

## Збирен извештај за особините на лекот

### 1. Име на лекот

Аводарт 0.5 mg меки капсули

### 2. Квалитативен и квантитативен состав

Една мека капсула содржи 0,5 mg dutasteride.

#### Ексипиенс со познат ефект

Секоја капсула содржи лецитин (што може да содржи и соја масло).  
За целосна листа на ексипиенси, видете го делот 6.1.

### 3. Фармацевтска дозирана форма

Мека капсула

Меките капсули од желатин се непроѕирни, жолти, долгнавести и обележани со ознаката GX CE2.

### 4. Клинички податоци

#### 4.1 Терапевтски индикации

Третман на умерени до тешки симптоми на бенигна хиперплазија на простатата (BPH).

Намалување на ризикот од акутна уринарна ретенција (AUR) и од хируршки зафат кај пациенти кои имаат умерени до тешки симптоми на BPH.

Податоците за ефектите од лекувањето и испитуваните пациенти во текот на клиничките испитувања, се наведени во делот 5.1.

#### 4.2. Дозирање и начин на употреба

Avodart може да се администрира сам или во комбинација со алфа-блокаторот tamsulosin (0,4 mg) (видете ги деловите 4.4, 4.8 и 5.1).

#### *Возрасни (вклучително и постари лица)*

Препорачаната доза од лекот Avodart е една капсула (0,5 mg) земена перорално, еднаш на ден. Капсулите мора да се проголтаат цели, не смее да се цвакаат или да се отвораат, поради тоа што содржината во нив може да предизвика иритација на орофарингеалната слузокожа. Капсулите може да се земат со или без храна. Иако може да се забележи подобрување уште на почетокот, за да се постигне одговор на терапијата може да бидат потребни и до 6 месеци. Кај постарите лица не е неопходно да се направи прилагодување на дозирањето на лекот.

#### *Нарушена бубрежна функција*

Фармакокинетиката на dutasteride не била предмет на проучување при нарушена функција на бубрезите. Меѓутоа, не се предвидува прилагодување на дозирањето кај пациенти со нарушена функција на бубрезите (видете го делот 5.2)



## *Нарушена хепатална функција*

Фармакокинетиката на dutasteride не била предмет на проучување при нарушена хепатална функција, поради што кај пациенти со умерена до тешка нарушена хепатална функција мора да се земат во предвид посебни мерки на претпазливост. (видете го делот 4.4 и 5.2). Кај пациенти со тешко нарушена хепатална функција, употребата на dutasteride е контраиндицирана (видете го делот 4.3).

### **4.3. Контраиндикации**

Avodart е контраиндициран кај:

- жени, деца и адолесценти (видете го делот 4.6);
- пациенти пречувствителни на dutasteride, други инхибитори од 5-алфа-редуктаза, соја, кикирики или на некој од ексципиенсите, наброени во делот 6.1;
- пациенти со тешко нарушување на хепатална функција.

### **4.4 Предупредувања и посебни мерки на претпазливост**

Комбинирана терапија треба да биде пропишана после внимателна проценка на односот корист/ризик, поради потенцијално зголемување на ризикот од појава на несакани дејства (вклучително кардијално затајување) и по разгледување на алтернативните опции за третман, вклучително и монотерапија (видете го делот 4.2).

#### Рак на простата и тумори со висок степен

Во студијата REDUCE, која е 4 годишна, мултицентрична, рандомизирана, двојно-слепа, плацебо контролирана се испитувал ефектот на dutasteride 0.5 mg, даден еднаш на ден, кај пациенти со висок ризик од рак на простатата (вклучени биле мажи од 50 до 75 годишна возраст со вредности на PSA од 2.5 до 10 ng/ml и негативен наод на биопсија на простата 6 месеци пред вклучување во студијата) споредено со плацебо. Резултатите од студијата укажале на зголемена инциденца на рак на простата по Gleason 8-10 кај пациентите кои земале dutasteride (n=29, 0.9%) во споредба со плацебо (n=19, 0.6%). Поврзаноста помеѓу dutasteride и рак на простата по Gleason 8-10 не е јасна. Затоа, е потребно редовно следење на пациентите кои земаат Avodart за појава на рак на простата (види дел 5.1).

#### Простата-специфичен антиген (PSA)

Серумската концентрација на простата-специфичниот антиген (PSA) е важна компонента во откривањето на ракот на простатата. После 6 месеци од третманот, Avodart предизвикува намалување на средната серумска вредност на PSA за околу 50%.

На пациентите кои примаат Avodart треба да им се одредат нови базични вредности на PSA по 6 месеци од третманот со Avodart.

Се препорачува редовно понатамошно следење на вредностите на PSA. Секое потврдено зголемување од најниската вредност на PSA во текот на лекувањето со Avodart може да биде сигнал за рак на простата или нецелосно придржување кон терапијата со Avodart и треба внимателно да се процени дури и кога вредностите се уште во рамки на нормалните за мажи кои не земаат 5-алфа-редуктаза инхибитори (видете го делот 5.1). При интерпретација на PSA вредностите кај пациент кој зема Avodart, претходните PSA вредности треба да се земат за споредба.

Третманот со Avodart не го попречува користењето на PSA како алатка која помага во дијагностицирањето на ракот на простата откако се поставени новите базичните вредности.

Вкупната серумска вредност на PSA се враќа на своето базично ниво во рок од 6 месеци по прекилот на третманот. Односот на слободниот PSA и вкупниот PSA останува константен дури и во текот на лекувањето со Avodart. Доколку лекарот одбере да го користи процентот на слободниот PSA како метода за откривањето на ракот на простатата кај пациент кој се лекува со Avodart, нема потреба од прилагодување на таа вредност.

