрацијата во двегодишната отворена продолжена студија, се појавиле 2 случаи на рак на града кај мажи кои примале дутастерид и 1 случај кај пациент кој примил плацебо. Во 4-годишните клинички истражувања *COMBAT* и *REDUCE* кои опфатиле 17 489 пациенти кои со години биле изложени на дутастерид и 5 027 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 = 6 780 контроли) и другата во Велика Британија (n = 398 случаи на рак на града и n = 3 930 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 ≥ 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 0,5 mg дутастерид дневно на карактеристиките на семената течност било испитувано кај здрави доброволци на возраст од 18 до 52 години ($n = 27$ дутастерид, $n = 23$ плацебо) во текот на 52 недели и следење од 24 недели по прекинот на примането на терапијата. Во 52. недела средниот процент на намалување, од почетокот, на вкупниот број сперматозоиди, на волуменот на семената течност и на подвижноста на сперматозоидите изнесувале 23 %, 26 % и 18 %, соодветно, во групата со дутастерид, во споредба со промените на истите особини на семената течност од почетокот на студијата во плацебо-групата. Концентрацијата и морфологијата на сперматозоидите биле непроменети. По 24-неделно следење средната промена во проценти во вкупниот број сперматозоиди во групата која примала дутастерид останала за 23 % пониска од онаа утврдена во почетокот на студијата. Иако средните вредности за сите параметри во сите временски интервали останале во рамките на нормалата и не ги исполниле претходно дефинираните критериуми за клинички значителна промена (30 %), двајца пациенти од групата која примала дутастерид имале намалување во бројот на сперматозоидите поголемо од 90 % на крајот на 52. недела, споредено со почетната концентрација, што делумно се подобрило при 24-неделното следење по завршувањето на студијата. Не е исклучена можноста за 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 испитувани кај машки пациенти со умерени до тешки симптоми на БХП со волумен на простата ≥ 30 ml и ПСА-вредност во рамките на 1,5 – 10 ng/ml во мултицентрично, мултинационално, рандомизирано двојно слепо, паралелно групно истражување (истражувањето *CombAT*). Приближно 53 % од пациентите биле претходно изложени на инхибитори на 5-алфа-редуктаза или на терапија со алфа-блокатори. Примарната 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 квалитетот на животот. Како секундарни крајни точки на ефикасност на крајот од втората година биле вклучени максималниот степен на уринарен проток ($Q_{\max}$) и волуменот на простата.

Комбинацијата постигнала значајна разлика 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.

Примарната крајна точка на ефикасност на крајот од 4-та година од терапијата претставувало времето на првата појава на АУР или на операција поврзана со БХП. По 4 години од терапијата, комбинираната терапија значително го намалила ризикот од операции поврзани со АУР или со БХП (намалување на ризикот од 65,8 % $p < 0,001$ [95 % CI 54,7 % до 74,1 %]) споредено со монотерапија со тамсулосин. Инциденцата на АУР или на операција поврзана



со БХП до 4-та 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 АУР или од операции поврзани со БХП за 19,6 % ($p = 0,18$ [95 % CI - 10,9 % до 41,7 %]). Инциденцата АУР или операции поврзани со БХП до 4-та година изнесувала 4,2 % за комбинирана терапија и 5,2 % за терапијата со дутастерид.

Секундарните крајни точки за ефикасност по 4-та година од лекувањето го вклучуваат периодот до појава на клиничко влошување на состојбата (дефинирано како комбинација од: влошување според МРСП ≥ 4 поени, појава на АУР поврзана со БХП, инконтиненција, инфекција на уринарниот тракт (ИУТ) и ренална инсуфициенција), промената во меѓународното рангирање на симптомите на простатата (МРСП), максималниот степен на уринарен проток (Q_{max}) и волуменот на простатата. Во табелата се претставени резултатите од 4-годишното лекување:

Параметар	Временска рамка	Комбинација	Дутастерид	Тамсулосин
АУР или операции поврзани со БХП (%)	Инциденца на 48 месец	4,2	5,2	11,9a
Клиничко влошување на состојбата *	48 месец	12,6	17,8b	21,5a
МРСП (единици)	[Почетна состојба] 48 месец (промена од почетната состојба)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Q_{max} (ml/sec)	[Почетна состојба] 48 месец (промена од почетната состојба)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Волумен на простатата (ml)	[Почетна состојба] 48 месец (промена во % од почетната состојба)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Волумен на транзиционата зона на простатата (ml)#	[Почетна состојба] 48 месец (промена во % од почетната состојба)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
БХП Индекс на влијание (ВП) (единици)	[Почетна состојба] 48 месец (промена од почетната состојба)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
МРСП 8 прашање (состојба на здравјето поврзана со БХП) (единици)	[Почетна состојба] 48 месец (промена од почетната состојба)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Вредностите на почетната состојба се средни вредности и промените од таа состојба претставуваат приспособени средни промени.

