

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Dutrys – Дутрис 0,5 mg меки капсули

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја мека капсула содржи 0,5 mg дутастерид.

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Мека капсула (капсула)

Дутрис меките капсули се долгнавести меки желатински капсули (со димензии од приближно 16,5 x 6,5 mm) со светло жолта боја, исполнети со просирна течност.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекување на умерени до сериозни симптоми на бенигна хиперплазија на простатата (BPH).

Намалување на ризикот од појава на акутна уринарна ретенција (AUR) и намалување на потребата од хируршка интервенција кај пациенти со умерени до тешки симптоми на BPH. За повеќе информации за ефектите од лекувањето и за проучуваните популации на пациенти во клиничките испитувања ве молиме погледнете во точка 5.1.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Лекот Дутрис може да се администрира сам или во комбинација со алфа-блокаторот тамсулозин (0,4 mg) (погледнете во точките 4.4, 4.8 и 5.1).

Дозирање

Возрасни (вклучувајќи и постари лица)

Препорачаната доза на лекот Дутрис 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 контактот со содржината на капсулата може да предизвика иритација на орофарингиелната слузокожа. Капсулите може да се земаат со или без храна. Иако на почетокот може да се забележи брзо подобрување, за да се постигне одговор на терапијата понекогаш можат да бидат потребни и до 6 месеци. Кај постарите лица не е неопходно прилагодување на дозата.

Ренално нарушување

Дејството на реналното нарушување на фармакокинетиката на дутастерид не е проучувано. Сепак, не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со ренално нарушување (погледнете во точка 5.2).

Хепатално нарушување

Дејството на реналното нарушување на фармакокинетиката на дутастерид не е проучувано, и



поради тоа кај пациентите со благо до умерено хепатално нарушување мора да се биде особено внимателен. (погледнете во точките 4.4 и 5.2). Кај пациенти со тешко хепатално нарушување, употребата на дутастерид е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3).

4.3 Контраиндикации

Лекот Дутрис е контраиндициран кај:

- Жени, деца и адолесценти (погледнете во точка 4.6).
- Пациенти кои се хиперсензитивни на активната супстанција, на други 5-алфа-редуктаза инхибитори, соја, кикирики или на некоја од помошните супстанции наведени во точка 6.1
- Пациенти со тешко хепатално нарушување.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Комбинираната терапија треба да се препише само после внимателна проценка на односот помеѓу користа и ризикот, поради потенцијалното зголемување на ризикот од појава на несакани дејства (вклучувајќи кардијална инсуфициенција) и по разгледување на алтернативните опции за терапија вклучувајќи ги и монотерапиите (погледнете во точка 4.2).

Кардиоваскуларни несакани дејства Во две 4-годишни студии, инциденцата на кардијална инсуфициенција (комбиниран термин на пријавени настани, примарно на појава на срцева слабост и конгестивна срцева слабост) била маргинално повисока кај лицата кои земале комбинација на дутастерид и некој алфа-блокатор, пред се тамсулозин, отколку кај лицата кои не примале комбинирана терапија. Сепак, инциденцата на срцева слабост во овие студии беше пониска кај сите активно третирани групи во споредба со плацебо групата, а другите достапни податоци за дутастерид или алфа-блокатори не подржуваат заклучок за зголемени кардиоваскуларни ризици (погледнете во точка 5.1).

Влијанието на простата специфичниот антиген (PSA) и на откривањето на рак на простата

Пред да се започне терапијата со дутастерид, и периодично после тоа, на пациентите треба да им се изврши дигито-ректален преглед, како и други испитувања за откривање на рак на простата.

Серумската концентрација на простата специфичниот антиген (PSA) е важна компонента во откривањето на рак на простата. По 6 месеци од терапијата дутастерид предизвикува намалување на средните серумски вредности на PSA за приближно 50%.

На пациентите кои земаат дутастерид треба да им биде одредена нова основна вредност на PSA по 6 месеци од терапијата со дутастерид. Се препорачува редовно следење на вредностите на PSA во последователниот период. Секое потврдено зголемување од најниската вредност на PSA во текот на терапијата со дутастерид може да биде сигнал за рак на простата (особено за рак од висок степен), или за непридржување кон терапијата со лекот Дутрис и треба внимателно да се процени, дури и кога вредностите се сеуште во рамки на нормалните вредности за мажи кои не земаат 5-алфа-редуктаза инхибитори (погледнете во точка 5.1). При толкувањето на вредностите на PSA кај пациент кој е на терапија со дутастерид, за споредба треба да бидат земени претходните вредности на PSA.