Пред да се започне лекувањето со Avodart, а периодично и после тоа, кај пациентите треба да се изврши дигитален ректален преглед, како и други испитувања за откривање на рак на простата.

#### Кардиоваскуларни несакани дејства

Во две 4 годишни клинички студии, инциденцата на кардијално затајување (комбиниран термин кој опфаќа пријавени несакани дејства, примарно кардијално затајување и конгестивна срцева слабост) била поголема кај лицата кои земале комбинирана терапија со Avodart и алфа-блокатор, примарно tamsulosin, отколку кај лица кои не земале комбинирана терапија. Сепак, инциденцата на кардијално затајување во овие студии, била пониска кај сите активно третирани групи во споредба со плацебо групите, и други расположливи податоци за dutasteride или алфа-блокатори не го поддржуваат заклучокот за зголемување на кардиоваскуларните ризици (видете го делот 5.1).

#### Неоплазија на града

Постојат ретки пријави на рак на града (дојка) кај мажи кои земаат dutasteride во клиничките испитувања и за време на пост маркетиншкиот период. Сепак, епидемиолошките студии покажуваат дека нема зголемување на ризикот од појава на рак на града кај мажи со користењето на 5-алфа-редуктазите (види дел 5.1). Лекарите треба да ги упатат пациентите брзо да реагираат во случај да забележат промени на градите како што се грутки или исцедок од брадавиците.

#### Истекување на капсулите (оштетени капсули)

Dutasteride се апсорбира преку кожата, па затоа жени, деца и адолесценти треба да избегнуваат контакт со капсули кои истекуваат (видете го делот 4.6). Во случај на допир со оштетени капсули, зоната на контактот мора веднаш да се измие со вода и со сапун.

#### Хепатално оштетување

Dutasteride не е испитуван кај пациенти со хепатално заболување. Затоа при администрирање на dutasteride кај пациентите со нарушена хепатална функција од лесен до умерено-тежок степен, треба да се превземат мерки на претпазливост (видете го делот 4.2; 4,3 и 5,2).

### **4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции**

Во врска со информациите кои се однесуваат на намалувањето на серумските вредности на PSA во текот на лекувањето со dutasteride и водичите кои се однесуваат на откривањето на рак на простатата, видете го делот 4.4.

#### Влијанието на други лекови врз фармакокинетиката на dutasteride

#### Употреба со CYP3A4 и/или P-гликопротеин-инхибитори:

Dutasteride главно се елиминира преку метаболизирање. Во изведените *in vitro* студии утврдено е дека метаболизмот е катализиран од CYP3A4 и CYP3A5. Не се спроведени испитувања за утврдување на постоење на интеракции со силни инхибитори на

CYP3A4. Сепак во едно фармакокинетско испитување биле утврдени серумски концентрации на dutasteride просечно 1,6 до 1,8 пати повисоки кај мал број пациенти лекувани при истовремена примена со верапамил или дилтиазем (умерени инхибитори на CYP3A4 и инхибитори на P-гликопротеинот), за разлика од другите пациенти.

Долготрајно земање на dutasteride со силни инхибитори на ензимот CYP3A4 (на пример ритонавир, индинавир, нефазодон, итраконазол, кетоназол, администрирани перорално) може да ги зголеми серумските концентрации на dutasteride. Малку е веројатна можноста за позначајна понатамошна инхибиција на 5-алфа-редуктазата после зголемено користење на dutasteride. Меѓутоа, во случај на појава на несакани дејства може да се земе во предвид намалување на фреквенцијата на дозирање на dutasteride. Треба да се истакне дека во случај на ензимска инхибиција, долгиот живот може дополнително да се продолжи, што може да се одрази како продолжување на потребниот период од 6 месеци континуирано лекување за да се воспостави нова состојба на динамична рамнотежа - steady state.

Употреба на 12 g колестирамин 1 час по еднократната доза од 5 mg dutasteride не ја менува фармакокинетиката на dutasteride.

#### Влијанијата на dutasteride врз фармакокинетиката на други лекови

Dutasteride не делува на фармакокинетиката на варфарин или на дигоксин. Тоа укажува дека dutasteride не го инхибира/индуцира CYP2C9 или транспортниот P-гликопротеин. Испитувањата на интеракцијата *in vitro* покажуваат дека dutasteride не ги инхибира ензимите CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4.

Во мала студија (N=24) со времетраење од две недели кај здрави мажи, не било забележано влијание на dutasteride (0.5 mg дневно) врз фармакокинетиката на tamsulosin или теразосин. Исто така во оваа студија, не е утврдена појава на фармакодинамски интеракции.

#### **4.6. Фертилитет, бременост и доење**

Avodart е контраиндициран за употреба кај жени.

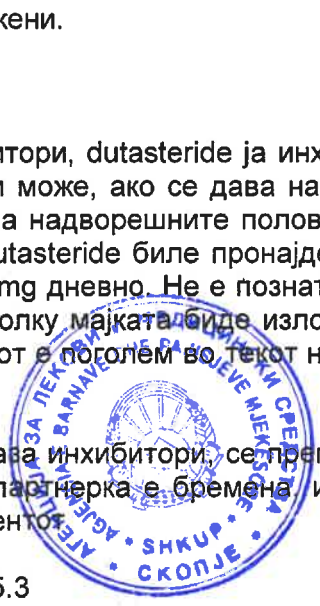
##### Бременост

Како и со другите 5-алфа редуктаза инхибитори, dutasteride ја инхибира конверзијата на тестостеронот во дихидротестостерон, и може, ако се дава на бремена жена која носи машки плод, да го попречи развојот на надворешните полови органи на плодот (видете го делот 4.4). Мали количини на dutasteride биле пронајдени во спермата на лицата кои примале Avodart 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 третиран со dutasteride (ризикот е поголем во текот на првите 16 недели од бременоста).

