

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

DUTAPROST 0.5 mg, меки капсули

INN: дутастерид

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една мека капсула содржи 0.5 mg дутастерид.

За целата листа на помошни супстанции, види во дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Меки капсули. Бистар, маслен раствор инкапсулиран во непровидна, долгнавеста, мека, желатинска капсула со жолта боја на која од едната страна на капсулата по должината на телото со црвено мастило е испечатено „DSG 0.5”.

4. КЛИНИЧКИ СВОЈСТВА

4.1 Терапевтски индикации

- Третман на умерени до тешки симптоми на бенигна хиперплазија на простата (BHP).
- Намалување на ризикот од појава на акутна уринарна ретенција (AUR) и потреба од хируршка интервенција кај пациенти со умерени до тешки симптоми на BHP.

За податоци за ефектот на третманот и групите на пациенти кои биле испитани за време на клиничките студии видете дел 5.1.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дутастерид може да се употребува како монотерапија или во комбинација со алфа-блокаторот тамсулозин (0.4 mg)(видете дел 4.4, 4.8 и 5.1).

Возрасни пациенти (вклучително и постари пациенти)

Препорачана доза од дутастерид е една капсула (0.5 mg) на ден, перорално. Капсулата треба да се проголта цела; не треба да се цвака или отвара бидејќи содржината од капсулата може да доведе до иритација на орофарингеалната мукоза. Капсулата може да се аплицира независно од распоредот на оброците. На почетокот од третманот може да се забележи подобрување на состојбата на пациентот, но за да се постигне саканиот терапевтски одговор може да е потребно да поминат и до 6 месеци. Нема потреба од прилагодување на дозата кај постари пациенти.

Пациенти со ренално оштетување

Не се изведени фармакокинетски студии со употреба на дутастерид кај пациенти со ренално оштетување. Нема потреба од прилагодување на дозата кај пациенти со оштетена функција на бубрезите (видете дел 5.2).

Пациенти со хепатално оштетување



Не се изведени фармакокинетски студии со примена на дутастерид кај пациенти со хепатално оштетување. При употреба на лекот кај пациенти со слабо до умерено оштетување на функцијата на црниот дроб треба да се превземат мерки на претпазливост (видете дел 4.4 и 5.2). Дутастерид е контраиндициран за употреба кај пациенти со тешко хепатално оштетување (видете дел 4.3).

4.3 Контраиндикации

Дутастерид е контраиндициран за употреба кај:

- Жени, деца и адолесценти (видете дел 4.6);
- Пациенти со историја на преосетливост на дутастерид, други инхибитори на 5-алфа редуктаза или на некоја од помошните супстанции на лекот;
- Пациенти со тешко хепатално оштетување.

4.4 Предупредување и мерки на претпазливост

Заради потенцијално зголемениот ризик од појава на несакани ефекти (вклучително и срцева инсуфициенција) пред употреба на комбинирана терапија се препорачува да се направи внимателна проценка на користа наспроти ризикот од третманот како и да се размисли за употреба на алтернативна терапија вклучително и монотерапија (видете дел 4.2).

Срцева инсуфициенција

За време на две клинички студии со времетраење од 4 години кај лицата кои земале комбинација од дутастерид+алфа блокатор (особено тамсулозин) регистрирана е повисока инциденца на појава на срцева инсуфициенција (особено срцева инсуфициенција и конгестивна срцева инсуфициенција) споредено со лицата кои не примале комбинирана терапија. Инциденцата на јавување на срцева инсуфициенција за време на овие две студии била ниска (1%) и се разликувала меѓу студиите.

Ефект врз специфичниот антиген на простата (ПСА) и откривање на карцином на простата

Пред почеток на третманот со дутастерид на пациентот со ВНР мора да му се направи дигитален ректален преглед и други анализи и прегледи за дијагностицирање на карцином на простата. Овие прегледи повремено треба да се повторуваат.

Серумската концентрација на специфичниот антиген на простатата (PSA) е важен фактор во дијагностицирањето на карцином на простата. Кај пациентите со ВНР, по 6 месеци терапија дутастерид доведува до намалување на серумското ниво на PSA за околу 50%. Кај пациентите кои примаат дутастерид по 6 месеци терапија се дефинира нова долна граница за концентрацијата на PSA. По ова се препорачува вредноста на PSA постојано да се следи. Кај пациентите кои употребуваат дутастерид секоја промена (зголемување) на вредноста на PSA може да е индикативна за постоење на карцином на простата (висок



степен) или на лоша комплијанса. Во ваков случај нивото на PSA мора внимателно да се следи дури и ако вредностите се сеуште во рамките на нормалата (видете дел 5.1).

Кај пациентите кои употребуваат дутапрост при толкување на вредностите за PSA за споредба треба да се земат во предвид и резултатите од претходните анализи на вредноста на PSA.