* Клиничкото влошување на состојбата беше дефинирано како комбинација од: влошување според МРСП од ≥ 4 поени, појава на АУР поврзана со БХП, инконтиненција, ИУТ и ренална инсуфициенција.

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

a. Постигната подобра ефикасност на комбинацијата ($p < 0,001$) наспроти тамсулосин во 48 месец.

b. Постигната подобра ефикасност на комбинацијата ($p < 0,001$) наспроти дутастерид во 48 месец.



СРЦЕВИ НЕСАКАНИ ЕФЕКТИ

Во 4-та година од БХП истражувањето на дутастерид во комбинација со тамсулосин кај 4844 мажи (истражувањето *CombAT*) инциденцата на срцева слабост (заеднички термин) во комбинираната група (14/1 610, 0,9 %) беше повисок отколку кај која било од групите со монотерапија: дутастерид (4/1 623, 0,2 %) и тамсулосин (10/1 611, 0,6 %).

Во посебно 4-годишно истражување на 8 231 маж на возраст од 50 до 75 години со претходна негативна биопсија за рак на простатата и со базично ниво на ПСА меѓу 2,5 ng/ml и 10,0 ng/ml кај мажи на возраст од 50 до 60 години, или 3 ng/ml и 10,0 ng/ml кај мажи постари од 60 години (истражување *REDUCE*), утврдена е повисока фреквенција на појавување на срцева слабост (заеднички термин) кај пациентите кои користат 0,5 mg дутастерид еднаш дневно (30/4 105, 0,7 %) во споредба со пациентите кои користеле плацебо (16/4 126, 0,4 %). Понатамошната анализа на ова истражување покажала повисока инциденца на срцева слабост (заеднички термин) кај пациентите кои истовремено употребувале дутастерид и алфа-блокатор (12/1 152, 1,0 %), во споредба со пациентите кои го употребувале дутастерид без алфа-блокатор (18/2 953, 0,6 %), плацебо и алфа-блокатор (1/1 399, < 0,1 %), или плацебо без алфа-блокатор (15/2 727, 0,6 %) (видете го делот 4.4.).

Во мета-анализа 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 конзистентно 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 на дутастерид кај 8 231 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 кај мажи од 50 до 60-годишна возраст, или 3 ng/ml и 10,0 ng/ml кај мажи постари од 60 години (истражување *REDUCE*), 6 706 пациенти имале биопсија на простатата со игла (задолжително според примарниот протокол), податоци кои биле потребни за одредување на состојбата со бодување според Глисон. Кај 1 517 пациенти од студијата бил дијагностициран рак на простатата. Поголемиот дел од карциномите на простатата кои биле забележани преку биопсијата кај двете третиранни групи биле дијагностицирани со низок степен (Глисон 5 – 6, 70 %).

Постоела повисока фреквенција на појавување на карциномите, Глисон 8 – 10, во групата лекувана со дутастерид (n = 29, 0,9 %), споредено со плацебо-групата (n = 19, 0,6 %) (p = 0,15). Во првата и во втората година бројот на пациенти со карциноми – Глисон 8 – 10 бил сличен во групата лекувана со дутастерид (n = 17, 0,5 %) и во плацебо-групата (n = 18, 0,5 %). Во третата и во четвртата година повеќе карциноми (Глисон 8 – 10) биле дијагностицирани во групата лекувана 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-годишно лекување кај мажи со зголемен ризик од појава на рак на простатата. Процентот на пациенти кај коишто се дијагностицирани карциноми (Глисон 8 – 10) бил сличен во сите периоди во текот на студијата (во првата, во втората, во третата и во четвртата година) во групата третирана со дутастерид (0,5 % во секој временски период), додека во плацебо-групата процентот на пациенти кај коишто се дијагностицирани карциноми (Глисон 8 – 10) бил понизок во текот на третата и на четвртата година отколку во текот на првата и на

втората година ($< 0,1$ % наспроти $0,5$ %) (видете го делот 4.4). Не била забележана разлика во инциденцата на карциномите – Глисон 7 – 10 ($p = 0,81$).

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

Во четвртата година од БХП-истражувањето (*CombAT*) 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.

Влијание врз сексуалната функција

Влијанието на фиксната дозна комбинација дутастерид-тамсулосин врз сексуалната функција било испитувано во двојно слепа, плацебо-контролирана студија кај сексуално активни мажи со БХП ($n = 243$ дутастерид-тамсулосин комбинација, $n = 246$ плацебо). Статистички значајно ($p < 0,001$) поголемо намалување (влошување) на резултатот од прашалникот за машко сексуално здравје (англ. Men's Sexual Health Questionnaire - MSHQ) било забележано по 12 месеци во групата која ја примала комбинацијата. Намалувањето на резултатот главно било поврзано со влошување на домените за ејакулација и целокупното задоволство, отколку на домените за ерекција. Овие ефекти не влијаеле врз перцепцијата на учесниците во студијата за комбинацијата, која била оценета со статистички значајно поголемо задоволство во текот на траењето на студијата во споредба со плацебо ($p < 0,05$). Во оваа студија несаканите ефекти поврзани со сексуалната функција се случиле во текот на 12-месечното лекување и околу половина од нив се повлекле во рок од 6 месеци по третманот.