Терапијата со дутастерид не го попречува користењето на PSA како алатка која помага во дијагностицирањето на ракот на простатата, откако ќе биде одредена новата основна вредност (погледнете во точка 5.1).

Вкупните серумски вредности на PSA се враќаат на својата основна вредност во рок од 6 месеци по прекинот на терапијата. Односот на слободниот PSA и вкупниот PSA останува константен дури и за време на терапијата со дутастерид. Доколку лекарот одбере да го користи



процентот на слободен PSA како помош при откривањето на ракот на простатата кај пациент кој е на терапија со дутастерид, нема потреба од прилагодување на неговата вредност.

Рак на простата и тумори од висок степен

Во REDUCE студијата, која е 4-годишна, мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана студија го испита дејството на дутастерид 0.5 mg како дневна доза кај пациенти со висок ризик за карцином на простата (вклучително мажи на возраст од 50 до 75 години со нивоа на PSA од 2.5 до 10 ng/ml и негативна биопсија на простата 6 месеци пред вклучување во студијата) во споредба со плацебо. Резултатите од оваа клиничка студија покажала зголемена инциденца на рак на простата од 8-10 степен според скалата на Gleason, кај мажите третирани со дутастерид (n=29, 0.9%) во споредба со плацебо (n=19, 0.6%). Поврзаноста помеѓу дутастерид и ракот на простата 8-10 степен според скалата на Gleason не е разјаснета. Мажите кои земаат дутастерид треба редовно да се следат заради ризикот од појава на рак на простата, (погледнете во точка 5.1).

Отворени капсули

Дутастерид се апсорбира преку кожата, па затоа жени, деца и адолесценти треба да избегнуваат контакт со отворените капсули (погледнете во точка 4.6). Во случај на контакт со отворените капсули, погодената површина мора веднаш да се измие со вода и сапун.

Хепатално нарушување

Дутастерид не е испитуван кај пациенти со хепатално нарушување. Треба да се биде внимателен при администрирање на дутастерид кај пациенти со благо до умерено хепатално нарушување (погледнете во точките 4.2, 4.3 и 5.2).

Неоплазија на гради

Постојат ретки извештаи за карцином на гради кај машки пациенти кои земаат дутастерид во клинички студии и во пост-маркетиншкиот период. Сепак, епидемиолошките студии не покажаа зголемен ризик за развој на карцином на гради кај мажи со употреба на 5-алфа редуктаза инхибитори (погледнете во точка 5.1).

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

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

За информации во врска со намалувањето на серумските вредности на PSA во текот на лекувањето со дутастерид и советите кои се однесуваат на откривањето на ракот на простата, погледнете во точка 4.4.

Влијанието на други лекови врз фармакокинетиката на дутастеридот

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

Дутастерид главно се елиминира преку метаболизмот. Студиите *in vitro* покажуваат дека овој метаболизам е катализиран од страна на CYP3A4 и CYP3A5. Не се спроведени формални испитувања на интеракции со силни инхибитори на CYP3A4. Сепак во една популациона фармакокинетска студија кај мал број пациенти лекувани со истовремена терапија со верапамил или дилтиазем (умерени инхибитори на CYP3A4 и инхибитори на P-гликопротеинот), биле утврдени серумски концентрации на дутастерид во просек од 1,6 до 1,8 пати повисоки, соодветно, за разлика од другите пациенти.

Долготрајната комбинирана терапија на дутастерид со силни инхибитори на ензимот CYP3A4 (на пример, ритонавир, индинавир, нефазодон, итраконазол, кетоконазол, администрирани перорално) може да ги зголеми серумските концентрации на дутастерид. Малку е веројатно дека ќе дојде до натамошна инхибиција на 5-алфа-редуктазата преку зголемена изложеност на дутастерид. Меѓутоа, во случај на појава на несакани дејства може да се земе во предвид намалена честота на дозирање со дутастерид. Треба да се истакне дека во случај на ензимска



инхибиција, долгиот полуживот може дополнително да се продолжи, и можат да бидат потребни повеќе од шест месеци на континуирана терапија пред повторно да биде воспоставена стабилна состојба.