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

За претклинички податоци видете го делот 5.3

##### Доење



Не е познато дали dutasteride преминува во мајчиното млеко.

#### Фертилитет

Dutasteride влијае врз карактеристиките на семениот материјал (намалување на бројот на сперматозоиди, волуменот на семената течност и мотилитетот на сперматозоидите) кај здрави мажи (видете го делот 5.1). Можноста од намалување на машката фертилност не е исклучена.

#### **4.7. Влијание врз способноста за управување возила или ракување со машини**

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

#### **4.8. Несакани дејства**

##### **AVODART КАКО МОНОТЕРАПИЈА**

Кај околу 19 % од 2167 пациенти кои примиле dutasteride во 2 годишна фаза III плацебо-контролирана студија, се појавиле несакани дејства, за време на првата година од лекувањето. Поголемиот дел од нив биле во лесна или умерена форма и во врска со системот за репродукција. Профилот на несакани дејства не се променил во дополнителните 2 години при отворената фаза од продолжетокот на студијата.

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

Многу чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); помалку чести (помалку вообичаени) ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); ретки ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); многу ретки ( $< 1/10000$ ); непознати (не можат да бидат проценети од расположливите податоци).



Органски систем	Несакана реакција	Податоци од инциденца од клинички испитувања	
		Инциденца за време на првата година од третманот (n=2167)	Инциденца за време на втората година од третманот (n=1744)
Нарушувања на репродуктивен систем и дојки (гради)	Импотенција*	6.0%	1.7%
	Променето (намалено) либидо*	3.7%	0.6%
	Проблеми при ејакулација <sup>^</sup>	1.8%	0.5%
	Нарушувања на дојките (градите) <sup>+</sup>	1.3%	1.3%
Нарушувања на имуниот систем	Алергиски реакции вклучувајќи раш, пруритус, уртикарија локализиран едем и ангиоедем	Проценета инциденца од постмаркетиншки податоци	
		Непознато	
Психијатриски нарушувања	Депресија	Непознато	
Нарушувања на кожа и поткожно ткиво	Алопеција (примарно губење на влакната од телото), хипертрихоза	Невообичаено	
Нарушувања на репродуктивен систем и на дојки (гради)	Тестикуларна болка и оток	Непознато	

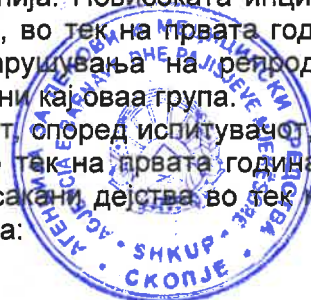
\* Овие сексуални несакани ефекти се поврзани со третманот со dutasteride (вклучувајќи монотерапија и комбинација со tamsulosin). Овие несакани ефекти може да перзистираат и по прекинување на третманот. Улогата на dutasteride во ова постоење не е позната.

<sup>^</sup> Вклучува намалување на волуменот на семена течност

<sup>+</sup> вклучува чувствителност на градите и нивно зголемување

#### AVODART ВО КОМБИНАЦИЈА СО АЛФА-БЛОКЕР И TAMSULOSIN

Споредбените податоци од 4 годишната CombAT Студија, за dutasteride 0.5 mg (n=1623) и tamsulosin 0.4 mg (n=1611) давани еднаш дневно како монотерапија и во комбинација (n=1610) покажаа дека инциденцата од несакани дејства поврзани со лекот, според испитувачите, за време на првата, втората, третата и четвртата година од терапијата биле 22% ,6%,4% и 2% соодветно, за dutasteride/tamsulosin комбинирана терапија, 15%, 6%, 3% и 2% за dutasteride применет како монотерапија и 13% ,5%, 2% и 2% за tamsulosin применет како монотерапија. Повисоката инциденца на несакани дејства кај групата со комбинирана терапија, во тек на првата година од терапијата, била поради повисоката инциденца на нарушувања на репродуктивниот систем, особено проблеми при ејакулација, забележани кај оваа група. Следниве несакани дејства поврзани со лекот, според испитувачот, биле пријавени со инциденца повисока или еднаква на 1%, во тек на првата година од третманот, во CombAT студијата; инциденцата од овие несакани дејства во тек на четирите години од третманот е прикажана во следнава табела:



Класификација по органски системи	Несакано дејство	Инциденца за време на период на третман			
		Година 1	Година 2	Година 3	Година 4
	Комбинирана терапија <sup>a</sup> (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	Dutasteride	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Tamsulosin	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Пореметувања во нервниот систем	Вртоглавица				
	Комбинирана терапија <sup>a</sup>	1.4%	0.1%	<0.1%	0.2%
	Dutasteride	0.7%	0.1%	<0.1%	<0.1%
	Tamsulosin	1.3%	0.4%	<0.1%	0%
Кардијални пореметувања	Кардијално затајување (комбиниран термин <sup>b</sup> )				
	Комбинирана терапија <sup>a</sup>	0.2%	0.4%	0.2%	0.2%
	Dutasteride	<0.1%	0.1%	<0.1%	0%
	Tamsulosin	0.1%	<0.1%	0.4%	0.2%
Нарушување на репродуктивен систем и дојки (гради),	Импотенција <sup>c</sup>				
	Комбинирана терапија <sup>a</sup>	6.3%	1.8%	0.9%	0.4%
	Dutasteride	5.1%	1.6%	0.6%	0.3%
	Tamsulosin	3.3%	1.0%	0.6%	1.1%
	Изменето (намалено) либидо <sup>c</sup>				
	Комбинирана терапија <sup>a</sup>	5.3%	0.8%	0.2%	0%
	Dutasteride	3.8%	1.0%	0.2%	0%
	Tamsulosin	2.5%	0.7%	0.2%	<0.1%
	Проблеми при ејакулацијата <sup>ca</sup>				
	Комбинирана терапија <sup>a</sup>	9.0%	1.0%	0.5%	<0.1%
Dutasteride	1.5%	0.5%	0.2%	0.3%	