Кога ќе се дефинира новата долна граница за концентрацијата на PSA третманот со дутапрост не влијае врз апликативноста на вредноста на PSA како средство за дијагностицирање на карцином на простата.

Нивото на вкупниот серумски PSA се враќа на почетната вредност максимум 6 месеци по прекин на третманот. Односот на слободниот и вкупниот PSA не се менува дури ни под влијание на дутастерид. Доколку кај пациентите кои се на терапија со дутастерид докторот се реши да го употребува процентот на слободен PSA како параметар за дијагноза на карцином на простата нема потреба од прилагодување на вредноста.

Карцином на простата и тумор од висок степен

Резултатите од една клиничка студија (REDUCE студија) спроведена кај мажи со зголемен ризик од појава на карцином на простата покажале дека пациентите кои се на терапија со дутастерид имаат повисок Gleason-ов степен споредено со пациентите кои примаат плацебо. Не е јасна асоцираноста на третманот со дутастерид и појавата на карцином на простата од висок степен. Кај пациентите кои се на терапија со дутапрост параметрите за проценка на ризикот од развој на карциномот на простата треба редовно да се следат, вклучувајќи го и редовното следење на нивото на PSA (видете дел 5.1).

Оштетување на капсулата

Дутастреид се ресорбира преку кожата. Се препорачува жените, децата и адолесцентите да избегнуваат да дојдат во контакт со оштетени капсули. Во случај на контакт, делот од кожата кој бил изложен на содржината од капсулата треба обилно да се измие со сапун и вода.

Лица со нарушена хепатална функција

Не е испитана употребата на дутастереид кај лица со хепатално оштетување. Кај пациентите со слабо до умерено оштетување на функцијата на црниот дроб лекот треба да се употребува со зголемени мерки на претпазливост (видете дел 4.2, 4.3, 5.2).

Неоплазија на дојка

Пријавени се случаи на карцином на дојка кај мажи кои примале дутастерид за време на клиничките испитувања (видете дел 5.1) како и по пуштање на лекот во промет. Докторот треба да ги советува пациентите веднаш да ја пријават било која промена на ткивото на дојката (како на пример појавата на јазолчиња или исцедок од брадавиците). Нема јасна



каузална асоцираност помеѓу третманот со дутастерид и појавата на карцином на дојка кај мажи.

4.5 Интеракции

За податоци за намалувањето на серумската концентрација на PSA за време на третманот со дутастерид и дијагностицирањето на карцином на простата видете дел 4.4

Влијание на другите лекови врз фармакокинетиката на дутастерид

Истовремена употреба со инхибитори на CYP3A4 и/или P-гликопротеин

Најголем дел од дутастерид се метаболизира. Податоците од *ин витро* студиите покажуваат дека метаболизмот на дутастерид е катализиран од CYP3A4 и CYP3A5. Не се спроведени официјални студии за интеракција со моќни инхибитори на CYP3A4. За време на популационата студија за фармакокинетика кај пациентите кои биле на конкомитантна терапија со верапамил или дилтиазем (средно силни инхибитори на CYP3A и P-гликопротеин) регистрирана е за 1.6-1.8 повисока концентрација на дутастерид споредено со останатите пациенти.

Долготрајната ко-администрација на дутастерид со силни инхибитори на CYP3A (како на пр. ритонавир, индинавир, нефазодол, итраконазол, кетоназол 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 намалување на интервалот на дозирање на дутастерид. Во случај на ензимска инхибиција може да дојде до дополнително продолжување на полувремето на елиминација на лекот; во ваков случај може да има потреба од повеќе од 6 месеци истовремена терапија за повторно да се постигне динамичка рамнотежа.

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

Влијание на дутастерид врз фармакокинетиката на други лекови

Дутастерид не влијае врз фармакокинетиката на варфарин или дигоксин. Од приложеното може да се заклучи дека дутастерид не ги инхибира/индуцира CYP2C9 ниту P-гликопротеинот. *Ин витро* студиите за интеракција покажаа дека дутастерид не ги инхибира ензимите CYP 1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4.

Податоците од мала студија (n=24) со времетраење од 2 недели, спроведена кај здрави мажи не укажуваат на влијание на дутастерид (дневна доза од 0.5 mg) врз фармакокинетиката на тамсулозин или терazosин. За време на наведената студија не биле регистрирани фармакодинамички интеракции.

4.6 Бременост и доене

DUTAPROST е контраиндициран за употреба кај жени.

Плодност



Кај здрави мажи забележано е дека дутастерид влијае врз квалитетот на спермата (намален број на сперматозоиди, намалена подвижност на сперматозоидите и намален волумен на сперма)(видете дел 5.1). Не може да се исклучи можноста за намалена плодност кај мажите.

Бременост

Како и останатите инхибитори на 5α -редуктазата дутастерид ја инхибира конверзијата на тестостерон во дихидротестостерон и доколку го употреби жена која е бремена со плод од машки пол може да доведе до нарушување во развојот на гениталиите кај фетусот (видете дел 4.4).