Употреба на доза од 12 g холестирамин, 1 час пред употребата на еднократна доза од 5 mg дутастерид не ја менува фармакокинетиката на дутастерид.

Влијанието на дутастерид врз фармакокинетиката на други лекови

Дутастерид нема влијание на фармакокинетиката на варфарин или на дигоксин. Тоа укажува дека дутастерид не го инхибира/индуцира CYP2C9 или транспортниот Р-гликопротеин. Студиите на интеракција *in vitro* покажуваат дека дутастерид не ги инхибира ензимите CYP1A2, , CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, или CYP3A4.

Во една мала студија кај здрави мажи (N=24) со времетраење од две недели, не било забележано влијание на дутастерид (0,5mg дневно) врз фармакокинетиката на тамсулозин или терazosин. Исто така во оваа студија, не е утврдена појава на фармакодинамски интеракции.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Употребата на дутастерид е контраиндицирана кај жените.

Бременост

Како и другите 5-алфа редуктаза инхибитори, дутастерид ја инхибира конверзијата на тестостерон во дихидротестостерон, и доколку и се даде на бремена жена која носи машки плод, тој може да го попречи развојот на надворешните полови органи на плодот (погледнете во точка 4.4). Мали количини на дутастерид биле пронајдени во спермата на испитаниците кои биле на терапија со дутастерид со доза од 0,5 mg дневно. Не е познато дали кај машкиот фетус може да се појават несакани дејства доколку мајката била изложена на сперма од пациент кој е третиран со дутастерид (ризикот е поголем во текот на првите 16 недели од бременоста).

Како и со другите 5-алфа редуктаза инхибитори, се препорачува користење на презерватив за пациентот да избегне изложување на неговата партнерка на сперма, доколку таа е бремена или се сомнева дека е бремена.

За информации за предклиничките податоци погледнете во точка 5.3

Доење

Не е познато дали дутастерид се излачува во мајчиното млеко.

Плодност

За дутастерид било пријавено дека влијае на својствата на спермата (намалување на бројот на сперматозоиди, на волуменот на сперма и на подвижноста на сперматозоидите) кај здрави мажи (погледнете во точка 5.1). Не може да се исклучи можноста од појава на намалена плодност кај мажите.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Врз основа на фармакодинамските својства на дутастерид, лекувањето со дутастерид не влијае врз способноста за возење или за ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Дутастерид како монотерапија

Кај приближно 19% од 2167 пациенти кои примале дутастерид во една 2-годишна, плацебо-контролирана студија од фаза III, се појавиле несакани дејства за време на првата година од лекувањето. Поголемиот дел од несаканите дејства биле со лесна или умерена форма и биле



поврзани со репродуктивниот систем. Профилот на несакани дејства не се променил ниту во наредните 2 години во open-label продолженијата на студијата.

Во следнава табела се прикажани несаканите дејства од контролирани клинички испитувања и од пост-маркетиншкото искуство. Наброените несакани дејства од клиничките испитувања се дејства поврзани со лекот кои биле утврдени од страна на испитувачите (со инциденца поголема или еднаква на 1%) кои биле почесто пријавени кај пациентите третирани со дутастерид, во споредба со плацебо групата, во текот на првата година од лекувањето. Несаканите дејства од пост-маркетиншкото искуство се идентификувани по пат на спонтано пост-маркетиншко пријавување, и поради тоа нивната вистинска инциденца не е позната:

Многу чести ($\geq 1/10$); Чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$); Помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $<1/100$); Ретки ($\geq 1/10,000$ до $<1/1,000$); Многу ретки ($< 1/10,000$); Непознати (честотата не може да се утврди од достапните податоци)