	Tamsulosin	2.7%	0.5%	0.2%	0.3%
	Промени на дојките (градите) <sup>d</sup>				
	Комбинирана терапија <sup>a</sup>	2.1%	0.8%	0.9%	0.6%
	Dutasteride	1.7%	1.2%	0.5%	0.7%
	Tamsulosin	0.8%	0.4%	0.2%	0%

- <sup>a</sup> Комбинација = dutasteride 0.5 mg, еднаш на ден, плус tamsulosin 0.4 mg, еднаш на ден
- <sup>b</sup> Кардијално затајување - комбиниран термин кој опфаќа конгестивно затајување на срцето, кардијално затајување, лево вентрикуларно затајување, акутно затајување на срцето, кардиоген шок, акутно лево вентрикуларно затајување, десно вентрикуларно затајување, акутно десно вентрикуларно затајување, вентрикуларно затајување, кардиопулмонално затајување, конгестивна кардиомиопатија.
- <sup>c</sup> Овие сексуални несакани ефекти се поврзани со третманот со dutasteride (вклучувајќи монотерапија и комбинација со tamsulosin). Овие несакани ефекти може да перзистираат по прекинување на третманот со dutasteride. Улогата на dutasteride во ова постоење е непозната.
- <sup>d</sup> Вклучува чувствителност и зголемување на градите.
- <sup>e</sup> Вклучува намалување на волуменот на семена течност

## ОСТАНАТИ ПОДАТОЦИ

REDUCE студијата ја покажала зголемената инциденца на рак на простата по скалата на Gleason 8-10 кај мажите третирани со dutasteride во споредба со плацебо (видете го делот 4.4 и 5.1). Дали тоа е резултат на делувањето на dutasteride врз намалувањето на волуменот на простатата или заради фактори поврзани за студијата, влијанието врз резултатите на студијата не е потврдено.

Во клинички испитувања и пост-маркетиншко користење пријавено е и рак на дојка (града) кај мажите (видете го делот 4.4).

### Пријавување на несакани дејства

Од особена важност е пријавување на суспектни несакани дејства по регистрирањето на лекот. Тоа овозможува континуирано следење на балансот помеѓу користа и ризикот од медицинскиот производ. Здравствените работници треба да го пријават секое несакано дејство преку националниот систем за пријавување.

"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-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>."

## 4.9. Предозирање

Во текот на испитувањата со Avodart изведени на доброволци, примената на еднократни дневни дози на dutasteride до 40 mg/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 посебен антидот на Avodart. Поради тоа, во случај на сомневање за предозираност треба да се примени симптоматска и супортивна терапија.

## 5. Фармаколошки податоци

### 5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: инхибитори на тестостерон-5-алфа-редуктаза  
АТС код: G04CB02

Dutasteride ги намалува циркулирачките вредности на дихидротестостерон (DHT) инхибирајќи ги двата типа на изоензими тип 1 и тип 2, на 5-алфа-редуктаза изоензимите кои се одговорни за конверзијата на тестостеронот во DHT.

### AVODART КАКО МОНОТЕРАПИЈА

#### Влијанија врз DHT/Тестостерон:

Влијанието на дневните дози Avodart врз редукцијата на DHT е дозно-зависно и е следено во текот на 1 до 2 недели (85% и 90% редукција, соодветно).

Кај пациенти со ВРН лекувани со dutasteride во доза од 0,5 mg/дневно, постигната е средна редукција на серумските концентрации на DHT од 94% за 1 година и 93% за 2 години, а при тоа е постигнато средно зголемување на серумските концентрации на тестостерон од 19 % за 1 и 2 години.

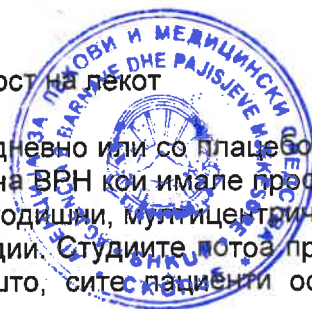
#### Влијанија врз волуменот на простатата:

Значително намалување на волуменот на простатата е утврдено уште после првиот месец од лекувањето и продолжува во наредните 24 месеци ( $p < 0,001$ ). Avodart доведува до просечно намалување на вкупниот волумен на простатата од 23,6 % за 12 месеци (од 54,9 ml на почетокот на 42,1 ml), споредено со просечно намалување од 0,5 % кај плацебо групата (од 54,0 ml на 53,7 ml).

Значителни намалувања ( $p < 0,001$ ) на волуменот од транзиционата зона на простатата се случиле од првиот месец и се до 24-иот месец со просечно намалување на волуменот во транзиционата зона од 17,8% во групата третирана со Avodart (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) во 12-иот месец. Намалувањето на волуменот на простатата забележано за време на првите две години од двојно-слепата фаза на студијата, било одржано и за време од дополнителни 2 години при отворената фаза од продолжетокот на студијата. Намалувањето на волуменот на простатата доведува до подобрување на симптомите и намалување на ризикот од акутна уринарна ретенција AUR, како и од потребата за хируршки зафат поради ВРН.