Во спермата на пациенти кои внесуваат по 0.5 mg дутастерид на ден детектирана е мала количина од лекот. Податоците од анималните студии покажуваат дека нема да се јават несакани ефекти кај плодот од машки пол доколку мајката била во контакт со сперма од пациент третиран со дутастерид (ризикот е највисок во текот на првите 16 недели од бременоста). Како и при употреба на останатите инхибитори на 5α -редуктаза, пациентите кои се на терпија со дутастерид а имаат сексуален контакт со бремена партнерка, треба да употребуваат кондом со цел да се избегне ризикот од контакт со спермата на пациентот.

Доење

Нема податоци дали дутастерид се излучува во млекот на мајки кои дојат.

4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со машини

Врз основа на фармакодинамиските особини на дутастерид не се очекува лекот да влијае врз способноста за возење и управување со машини.

4.8 Несакани дејства

Дутастерид како монотерапија

Податоците од плацебо-контролирани студии од фаза III покажале дека несакани дејства се јавиле кај околу 19% од вкупно 2167 пациенти кои примале дутастерид во текот на две години за време на првата година од третманот. Поголемиот дел од нив биле нарушувања на репродуктивниот систем со слаб до умерен интензитет. Во рамките на продолжените отворени студии во наредните две години не дошло до промена на профилот на несакани ефекти.

Во табелата подолу се наведени несаканите ефекти на лекот регистрирани за време на контролираните клиничките студии како и по пуштање на лекот во промет.

Несаканите дејства (со инциденца ≥ 1) пријавени во текот на првата година од третманот за кои е проценето дека се асоцирани со употребата на лекот се јавиле со повисока инциденца кај пациентите кои примале дутастерид споредено со пациентите кои примале плацебо. Несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет се добиени од поединечни пријави и се со непозната инциденца на јавување.



Систем на органи	Несакани дејства	Инциденца на јавување одредена врз основа на податоците добијени од клиничките испитувања	
		Инциденца во текот на првата година терапија (n=2167)	Инциденца во текот на втората година терапија (n =1744)
Нарушувања на имунитетот	Алергиски реакции вклучително: исип, пруритус, уртикарија, локализиран едем и ангиоедем	Инциденцата е проценјена според податоците по пуштање на лекот во промет	
		Непозната	
Нарушувања на кожата и поткосжнототкиво	Алопеција (примарен губиток на влакната), хипертрихоза	Повремена	
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојката	Импотенција	6,0%	1,7%
	Промена во либидото (намалено либидо)	3,7%	0,6%
	Нарушена ејакулација	1,8%	0,5%
	Гинекомастија (вклучително зголемени град и/или зголемена осетливост на градите)	1,3%	1,3%

Дутастерид во комбинација со алфа-блокаторот тамсолузин

Податоците од четиригодишната студија CombAT студија во која била споредена употребата на 0.5 mg дутастерид (n=1623) и 0.4 mg тамсолузин (n=1611) еднаш на ден, како монотерапија или комбинирана терапија (n =1610) покажаа дека инциденцата на појава на несакани ефекти асоцирани со употребата на лекот за време на првата, втората, третата и четвртата година изнесувала 22%, 6%, 4% и 2% за комбинираната терапија; 15%, 6%, 3% и 2% за монотерапијата со дутастерид и 13%, 5%, 2% и 2% за монотерапијата со тамсолузин, соодветно.

Повисоката инциденца на појава на несакани ефекти за време на првата година во групата која примала комбинација дутастерид+тамсолузин се должи на повисоката инциденца на нарушувања на репродуктивниот систем (воглавно нарушена ејакулација) кои биле регистрирани во оваа група.



Во табелата подолу се наведени несаканите дејства кои биле регистрирани за време на првата година од студијата CombAT (со инциденца на јавување $\geq 1\%$) а биле асоцирани со употребата на лекот; во табелата се прикажани и инциденците на спомнатите несакани ефекти во текот на 4 години:

Систем на органи	Несакани дејства	Инциденца на појава на несакани дејства за време на третманот			
		1. година терапија	2. година терапија	3. година терапија	4. година терапија
Систем на органи	комбинација ^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	дутастерид	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	тамсулосин	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Нарушувања 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%
Нарушувања на срцето	срцева инсуфициенција (различни типови ^b)				
	комбинација ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	дутастерид	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	тамсулосин	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојката Психијатриски нарушувања Лабораториски анализи	импотенција				
	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%
	намалено либидо				
	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%
нарушена ејакулација				
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%
гинекомастија ^u				
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%

^aКомбинација: дутастерид 0.5 mg еднаш на ден и тамсулосин 0.4 mg, еднаш на ден.