Познато е дека комбинацијата дутастерид-тамсулосин и дутастерид како монотерапија предизвикуваат несакани ефекти врз сексуалната функција (видете го делот 4.8).

Како што е забележано во другите клинички студии, вклучувајќи ги и *CombAT* и *REDUCE* инциденцата 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 биорасположливоста на дутастерид.

Дистрибуција

Дутастерид има голем волумен на дистрибуција ($300 - 500$ L) и во голем процент се врзува 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 серумска концентрација при состојба на динамичка рамнотежа и (C_{ss}) од околу 40 ng/ml.

Преминувањето на дутастерид од серумот во семената течност е во просек до 11,5 %.

Биотрансформација

In vivo дутастерид се метаболизира екстензивно. 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. Другиот дел се елиминира преку фецесот во форма на 4 главни метаболити (39 %, 21 %, 7 % и 7 % од лекот) и 6 споредни метаболити (секој од нив опфаќа < 5 % од внесената доза). Во урината кај луѓе пронајдени се само трагови од непроменет дутастерид (< 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 ниска серумска концентрација (< 3 ng/ml) дутастерид брзо се елиминира и тоа на два начина; едниот е зависен од концентрацијата на лекот, а другиот не зависи од концентрацијата. По апликација на поединечни дози дутастерид од ≤ 5 mg, лекот брзо се елиминира со кратко полувреме на елиминација од 3 до 9 дена.

При постигната терапевска концентрација на лекот, при повторено дозирање од 0,5 mg/ден доминира бавниот линеарен пат на елиминација со полувреме на елиминација од 3 до 5 недели.

Постари лица

Фармакокинетиката на дутастерид била испитувана кај 36 здрави машки пациенти на возраст помеѓу 24 и 87 години по употреба на една доза дутастерид од 5 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 на возраст од 50 до 69 години со групата пациенти постари од 70 години.

Ренална инсуфициенција

Не се изведени студии за процена на ефектот на реналната инсуфициенција врз фармакокинетката на дутастерид. Кај луѓе по апликација на 0,5 mg дутастерид при состојба на динамичка рамнотежа, во урината се детектирани помалку од 0,1 % од лекот. Ова укажува дека не треба да се очекува клинички значаен пораст на плазматскиот дутастерид кај пациентите со ренално оштетување (видете го делот 4.2).

Хепатална инсуфициенција

Ефектот на хепатална инсуфициенција врз фармакокинетката на дутастеридот не е испитуван (видете го делот 4.3). Бидејќи дутастерид се елиминира главно преку метаболизмот, се очекува да се зголемат нивоата на дутастерид во плазмата и да се продолжи полуживотот на дутастеридот кај пациентите со хепатална инсуфициенција (видете ги деловите 4.2 и 4.4).



5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Досегашните испитувања на токсичноста, генотоксичноста и на карциногеноста не покажале особен ризик кај луѓето.

Испитувањата 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 употреба на дутастерид за време на бременоста. Дутастерид е пронајден во крвта на женски стаорци при парењето со мажјаци третирани со дутастерид. Кога дутастерид бил даван на примати за време на бременост, не е забележана феминизација на машките фетуси при концентрации во крвта повисоки од она што би можело да се достигне преку сперма на човек. Малку е веројатно дека ќе има негативни ефекти врз машкиот фетус во телото на бремена жена по контакт со семена течност којашто содржи дутастерид.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенти

Полнење на капсулата:

- бутилхидрокситолуен (E321);
- пропилен гликол монокаприлат.

Обвивка на капсула:

- желатин;
- глицерол;
- титан диоксид (E171);
- триглицериди (среден синџир);
- соја лецитин (во трагови).

6.2 Инкомпатибилности

Нема податоци.

6.3 Рок на траење

3 години.

6.4 Посебни мерки на чување

Да се чува на температура под 30 °C, во оригиналното пакување, заради заштита од светлина.

6.5 Опис и содржина на пакувањето

Капсулите се спакувани во (PVC/PE/PVDC)/Al блистер. Еден блистер содржи 15 капсули. Кутијата содржи 30 капсули (2 блистера) и упатство за корисникот.



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

ЛЕСТЕДОН 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
1 000 Скопје, Република Македонија
тел.: +389 2 31 04 000
www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ Ноември 2018 г.