#### Клиничка ефикасност и безбедност на лекот

Третирањето со Avodart 0,5 mg/дневно или со плацебо било испитувано кај 4325 мажи со умерени до тешки симптоми на ВРН кои имале простата  $\geq 30$  ml и вредност на PSA помеѓу 1,5 и 10 ng/mL во 3, две-годишни, мултицентрични, мултинационални, плацебо-контролирани, двојно слепи студии. Студиите потоа продолжиле со отворена-фаза во траење до 4 години, со тоа што, сите пациенти останати во студијата, примале



dutasteride во иста доза од 0,5 mg. Од иницијално вклучените пациенти во студијата, 37% од пациентите по пат на рандомизација третирани со плацебо и 40% од пациентите по пат на рандомизација третирани со dutasteride останале во студијата 4 години. Најголемиот број (71%) од 2340 испитаници од продолженото испитување со отворена фаза, го завршиле и дополнителниот, две-годишен третман со отворена фаза.

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

AUA-SI е прашалник од седум елементи за симптомите поврзани со BPH чиј максимален број бодови е 35. Во почетокот на испитувањата, пациентите имале просечен број бодови 17. 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 третирана со Avodart - подобрување од 3.2, 3.8 и 4.5 бодови, соодветно. Разликите помеѓу групите биле статистички сигнификантни. Подобрувањето во AUA-SI забележано во тек на првите 2 години од изведбата на студијата, двојно-слепа фаза, се одржувало за време на дополнителните 2 години од продолжетокот на отворената фаза од студијата.

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

Просечната основна вредност на  $Q_{max}$  во текот на испитувањата била околу 10 ml/sec (нормален  $Q_{max} \geq 15$  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 третирана со Avodart. Разликата помеѓу двете групи била статистички значителна од 1-иот до 24-иот месец. Зголемувањето на максималниот уринарен проток, забележано за време на првите 2 години од двојно-слепата фаза, продолжило за време на дополнителните 2 години од продолжетокот на отворената фаза од студијата.

#### Акутна уринарна ретенција и хируршка интервенција

После 2 години лекување, инциденцата од AUR била 4,2% кај групата третирана со плацебо и 1,8% во групата третирана со Avodart (намалување на ризикот од 57%). Оваа разлика е статистички сигнификантна 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.

Инциденцата на хируршки зафат поради BPH после 2 години лекување била 4,1% во плацебо групата и 2,2% во групата третирана со Avodart (намалување на ризикот од 48%). Оваа разлика статистички е сигнификантна и значи дека 51 пациент (95% CI 33 - 109) треба да се лекуваат 2 години за да се избегне една хируршка интервенција.

#### Растење на косата

Дејството на dutasteride врз растењето на косата 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 оценувана во едно истражување во траење од една година кај здрави мажи. Вредностите на слободниот тироксин биле стабилни при третман со dutasteride, но вредностите на TSH биле благо зголемени (0,4 mIU/ml) споредени со вредностите при третманот со плацебо на крајот од едногодишниот третман. 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 третманот со плацебо и dutasteride; промените на TSH не биле сметани за клинички значајни. Во сите клинички испитувања не е забележано несакано дејство на dutasteride врз тироидната функција.

### Неоплазија на града

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

Во две контролирани, епидемиолошки студии, едната изведена во САД (n=339 слачеви со рак на града и n=6.780 контролни) и другата студија изведена во Обединето Кралство (n=398 слачеви со рак на града и n=3.930 контролни), базата на податоци не покажала зголемување на ризикот од појава на рак на града кај мажи со користењето на 5 алфа редуктаза инхибитори (види дел.4.4). Резултатите од првата студија не идентификувале позитивна поврзаност за појава на рак на гради кај мажи (релативен ризик за  $\geq 1$  година користење пред дијагностицирање на рак на града споредено со  $< 1$  година користење: 0.70;95% CI 0.34, 1.45). Во втората студија, проценетиот однос за појава на рак на града поврзан со користењето на 5-алфа редуктаза инхибитори споредено со тие кои не користеле бил 1.08; 95% CI 0.62, 1.87).

Причинска поврзаност помеѓу појавата на ракот на града кај мажи и доготрајното користење на dutasteride не е утврдена.

### Ефекти врз машката фертилност

Ефектите од примената на dutasteride 0,5 mg/ден врз карактеристиките на спермата биле евалуирани кај здрави доброволци на возраст од 18 до 52 години (n=27 dutasteride, n=23 плацебо) во тек на 52 недели третман и 24 недели контролен период, по третманот. На 52-та недела, процентот на намалување на бројот на сперматозоиди, волуменот на семената течност и подвижноста на сперматозоидите била 23%, 26% и 18%, соодветно, кај групата третирана со dutasteride, во споредба со промените кај групата третирана со плацебо. Концентрацијата и морфологијата на спермата не биле променети. По 24 недели од контролата, средниот процент на промена на вкупниот број на сперматозоидите кај групата третирана со dutasteride останал 23% понизок од почетните вредности. 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 сигнификантна промена (30%). Двајца испитаници од групата третирана со dutasteride имале намалување на бројот на сперматозоидите поголемо од 90% од почетните вредности, во 52-та недела, со делумно подобрување при контролата на 24-та недела. Не може да се исклучи можноста од намалување на машката фертилност.