^bРазличните типови на срцева инсуфициенција вклучуваат: конгестивна срцева инсуфициенција, срцева инсуфициенција, инсуфициенција на левата комора, акутна срцева инсуфициенција, кардиоген шок, акутна инсуфициенција на левата комора, инсуфициенција на десната комора, акутна инсуфициенција на десната комора, инсуфициенција на коморите, кардиопулмонарна инсуфициенција, конгестивна кардиомиопатија.

^u Вклучително и зголемена големина и осетливост на градите.

Други податоци

Податоците од REDUCE студиите спроведени кај мажи покажаа дека Gleason-овиот степен е повисок кај пацијентите кои биле на терапија со дутастерид споредено со пациентите кои примале плацебо (погледнете дел 4.4 и 5.1). Не било утврдено дали дутастерид доведува до намалување на обемот на простатата или ефектот се должи на други фактори.

За време на клиничките испитувања како и по пуштање на лекот во промет пријавена е појава на рак на дојка кај мажи (видете дел 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/ден во текот на 6 месеци не резултирала со појава на дополнителни несакани ефекти во однос на несаканите ефекти пријавени по примена на терапевтската доза од 0.5 mg.



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

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: инхибитори на тестостерон-5 α -редуктаза

АТС код: G04CB02

Механизам на дејство

Дутастерид ја намалува концентрацијата на циркулирачки дихидротестостерон (DHT) преку инхибиција на изоензимите тип 1 и тип 2 5 α -редуктаза кои се одговорни за конверзијата на тестостерон во 5 α -DHT.

Дутастерид како монотерапија

Ефекти врз DHT/тестостерон

Ефектот на дневната доза дутастерид врз намалување на концентрацијата на DHT е дозно-зависен и се јавува по 1 до 2 недели (редукција од 85% и 90% соодветно).

Кај пациентите со ВНР кои примале дутастерид во доза од 0.5 mg/ден средната редукција на серумската концентрација на DHT во текот на првата и втората година изнесувала 94% и 93%, соодветно; средниот пораст на нивото на тестостерон во серумот во текот на првата и втората година изнесувал 19% .

Влијание врз големината на простатата

Месец дена по почеток на третманот било регистрирано сигнификантно намалување на простатата; овој ефект продолжил и во наредните 24 месеци ($p < 0.001$). Во 12-тиот месец дутастерид довел до просечно намалување на големината на простатата од 23.6% (од почетните 54.9 ml на 42.1 ml) споредено со просечната редукција од 0.5% (од 54.0 ml на 53.7 ml) регистрирана во плацебо групата. Во групата која примала дутастерид забележано е и сигнификантно ($p < 0.001$) намалување на прелазната зона на простатата од 17.8% (од почетната вредност 26.8 ml на 21.4 ml) почнувајќи од првиот месец од третманот и во текот на наредните 24 месеци, наспроти просечниот пораст од 7.9% (од почетните 26.8 ml на 27.5 ml) регистриран во 12-тиот месец во плацебо групата.

Ефектот на редукција на големината на простатата кој бил забележан за време на двојно-слепиот тераписки режим продолжил и во текот на дополнителните 2 години во состав на продолжените отворени студии.

Намалувањето на големината на простатата резултира со подобрување на симптомите и редукција на ризикот од појава на AUR и ихируршки третман на ВНР.

Клинички студии

Биле изведени три примарни, двегодишни, мултицентрични, мултинационални, плацебо-контролирани, двојно-слепи студии за испитување на ефикасноста од употребата на дутастерид во доза од 0.5 mg/ден наспроти плацебо кај 4325 испитаници од машки пол со



умерени до тешки симптоми на ВНР, големина на простата ≥ 30 ml и вредност на PSA од 1.5-10 ng/ml.

Испитувањата продолжиле во форма на продолжени отворени студии до временска точка од 4 години. Сите пациенти кои биле вклучени и во понатамошните испитувања ја примале истата доза од 0.5 mg дутастерид. На крајот од четири годишните студии вклучени биле 37% од иницијално плацебо-рандомизираниите испитаници и 40% од дутастерид-рандомизираниите испитаници. Поголемиот дел (71%) од 2340 учесници во продолжената отворена студија учествувале до крајот на дополнителниот двегодишен отворен дел од студијата.

Најзначајни параметри за проценка на клиничката ефикасност биле: Индексот на симптоми на Америчката уролошка асоцијација (AUA-SI), максималниот уринарен проток ($Q_{\max}$) и инциденците на акутна уринарна ретенција и хируршка интервенција асоцирани со ВНР.

AUA-SI е прашалник од 7 делови кој се состои од прашања во врска со симптомите асоцирани со ВНР; максимален резултат е 35. На почеток од испитувањето просечниот резултат изнесувал околу 17. По 6 месеци, година дена и две години терапија плацебо групата имала просечно подобрување од 2.5, 2.5 и 2.3 поени, соодветно. Во дутастерид групата било регистрирано подобрување од 3.2, 3.8 и 4.5 поени, соодветно. Разликата во подобрувањата помеѓу двете групи имала статистичка сигнификантност.