Системи на органи	Несакано дејство	Инциденца од податоци од клинички испитувања	
		Инциденца за време на 1-ва година од терапија (n=2167)	Инциденца за време на 2-ра година од терапија (n=1744)
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите	импотенција [*]	6,0%	1,7%
	изменето (намалено) либидо [*]	3,7%	0,6%
	нарушена ејакулација ^{*,^}	1,8%	0,5%
	нарушувања на градите ⁺	1,3%	1,3%
Нарушувања на имунолошкиот систем	алергиски реакции вклучувајќи исип, пруритус, уртикарија, локализиран оток и ангиоедем	Инциденца од пост-маркетиншки податоци	
		Непознати	
Психијатриски нарушувања	депресија	Непознати	
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	алопеција (примарно губење на косата од телото), хипертрихозис	Помалку чести	
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите	болка и оток во тестисите	Непознати	

* Овие несакани сексуални дејства се поврзани со третманот со дутастерид (вклучувајќи монотерапија и комбинација со тамсулозин). Овие несакани дејства може да продолжат да се манифестираат и по прекин на терапијата. Улогата на дутастерид во оваа продолжена манифестација не е позната.

[^] вклучува намален волумен на семена течност

⁺ Вклучувајќи чувствителност и зголемување на градите.

Дутастерид во комбинација со алфа-блокатор тамсулозин

Податоците од 4-годишната CombAT Студија, за споредба на дутастерид од 0,5mg (n=1623) и тамсулозин од 0,4mg (n=1611) администрирани еднаш дневно како монотерапија и во комбинација (n=1610) покажаа дека инциденцата на несакани дејства поврзани со лекот, кои биле утврдени од страна на испитувачите за време на првата, втората, третата и



четвртата година од терапијата изнесувале 22%, 6%, 4% и 2% соодветно, за комбинираната терапија со дутастерид/тамсулозин, 15%, 6%, 3% и 2% за монотерапијата со дутастерид и 13%, 5%, 2% и 2% за монотерапијата со тамсулозин. Повисоката инциденца на несакани дејства кај групата третирана со комбинирана терапија во текот на првата година од терапијата се должи на повисоката инциденца на нарушувања на репродуктивниот систем, особено нарушената ејакулација која била забележана кај оваа група.

Следните несакани дејства поврзани со лекот, утврдени од страна на испитувачите, биле пријавени со инциденца поголема од или еднаква на 1%, во текот на првата година од третманот на CombAT студијата. Инциденцата на овие несакани дејства во текот на четирите години од третманот е прикажана во следната табела:

Класа на системи на органи	Несакано дејство	Инциденца за време на третманот			
		Година 1	Година 2	Година 3	Година 4
Класа на системи на органи	комбинација ^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	дутастерид	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	тамсулозин	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Нарушувања на нервен систем	вртоглавица				
	комбинација ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,20%
	дутастерид	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	тамсулозин	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
Кардијални нарушувања	срцева слабост (комбиниран термин ^b)				
	комбинација ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	дутастерид	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	тамсулозин	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите,	импотенција ^c				
	комбинација ^a	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	дутастерид	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	тамсулозин	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	изменето (намалено) либидо ^c				
	комбинација ^a	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	дутастерид	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	тамсулозин	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
	нарушена ејакулација ^{c^}				
	комбинација ^a	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
	дутастерид	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	тамсулозин	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	нарушувања на градите ^d				
	комбинација ^a	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%
	дутастерид	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%
	тамсулозин	0,8%	0,4%	0,2%	0%

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

b Срцева слабост е комбиниран термин кој се состои од конгестивна срцева слабост, срцева слабост, слабост на левата комора, акутна срцева слабост, кардиоген шок, акутна слабост на левата комора, слабост на десната комора, акутна слабост на десната комора, вентрикуларна дисфункција, кардиопулмонална инсуфициенција, конгестивна кардиомиопатија.

c Овие несакани сексуални дејства се поврзани со терапијата со дутастерид вклучувајќи



монотерапија и комбинација со тамсулозин). Овие несакани дејства може да продолжат да се манифестираат и по прекин на терапијата. Улогата на дутастерид во оваа продолжена манифестација не е позната.

d Вклучува чувствителност на градите и зголемување на градите.

^ вклучително намален волумен на семената течност.

Останати податоци

Студијата REDUCE покажала зголемена инциденца на рак на простата од 8-10 степен според скалата на Gleason кај мажите третирани со дутастерид во споредба со плацебо (погледнете во точките 4.4 и 5.1). Не било утврдено дали дејството на дутастерид на намалување на волуменот на простатата, или пак другите фактори поврзани со студијата, влијаеле на резултатите од оваа студија.