## AVODART ВО КОМБИНАЦИЈА СО АЛФА-БЛОКАТОР TAMSULOSIN

Ефектите од примената на Avodart 0,5mg/ден (n=1623), tamsulosin 0,4mg/ден (n=1611) или комбинација на Avodart 0,5mg плус tamsulosin 0,4mg (n=1610) биле евалуирани кај машки испитаници со умерени до тешки симптоми на BPH кои имале простата  $\geq 30$  ml и вредност на PSA помеѓу 1,5 и 10 ng/mL, во мултицентрична, мултинационална, рандомизирана, двојно слепа студија, со паралелни групи (COMBAT студија). Околу 53% од испитаниците биле претходно третирани со инхибитор на 5-алфа редуктаза или алфа-блокатор. Примарна крајната точка за ефикасност во тек на првите 2 години од третманот била промена во International Prostate Symptom Score (IPSS), прашалник од осум елементи заснован врз AUA-SI, со дополнително прашање за квалитетот на живот. Секундарната крајна точка за ефикасност во втората година го вклучува максималниот проток на урина (Qmax) и волуменот на простатата. Комбинираната терапија постигнува значително подобрување на IPSS од третиот месец, споредено со Avodart и подобрување од деветтиот месец споредено со tamsulosin. Комбинираната терапија постигнува значително подобрување на Qmax од шестиот месец споредено и со монотерапијата со Avodart и со монотерапијата со tamsulosin.

Примарната ефикасност на 4 години од третманот било времето до прва појава на AUR или хируршка интервенција заради BPH. По 4 години од третманот, комбинираната терапија статистички значително го намалува ризикот од AUR или хируршка интервенција заради BPH (65.8% редукција на ризик  $p < 0.001$  [95% CI 54.7% до 74.1%]) во споредба со монотерапија со tamsulosin. Инциденцата на AUR или хируршка интервенција заради BPH на 4-та година била 4.2% за комбинирана терапија и 11.9% за tamsulosin ( $p < 0.001$ ). Споредено со монотерапија со Аводарт, комбинираната терапија го намалува ризикот од AUR или хируршка интервенција заради BPH за 19.6% ( $p = 0.18$  [95% CI -10.9% до 41.7%]). Инциденцата од AUR или хируршка интервенција заради BPH до 4-та година била 4.2% за комбинираната терапија и 5.2% за монотерапија со Avodart.

Секундарна ефикасност по 4 години од третманот вклучувало време до клиничка прогресија (дефинирано како комбинација од: IPSS намалување за  $\geq 4$  точки, BPH поврзани несакани ефекти од AUR, инконтиненција, инфекција на уринарен тракт, и ренална инсуфициенција), промени во IPSS (International Prostate Symptom Score), максимален проток на урината (Qmax) и волуменот на простатата. Резултатите по 4 годишниот третман се претставени подолу:



Параметар	Период	Комбинација	Avodart	Tamsulosin
AUR или хируршка интервенција заради BPH (%)	Инциденца на месец 48	4.2	5.2	11.9a
Клиничка прогресија* (%)	Месец 48	12.6	17.8b	21.5a
IPSS (единици)	[Почеток] Месец 48 (Промена од почетокот)	[16.6] -6.3	[16.4] -5.3b	[16.4] -3.8a
Qmax (mL/sec)	[Почеток] Месец 48 (Промена од почетокот)	[10.9] 2.4	[10.6] 2.0	[10.7] 0.7a
Волумен на простатата (ml)	[Почеток] (ml) Месец 48 (% Промена од почетокот)	[54.7] -27.3	[54.6] -28.0	[55.8] +4.6a
Волумен на транзиционата зона на простатата (ml)#	[Почеток] (ml) Месец 48 (% Промена од почетокот)	[27.7] -17.9	[30.3] -26.5	[30.5] 18.2a
BPH Impact Index (BII) (единици)	[Почеток] Месец 48 (Промена од почетокот)	[5.3] -2.2	[5.3] -1.8b	[5.3] -1.2a
IPSS Прашање 8 (здравствен статус поврзан со BPH)	[Почеток] Месец 48 (Промена од почетокот)	[3.6] -1.5	[3.6] -1.3b	[3.6] -1.1a

Базичните (почетните) вредности се средни вредности а промените од почетните вредности се прилагодени средни промени/вредности.

\* Клиничка прогресија била дефинирана како комбинација од: IPSS намалување за  $\geq 4$  точки, BPH поврзани несакани ефекти како AUR, инконтиненција, инфекција на уринарен тракт, и ренална инсуфициенција.

# мерено на селектирани места (13% од рандомизираните пациенти)

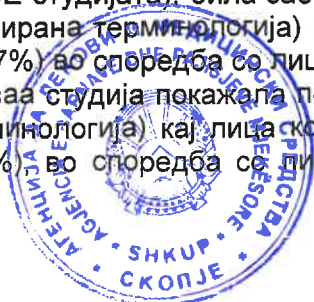
a. Комбинацијата достигнува сигнификантност ( $p < 0.001$ ) vs. tamsulosin од Месец 48

b. Комбинацијата достигнува сигнификантност ( $p < 0.001$ ) vs. Avodart од Месец 48

### КАРДИОВАСКУЛАРНИ НЕСАКАНИ ЕФЕКТИ

Во 4 годишна BPH студија на Avodart во комбинација со tamsulosin кај 4844 мажи (CombAT студија) инциденцата од кардијална инсуфициенција (комбинирана терминологија) во групата која била на комбинирана терапија (14/1610, 0.9%) била повисока отколку во групата која била на монотерапија со Avodart (4/1623, 0.2%) или со tamsulosin (10/1611, 0.6%).