$Q_{\max}$ (максимален проток на урина)

Просечната почетна вредност за $Q_{\max}$ за време на испитувањата била околу 10 ml/s (нормален е $Q_{\max} > 15$).

По година односно две години терапија во плацебо групата било регистрирано подобрување на $Q_{\max}$ за 0.8 ml/s односно 0.9 ml/s а во дутастерид групата за 1.7 ml/s односно 2.0 ml/s.

Во периодот помеѓу првиот и 24-тиот месец била регистрирана статистички значајна разлика помеѓу двете групи. Во текот на првите две години од двојно-слепоот тераписки режим протокот на урина достигнал максимална брзина; овој ефект бил одржан и за време на дополнителните 2 години од продолжените отворени студии.

Акутна ретенција на урина (AUR) и хируршка интервенција

По две години терапија инциденцата на AUR била 4.2% во плацебо групата наспроти 1.8% во дутастерид групата (намалување на ризикот за 48 %). Оваа разлика има статистичка сигнификантност и подразбира дека 51 пациент (95% CI 33-109) треба да прима двегодишна терапија со цел да се избегне една хируршка интервенција.

Густина на влакната



Во текот на III фаза не бил официјално испитуван ефектот на дутастерид врз густината на влакната но инхибиторите на 5-алфа редуктазата можат да го редуцираат опаѓањето на косата и да индуцираат раст на коса кај испитаниците со машки тип на алопеција (машка андрогена алопеција).

Функција на тироидната жлезда

Во текот на едногодишната студија со вклучени здрави доброволци била следена функцијата на тироидната жлезда. На крајот од едногодишниот третман кај пациентите кои примале дутастерид биле забележани стабилни концентрации на слободен тироксин но благо покачените вредности за TSH (за 0.4 MCIU/ml) споредено со пациентите кои примале плацебо. И покрај променливата вредност за TSH, средните вредности за TSH (1.4-1.9 MCIU/ml) се одржале во очекуваните рамки (0.5-5/6 MCIU/ml), нивото на слободен тироксин било во рамките на очекуваните граници; вредностите биле слични за плацебо и дутастерид групата. Промените во TSH немале клиничка сигнификантност. Во ни една од клиничките студии не било докажано дека дутастерид негативно влијае врз функцијата на тироидната жлезда

Неоплазија на дојките

Во текот на двегодишните клинички студии во кои дутастерид примале 3374 пациенти како и за време на регистрацијата во двегодишната продолжена отворена студија биле забележани 2 случаи на карцином на дојка кај пациентите кои го примале лекот и 1 случај кај пациентите кои примале плацебо. Во студиите ComAT и REDUCE (со времетраење од 4 години) со вклучени 17489 испитаници кои примале дутастерид од кои 5027 ја примале комбинацијата дутастерид+тамсолузин во ни една од групите испитаници не бил пријавен ниту еден нов случај на карцином на дојка.

Не постои јасна каузална поврзаност помеѓу употребата на дутастерид и карциномот на дојка.

Влијание на фертилитетот кај мажи

Кај здрави доброволци на возраст од 18 до 52 години (n=27 дутастерид, n=23 плацебо) бил испитан ефектот на дутастерид 0.5 mg/ден врз карактеристиките на семената течност. Биле добиени податоци од 52 недели терапија и 24 недели пост-тераписко следење на пациентите. Во текот на 52 недели терапија, во групата која примала дутастерид просечниот процент на редукција на вкупниот број на сперматозоиди, волуменот на сперма и подвижноста на сперматозоидите изнесувал 23%, 26% и 18% во однос на почетната вредност по усогласување со промените во плацебо групата во однос на почетната вредност. Не биле регистрирани промени во концентрацијата и морфологијата на спермата. По период на следење од 24 недели во дутастерид групата средниот процент на промена на вкупниот број сперматозоиди останал за 23% понизок од почетната вредност. Во сите временски точки средните вредности за сите параметри се задржале во



рамките на предвидените вредности и не го достигнале однапред дефинираниот критериум за клинички сигнификантна промена (30%). Кај два испитаника од дутастерид групата во 52-ата недела дошло до намалување на бројот на сперматозоиди за над 90% во однос на почетната вредност со делимично подобрување на сосотојбата во текот на 24-неделниот период на следење. Не може да се исклучи ризикот од намалена плодност кај мажи.