Во клиничките испитувања и пост-маркетиншкото користење била пријавена појава на рак на гради кај мажите (погледнете во точка 4.4).

Пријавување на сомнителни несакани дејства

Пријавување на сомнителни несакани дејства во пост маркетиншкот период е важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот ризик/бенефит на лекот. Здравствените работници се советуваат да пријавуваат било какви сомнителни несакани реакции.

4.9 Предозирање

Во испитувањата на доброволци, еднократните дневни дози на дутастерид до 40 mg/дневно (80 пати повисока доза од предвидената терапевтска доза) администрирани во тек на 7 дена не довеле до појава на позначајни безбедносни проблеми. Во клиничките испитувања, кај испитаниците биле администрирани дневни дози од 5 mg во текот на 6 месеци, без појава на други несакани дејства освен оние што се забележани при терапевтските дози од 0,5 mg. Не постои посебен антидот за дутастерид. Поради тоа, доколку постои сомневање за предозираност, треба да се примени симптоматска и супортивна терапија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

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

Дутастеридот ги намалува нивоата на дихидротестостерон (DHT) во циркулацијата, преку инхибиција на двата типа на изоензими на 5-алфа-редуктазата, тип 1 и тип 2, одговорни за конверзијата на тестостеронот во DHT.

Дутастерид како монотерапија

Дејства на DHT/Тестостерон:

Дејството на дневните дози дутастерид врз редукцијата на DHT е дозно зависно и може да се забележи во текот на 1 до 2 недели (85% и 90% редукција, соодветно).

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

Дејство врз волуменот на простатата

Значително намалување на волуменот на простатата било утврдено уште после првиот месец од лекувањето и намалувањето продолжило во наредните 24 месеци ($p < 0.001$). Дутастерид



доведува до просечно намалување на вкупниот волумен на простатата од 23,6 % во период од 12 месеци (од основна вредност од 54,9 ml на 42,1 ml), споредено со просечното намалување од 0,5% (од 54,0 ml на 53,7 ml) кај плацебо групата. Значителни намалувања ($p < 0,001$) на волуменот на транзиционата зона на простатата биле забележани уште од првиот месец па се до 24-тиот месец со просечно намалување на волуменот на транзиционата зона од 17,8% во групата третирана со дутастерид (од основна вредност 26,8 ml до 21,4 ml), споредено со просечно зголемување од 7,9% кај плацебо групата (од 26,8 ml на 27,5 ml) во 12-тиот месец. Намалувањето на волуменот на простатата забележано за време на првите две години во двојно-слепата фаза на студијата, било одржано и за време од дополнителните 2 години при open-label продолжението на студијата. Намалувањето на волуменот на простатата доведува до подобрување на симптомите и намалување на ризикот од појава на акутна уринарна ретенција AUR, како и од потребата за хируршки зафат поради BPH.

Клиничка ефикасност и безбедност

Во 3 двегодишни, мултицентрични, мултинационални, плацебо-контролирани, двојно слепи студии за примарна ефикасност била испитувана терапијата со дутастерид од 0,5 mg/дневно или со плацебо, кај 4325 мажи со умерени до тешки симптоми на BPH кои имале простата > 30 ml и вредност на PSA помеѓу 1,5 и 10 ng/mL. Студиите потоа продолжиле со open-label продолжение во траење до 4 години, со тоа што сите пациенти кои останале во студијата, примале дутастерид во иста доза од 0,5 mg. 37% од почетно вклучените пациенти рандомизирани на плацебо и 40% од пациентите рандомизирани на дутастерид останале во студијата 4 години. Најголемиот дел (71%) од 2340 испитаници од open-label продолжението на студијата го завршиле и дополнителниот, двегодишен open-label третман.

Најзначајните клинички параметри за утврдување на ефикасноста на терапијата се утврдени преку Индексот на Симптоми на Американската Уролошка Асоцијација (American Urological Association Symptom Index) (AUA-SI), максималниот уринарен проток (Q_{max}) и инциденцата на акутна уринарна ретенција и на потребата од хируршки зафат поради BPH.