Во одделна 4 годишна студија кај 8231 мажи на возраст од 50-75 години, со претходно негативна биопсија за рак на простата и базични вредности на PSA помеѓу 2.5 ng/ml и 10.0 ng/ml за мажи на возраст од 50 до 60 години, или 3ng/ml и 10.0 ng/ml за мажи постари од 60 години (REDUCE студијата), била забележана зголемена инциденца на затајување на срцето (комбинирана терминологија) кај лицата кои земале Avodart 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 студија покажала повисока инциденца на затајување на срцето (комбинирана терминологија) кај лица кои истовремено земале Avodart и алфа блокатор (12/1152, 1.0%) во споредба со лица кои земале Avodart 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 мета-анализа од 12 рандомизирани, плацебо или со компаратор- контролирани клинички студии (n=18.802) која го проценувал ризикот од појава на кардиоваскуларни несакани ефекти од користењето на Avodart (при споредување со контролни групи), не покажал сигнификантно статистичко зголемување на ризикот од срцево затајување (RR 1.05; 95% CI 0.71, 1.57), акутен миокарден инфаркт (RR 1.00; 95% CI 0.77, 1.30) или 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 Avodart кај 8231 мажи на возраст 50 до 75 години, со претходна негативна биопсија за рак на простатата и базични вредности на PSA помеѓу 2.5ng/ml и 10.0 ng/ml за мажи на возраст од 50 до 60 годишна возраст, или 3ng/ml и 10.0 ng/ml за мажи постари од 60 години (REDUCE студијата), 6.706 лица имале биопсија на простата со игла (задолжително според примарниот протокол) и расположливи податоци за определување на резултатите по Gleason. Во студијата имало 1517 лица со дијагностициран рак на проста. Главнината од детектираните со биопсија карциноми на простата во двете третирани групи биле со низок степен (Gleason 5-6, 70%).

Во Avodart групата имало поголема инциденца 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 (првите две години), бројот на лицата со карциноми по Gleason 8-10 бил сличен во Avodart групата (n=17, 0.5%) и плацебо групата (n=18, 0.5%). Во годините 3-4 (третата и четвртата година), повеќе карциноми по Gleason 8-10 биле дијагностицирани во Avodart групата (n=12, 0.5%) во споредба со плацебо групата (n=1, <0.1%) (p=0.0035). Не постојат расположливи податоци за ефектот на Avodart после 4 години поврзано со ризикот на рак на простата кај мажи. Процентот на лица со дијагностицирани карциноми по Gleason 8-10 бил конзистентен во студиските периоди (година 1-2 и година 3-4) во Avodart групата (0.5% во секој временски период), додека во плацебо групата, процентот на лица со дијагностициран карцином по Gleason 8-10 бил понизок во годините 3-4 отколку во годините 1-2 (<0.1% наспроти 0.5% соодветно) (видете го делот 4.4). Не постоела разлика во инциденцата на карциноми по Gleason 7-10 (p=0.81).

Дополнителната 2 годишна „follow up“ студија на REDUCE не идентификувала нови случаи на рак на простата по Gleason 8-10.

Во 4 годишна ВРН студија (CombAT) каде во протоколот не била мандаторна биопсијата и сите дијагнози за рак на простата биле базирани на биопсија направена заради постоење на причина, стапката на Gleason 8-10 карциномите бил (n=8, 0.5%) за Avodart, (n=11, 0.7%), за tamsulosin и комбинирана терапија (n=5, 0.3%).

Четири различни епидемиолошки, популациски студии (две од нив базирани на вкупна популација од 174.895, една на популација од 13.892 и една на популација од 38.058) покажале дека користењето на инхибитори на 5 алфа редуктаза не било поврзано со појавата на рак на простата од висок степен, ниту со појава на рак на простата, или севкупниот морталитет.

Поврзаноста помеѓу Avodart и туморите со висок степен по скалата на Gleason не е јасна.



## Ефекти врз сексуалната функција

Ефектите на фиксната дозирана комбинација на dutasteride-tamsulosin врз сексуалната функција биле проценувани во двојно-слепа, плацебо контролирана студија кај сексуално активни мажи со BPH (n=243 на комбинрана терапија на dutasteride-tamsulosin, n=246 на плацебо). Статистички значителна (p<0.001) зголемена редукција (влошување), според MSHQ (Men's Sexual Health Questionnaire) прашалникот била забележана на 12тиот месец кај групата на комбинирана терапија. Главно влошувањата се однесувале во делот на ејакулацијата и севкупното задоволство отколку на делот поврзан со ерекцијата. Овие ефекти не влијаеле врз перцепцијата на учесниците во студијата од комбинираната терапија, што било оценето како статистички зголемено задоволство за времетраењето на студијата, споредено со плацебо (p<0.05). Во оваа студија сексуалните несакани настани се појавиле за време од 12те месеци од третманот и приближно половина од нив се изгубиле во рок од 6 месеци по завршувањето на третманот.

Познато е дека dutasteride-tamsulosin комбинираната терапија и dutasteride монотерапијата предизвикуваат несакани дејства врз сексуалната функција (види дел 4.8).

Како што е забележано во други клинички студии, вклучително и CombAT и REDUCE, инциденцата на несакани дејства поврзани со сексуалната функција се намалува со текот на времето со комбинираната терапија.

## **5.2. Фармакокинетски својства**

### Апсорпција

После перорална употреба на еднократна доза од 0.5 mg dutasteride, максималната серумска концентрација се постигнува за време од 1 до 3 часа. Апсолутната биорасположливост е околу 60%. Биорасположливоста на dutasteride не се менува со земањето на храна.

### Дистрибуција

Dutasteride има голем волумен на дистрибуција (300 до 500 L), и во голем степен се врзува за плазматските протеини (>99.5%). После земање на дневна доза во тек на 1 месец, серумските концентрации на dutasteride достигнуваат 65% од концентрацијата при постигнување на "steady-state"-состојба на динамична рамнотежа и околу 90% во тек на примање на лекот од 3 месеци.

Серумските концентрации во состојба на динамична рамнотежа ( $C_{ss}$ ), од околу 40 ng/ml, се достигнуваат после 6 месеци лекување со примена на доза од 0.5 mg на ден. Преминувањето на dutasteride од серумот во спермата е во просек 11.5 %.