Дутастерид во комбинација со алфа-блокаторот тамсолузин

Била изведена мултицентрична, мултинационална, рандомизирана, двојно слепа студија со паралелни групи за проценка на употребата на дутастерид во доза од 0.5 mg/ден (n=1623), тамсолузин во доза од 0.4 mg/ден (n=1611) или на комбинацијата дутастерид 0.5 mg/ден +тамсолузин 0.4 mg/ден од (n=1610) кај мажи со умерени до тешки симптоми на BHP, големина на простата ≥ 30 ml и вредност на PSA од 1.5-10 ng/ml. Околу 53% од испитаниците претходно примале терапија со инхибитор на 5-алфа-редуктаза или алфа блокатор. IPSS (International Prostate Symptom Score) е прашалник кој се состои од 8 дела и е заснован на AUA-SI прашалникот но содржи и дополнителни прашања кои се однесуваат на квалитетот на живот. Секундарни параметри за ефикасност во текот на првите 2 години терапија биле вредноста за максималниот проток на урина (Qmax) и големината на простатата.

Во третиот месец и деветиот месец комбинираниот терапија покажала значајна вредност на IPSS споредено со дутастерид како монотерапија и тамсолузин како монотерапија, соодветно. Во шестиот месец комбинираниот терапија покажала значајна вредност на Qmax споредено со дутастерид и тамсолузин како монотерапија.

Примарен параметар за ефикасност за време на четири годишната терапија било времето до појава на AUR или операција на BHP.

Во текот на 4 години комбинираниот терапија довела до сигнификантна редукција на ризикот од појава на AUR или операција на BHP (65% намалување на ризикот $p < 0.001$; 95% CI 54.7% до 74.1%) споредено со тамсолузин монотерапијата. Инциденцата на појава на AUR или операција на BHP во четвртата година изнесувала 4.2% и 11.9% во групата која примала комбинирана терапија и во тамсолузин групата, соодветно.

Комбинираната терапија довела до намалување на ризикот од појава на AUR или операција на BHP за 19.6% ($p = 0.18$; 95% CI 10.9% до 41.7%) споредено со дутастерид како монотерапија. Инциденцата на појава на AUR или операција на BHP во четвртата година изнесувала 4.2% и 5.2% во групата која примала комбинирана терапија и во дутастерид групата, соодветно.

По 4 години терапија, секундарните параметри за ефикасност вклучувале: време до клиничка прогресија (дефинирано како комбинација од параметри: намалување на IPSS за ≥ 4 поени; појава на AUR асоцирана со BHP, инконтиненција; инфекција на уринарниот систем и ренална инсуфициенција), промена на IPSS, Qmax и волуменот на простатата.

Во табелата подолу се наведени резултатите добиени по 4 години терапија



Параметар	Временски точки	Комбинирана терапија	Dutaprost®	Тамсолузин
AUR или операција на BHP (%)	Инциденца во 48-иот месец	4,2	5,2	11,9a
Клиничка прогресија* (%)	48. месец	12,6	17,86	21,5a
IPSS (единици)	(почетна вредност)	(16,6)	(16,4)	(16,4)
	48. месец (промена во однос на почетната вредност)	-6,3	-5,36	-3,8a
Qmax (ml/s)	(почетна вредност)	(10,9)	(10,6)	(10,7)
	48. месец (промена во однос на почетната вредност)	2,4	2,0	0,7a
Големина на простатата (ml)	(почетна вредност)	(54,7)	(54,6)	(55,8)
	48. месец (промена во однос на почетната вредност)	-27,3	-28,0	+4,6a
Големина на преодната зона на простата (ml)#	((почетна вредност)	(27,7)	(30,3)	(30,5)
	48. месец (промена во однос на почетната вредност)	-17,9	-26,5	18,2a
INDEX на влијание на BHP (BII)	(почетна вредност)	(5,3)	(5,3)	(5,3)
	48. месец (промена во однос на почетната вредност)	-2,2	-1,86	-1,2a

8 прашања од IPSS (здравствена состојба во врска со BHP) (единици)	(почетна вредност)	(3,6)	(3,6)	(3,6)
	48. месец (промена во однос на почетната вредност)	-1,5	-1,36	-1,1a

За почетните нивоа дадени се средни вредности; промените на почетната вредност се прилагодени средни промени.

* клиничката прогресија е дефинирана како комбинација од параметри: намалување на IPSS за ≥ 4 поени; појава на AUR асоцирана со BHP, инконтиненција; инфекција на уринарниот систем и ренална инсуфициенција)

#Измерено на посебна група на испитаници (кај 13 % случајно одбрани пациенти)

а. Во текот на 48 месеци примената на комбинираната терапија имала статистичка сигнификантност ($p < 0.001$) во однос на третманот со тамсулозин

б. Во текот на 48 месеци примената на комбинираната терапија достигнала статистичка сигнификантност ($p < 0.001$) во однос на третманот со дутастерид.

Срцева инсуфициенција

За време на 4-годишната студија (CombAT студија) со вклучени 4844 мажи кои примале комбинирана терапија со тамсулозин во групата испитаници кои ја примале комбинираната терапија била регистрирана повисока инциденца на појава на различни типови на срцева инсуфициенција (14/1610, 0.9%) споредено со групите кои примале монотерапија: дутастерид (4/1623, 0.2%) и тамсулозин (10/1611, 0.6%).

Била спроведена посебна 4-годишна студија (REDUCE студија) со вклучени 8231 машки испитаници на возрасат од 50-75 години со претходна негативна биопсија за карцином на простата и долна граница на PSA од 2.5 ng/ml и 10ng/ml за мажите на возраст од 50-60 години или 3 ng/ml и 10ng/ml за мажите на возраст > 60 години. Кај групата пациенти кои примале дутастерид во доза од 0.5 mg, еднаш на ден била регистрирана повисока инциденца на појава на различни типови на срцева инсуфициенција (30/4105, 0.7%) споредено со пациентите кои примале плацебо (16/4126, 0.4%). Анализите на податоците од овие студии покажале дека кај пациентите кои покрај дутастерид примале и алфа-блокатор има повисока инциденца на појава на различни типови на срцева инсуфициенција (12/1152, 1.0%) во однос на пациентите кои употребувале само дутастерид (18/2953, 0.6%), плацебо и алфа блокатор (1/1399, $< 0.1\%$) или плацебо без алфа-блокатор (15/2727, 0.6%)(видете дел 4.4).

Карцином на простата и тумор од висок степен

Во посебна 4-годишна студија (REDUCE студија) спроведена кај 8231 машки испитаници на возрасат од 50-75 години со претходна негативна биопсија за карцином на простата и



долна граница на PSA од 2.5 ng/ml и 10ng/ml за мажите на возраст од 50-60 години и 3 ng/ml и 10ng/ml за мажите на возраст >60 години (REDUCE студија), на 6706 пациенти им била направена биопсија на простата со цел одредување на Gleason-ов резултат. Кај 1517 испитаници кои учествувале во студијата бил дијагностициран карцином на простата. Поголемиот број на случаи на карцином биле од низок степен (Gleason 5-6, 70%).

Во групата која примала дутастерид била регистрирана висока инциденца на карцином на простата со Gleason 8-10 ($n=29$, 0.9%) споредено со групата која примала плацебо ($n=19$, 0.6%) ($p=0.15$). За време на првите две години од испитувањето во дутастерид групата и плацебо групата имало ист број на испитаници со карцином на простата со Gleason 8-10 ($n=17$, 0.5% и $n=18$, 0.5%, соодветно). Во текот на наредните две години (третата и четвртата) во групата која примала дутастерид била регистрирана висока инциденца на карцином на простата со Gleason 8-10 ($n=12$, 0.5%) во однос на плацебо групата ($n=1$, <0.1%) ($p=0.0035$).

Нема податоци за ефектите на дутастерид по 4 години употреба кај мажи кои се со ризик од појава на карцином на простата. За време на спроведената студија било забележано дека во групата која примала дутастерид процентот на пациенти со карцином на простата (Gleason 8-10) е константен (1-ва и 2-ра година и 3-та и 4-та година) односно изнесувал 0.5% и во двата периода. Во плацебо групата имало тенденција на опаѓање на овој процент, односно регистриран е понизок процент во 3-тата и 4-тата година (<0.1% наспроти 0.5%) (видете дел 4.4). Не била забележана разлика во инциденцата на појава на карцином на простата со степен 7-10 според Gleason ($p=0.81$).

Во 4-годишната CombAT студија не била правена дијагностичка биопсија и сите случаи на карцином биле дијагностицирани со претходно правени биопсии.

Карцином на простата со степен 8-10 (Gleason), бил дијагностициран кај 8 (0.5%), 11 (0.7%) и 5 (0.3%) пациенти кои примале дутастерид, тамсулозин и комбинирана терапија, соодветно

Не е познат механизмот со кој дутастерид влијае врз појавата на тешка форма на карцином на простата.

5.1 Фармакокинетика

Ресорпција

По перорална апликација на единечна доза од 0.5 mg дутастерид максимална концентрација во серумот се достигнува по 1-3 часа. Апсолутната биорасположивост е околу 60%. Храната не влијае врз биолошката расположивост на дутастерид.

Дистрибуција

Дутастерид има голем волумен на дистрибуција (300-500 L) и во голем процент се наоѓа врзан за протеините од плазмата (>99.5%). Со препорачаното дневно дозирање по околу месец дена 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 околу 6 месеци се достигнува динамичка рамнотежа и серумска концентрација (C_{ss}) од околу 40 ng/ml.

Просечно околу 11.5% од серумскиот дутастерид се излачува во спермата.

Елиминација

Ин vivo дутастерид интензивно се метаболизира. Во *ин vitro* услови цитохром P4503A4 и 3A5 го метаболизираат дутастерид до три мохидроксилни 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 1-15.4% (просечно 5.4%) од лекот. Останатиот дел се елиминира преку фецесот во форма на 4 големи метаболити (39%, 21%, 7% и 7% од лекот) и 6 мали метаболити (<5%). Во урината кај луѓе детектирани се трагови од непроменет лек (<0.1% од внесената доза).