### Биотрансформација

Dutasteride опсежно се метаболизира *in vivo*. *In vitro*, dutasteride се метаболизира од цитохроми P450 3A4 и 3A5 во три монохидроксилирани метаболити и еден дихидроксилиран метаболит.

После пероралната употреба од 0,5 mg dutasteride на ден до постигнување на состојба на динамична рамнотежа, 1,0% до 15,4% (просечно 5,4%) од употребената доза се излучува во непроменета форма преку фецесот. Остатокот се излучува преку фецесот во форма на четири главни метаболити кои претставуваат секој одделно 39%, 21%, 7% и 7% од употребената доза и шест помали метаболити (помалку од 5% секој).

Dutasteride во урината е присутен во непроменет облик, само во трагови (помалку од 0,1% од употребената доза).

#### Елиминација

Елиминацијата на dutasteride е дозно-зависна и процесот се одвива на два паралелни начини на елиминација, еден што се заситува при клинички концентрации и еден што не се заситува. При ниски серумски концентрации (помалку од 3 ng/ml), dutasteride има брза елиминација преку двата паралелни начини, концентрациско-зависен и концентрациско-независен. Еднократните дози од 5 mg или помалку покажале брз клиренс и краток полуживот од 3 до 9 дена.

Со примена на терапевтски концентрации после повеќекратна употреба од 0,5 mg дневно, преовладува бавниот линеарен начин на елиминација и полуживотот е околу 3 до 5 недели.

#### Возрасни лица

Фармакокинетиката на dutasteride била испитувана кај 36 здрави лица од машки пол на возраст од 24 до 87 години после употреба на еднократна дневна доза од 5 mg dutasteride. Не било забележано никакво значајно влијание на возраста во однос на степенот на изложеност на dutasteride, но полуживотот бил пократок кај мажите помлади од 50 години. Полуживотот не бил статистички различен кај групата 50-69 години од онаа над 70 години.

#### Нарушена функција на бубрезите

Фармакокинетиката на dutasteride не била испитувана кај пациенти со нарушена функција на бубрезите. Меѓутоа, при состојба на динамична рамнотежа помалку од 0,1% од лекот при негова примена во доза од 0,5 mg на ден е пронајден во урината, што значи дека кај пациенти со нарушена функција на бубрезите не се очекува никакво значајно клиничко зголемување на плазматските концентрации на dutasteride (видете го делот 4.2).

#### Нарушена хепатална функција

Фармакокинетиката на dutasteride не била испитувана кај пациенти со нарушена хепатална функција (видете го делот 4.3). Бидејќи dutasteride главно се елиминира со метаболизирање, кај пациенти со нарушена хепатална функција може да се очекува зголемување на плазматските концентрации на dutasteride и продолжување на полуживотот на елиминација (видете го делот 4.2 и 4.4).

### 5.3. Претклинички податоци за безбедност

Изведените испитувања за општата токсичност, генотоксичност и канцерогеност не покажале никаков посебен ризик за човекот.

Репродуктивна токсичност кај машки стаорци покажале намалување на тежината на простатата и семениците, намалување на лачењето на помошните генитални жлезди и намалување на индикаторите за плодност (поврзани со фармаколошкото влијание на dutasteride). Клиничкото значење од овие резултати не е познато.

Како и кај другите инхибитори од 5-алфа редуктаза, феминизација на машкиот фетус кај стаорци и зајаци е забележан кога dutasteride бил администриран за време на бременост.



Dutasteride бил пронајден во крвта на женски стаорци после спарувањето со мажјаци третирани со dutasteride. Кога dutasteride бил администриран кај примати за време на бременост, не е забележана феминизација на машкиот фетус, при концентрации во крвта доволно повисоки од она што би можело да се достигне преку сперма на човек. Малку е веројатно дека еден машки фетус може да биде засегнат од минувањето на dutasteride преку спермата.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ**

### **6.1. Листа на ексципиенси**

#### Содржина на капсулата:

Моно- и диглицериди на каприлична/капронска киселина, бутилхидрокситолуен (E321)

#### Обвивка на капсулата:

Желатин, глицерол, титаниум диоксид (E171), жолт железен оксид (E172), триглицериди со среден ланец, лецитин (може да содржи соја масло).

### **6.2. Инкомпатибилност**

Нема.

### **6.3. Рок на употреба**

4 години.

### **6.4. Начин на чување**

Да не се чува на температура над 30°C.

### **6.5. Природа и содржина на пакувањето**

Блистер од заматен PVC/PVDC/алуминиумски филм во кој се содржат 10 меки желатинозни капсули спакувани во пакување од по 10, 30, 50, 60 и 90 капсули.

Сите пакувања може да не се достапни на пазарот (маркетингани).

### **6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи**

Dutasteride се апсорбира преку кожа и секаков контакт со оштетени капсули мора да се избегне. Во случај на допир со оштетени капсули, зоната на контакт мора веднаш да се измие со вода и со сапун (видете го делот 4.4).

Секој неискористен медицински продукт или отпаден материјал треба да биде отстранет во согласност со локалните прописи.

## **7. Носител на одобрувањето за ставање на лекот во промет**

Европа Лек Фарма ДООЕЛ, Ул. Јадранска Магистрала бр. 31, 1000 Скопје, Република Северна Македонија



8. Број на одобрение за ставање на лекот во промет

9. Датум на првото одобрение за ставање на лекот во промет и датум на последното обновено одобрение

Датум на првото одобрение за ставање на лекот во промет – 01.07.2005

10. Датум на последна ревизија на текстот

Јули 2021