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

При серумска концентрација <3 ng/ml дутастерид брзо се елиминира и преку патот кој е зависен од концентрацијата на лекот и преку независниот пат на елиминација.

По апликација на поединечни дози дутастерид од ≤5 mg лекот брзо се елиминира со кратко полуврем на елиминација од 3-9 дена.

При употреба на терапевтски концентрации од лекот кои се постигнуваат со повторено дозирање од 0.5 mg/ден доминира бавниот линеарен пат на елиминација со полувреме на елиминација од 3-5 недели.

Постари пациенти

Кај 36 здрави машки испитаници на возраст од 24 до 87 години била испитана фармакокинетиката на дутастерид по апликација на поединечна доза од 5 mg.

Возраста на пациентите немала значајно влијание врз експозицијата на лекот но кај мажите помлади од 50 години било регистрирано пократко полувреме на елиминација. Не била забележана статистички сигнификантна разлика во полувремето на елиминација на лекот помеѓу испитаниците на возраст од 5-69 години и припадниците на старосната група >70 години.

Пациенти со ренално оштетување

Не се изведени студии за проценка на ефектот на реналната инсуфициенција врз фармакокинетиката на дутастерид. Кај луѓе по апликација на 0.5 mg при состојба на рамнотежа во урината се детектирани помалку од 0.1% од лекот. Ова укажува дека не треба да се очекува клинички сигнификантен пораст на плазматскиот дутастерид кај пациентите со ренално оштетување (видете дел 4.2).



Пациенти со хепатално оштетување

Не се изведени студии за проценка на ефектот на хепаталната инсуфициенција врз фармакокинетиката на дугастерид. Дугастерид воглавно се метаболизира и нарушената функција на црниот дроб ќе резултира со зголемена концентрација на дугастерид во плазмата и продолжено време на елиминација (видете дел 4.2 и 4.4).

5.2 Предклинички податоци за безбедност

Резултатите од досегашните испитувања за општа токсичност, генотоксичност и канцерогеност не укажаа посебен ризик при примена на лекот кај луѓе.

Студиите за репродуктивна токсичност спроведени кај машки примероци од стаорци покажаа намалена тежина на простатата и семените кесички, намалена секреција на помошните генитални жлезди и намалена плодност (како последица на фармаколошкиот ефект на лекот). Клиничката релевантност на овие податоци не е позната.

Како и при употреба на останатите инхибитори на 5 редуктаза при употреба на дугастерид за време на гестацискиот период кај стаорци и зајаци забележана е феминизација на плодот од машки пол. Дугастерид е детектиран во крвта на женки кои биле вкрстувани со машки примероци кои го примале лекот.

По употреба на лекот за време на гестацискиот период кај примати и достигнување на серумска концентрација значително повисока од концентрациите кои би можеле да се достигнат во хуманата сперма, не била регистрирана феминизација на плодовите кои биле од машки пол. Мал е ризикот од појава на несакани ефекти кај плодот од машки пол како последица на преносот на дугастерид преку спермата на пациентот.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ СВОЈСТВА

6.1 Листа на ексципиенси

Содржина на капсулата :

- Моно-ди-глицериди на каприлна/капринска киселина (MDC);
- бутилхидрокситолуен (E321).

Тело и капа на капсулата:

- желатин (E441);
- глицерол (E422);
- титан-диоксид (E171);
- жолт железен (III)-оксид (E172);
- триглицериди со средна должина на ланци;
- лецитин.

Црвена боја за печатење Opacode WB red (NS-78-15035) која содржи:

- FD & C Red # 40 /Allura Red AC Aluminum Lake (E129);
- изопропанол;
- пропиленгликол (E1520);



- хипромелоза (Е 464);
- титан-диоксид (Е171);
- дестилирана вода.

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо

6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Посебни предупредувања за складирање

Да се чува на температура до 30С°.

6.5 Пакување

Хартиена кутија со 3 блистери.

PVC/PVDC/Al блистер со бела боја кој содржи 10 меки желатински капсули.

6.6 Упатство за употреба

Дугастерид се ресорбира преку кожата. Се препорачува да се избегнува контакт со оштетените капсули. Во случај на контакт, делот од кожата кој бил изложен на содржината од капсулата треба обилно да се измие со сапун и вода.

Секоја неупотребена количина од лекот треба да се уништи во согласност со локалните законски прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Носител на одобрението за промет во Република Македонија:

Алвоген ДОО Барице - Претставништво Скопје

Ул. Козара бр. 13А

1000 Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

15-9517/13

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА НА РЕШЕНИЕТО

27.10.2014



10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Октомври, 2016