AUA-SI е прашалник од седум елементи за симптомите поврзани со BPH со максимален резултат 35. На почетокот, пациентите имале просечен број бодови 17. После 6 месеци, една и две години третман, кај плацебо групата имало просечно подобрување од 2,5, 2,5 и 2,3 бодови, соодветно, додека кај групата третирана со дутастерид подобрување од 3,2, 3,8 и 4,5 бодови, соодветно. Разликите помеѓу групите биле статистички значајни. Подобрувањето во AUA-SI забележано во текот на првите 2 години од двојно-слепата фаза на терапијата, се одржало за време на дополнителните 2 години од open-label продолжението на студијата.

Q_{max} (максимален уринарен проток)

Просечната основна вредност на Q_{max} во текот на студиите изнесувала приближно 10 ml/sec (нормален $Q_{max} \geq 15$ ml/sec). После 1 и 2 години терапија, уринарниот проток кај плацебо групата се зголемил за 0,8 ml/sec и 0,9 ml/sec, соодветно, и за 1,7 ml/sec и 2,0 ml/sec, соодветно, кај групата третирана со дутастерид. Разликата помеѓу двете групи била статистички значајна од 1-иот до 24-тиот месец. Зголемувањето на максималниот уринарен проток, забележано за време на првите 2 години од двојно-слепата фаза, се одржало за време на дополнителните 2 години од open-label продолжението на студијата.

Акутна уринарна ретенција и Хируршка интервенција

После 2 години лекување, инциденцата на AUR била 4,2% кај групата третирана со плацебо и 1,8% кај групата третирана со дутастерид (намалување на ризикот од 57%). Оваа разлика е статистички значајна и значи 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 изнесувала 4,1% кај плацебо групата и 2,2% кај групата третирана со дутастерид (намалување на ризикот од 48%). Оваа разлика е статистички значајна и значи дека 51 пациент (95% CI 33-109) треба да се лекуваат 2 години за да се избегне една хируршка интервенција.



Растење на косата

Дејството на дутастеридот врз растењето на косата формално не било испитувано во фазата III на програмата, но сепак, инхибиторите на 5-алфа редуктаза можат да го намалат губењето на косата и можат да доведат до повторно растење на коса кај испитаниците што претходно имале губење на коса од машки тип (машка андрогена алопеција).

Тироидна функција

Тироидната функција била евалуирана во една едногодишна студија спроведена кај здрави мажи. Вредностите на слободниот тироксин биле стабилни при терапијата со дутастерид, но вредностите на TSH биле благо зголемени (0,4 MCIU/ml) споредени со вредностите при третманот со плацебо на крајот од едногодишната терапија. Меѓутоа, поради тоа што вредностите на TSH биле варијабилни, средните отстапувања на TSH (1,4 - 1,9 MCIU/ml) останале во границите на нормалата (0,5 - 5/6 MCIU/ml), вредностите на слободниот тироксин биле стабилни, во границите на нормалата и не се разликувале при третманот со плацебо и дутастерид. Промените на TSH не биле сметани за клинички значајни. Во сите клинички испитувања не се најдени докази дека дутастерид има негативно дејство врз тироидната функција.

Неоплазија на градите

Во текот на клиничките испитувања во траење од 2 години во кои 3374 пациенти биле третирани со дутастерид, и за време на дополнителните 2 години од open-label продолжението на студијата, биле забележани 2 случаи на појава на рак на градите кај пациенти лекувани со дутастерид и 1 случај кај пациент кој примал плацебо. 4-годишните COMBAT и REDUCE студии покажале дека од 17489 пациенти на терапија со дутастерид и 5027 пациенти на комбинирана терапија со дутастерид и тамсулозин не биле забележани случаи на рак на гради кај ниту една од третираните групи.

Две епидемиолошки студии со испитување на случај, една спроведена во САД (n=339 случаи на карцином на гради и n=6,780 испитувања) и друга во Велика Британија (n=398 случаи на карцином на гради и n=3,930 испитувања) од базата на здравствените работници, не покажа зголемување на ризик за развој на карцином на гради кај мажи со употреба на 5-алфа редуктаза инхибитори (погледнете во точка 4.4). Резултати од првата студија не идентификуваа позитивна асоцијација со карцином на гради кај мажи (релативен ризик за ≥ 1 -година употреба пред дијагноза на карцином на гради во споредба со < 1 -година употреба: 0.70: 95% CI 0.34, 1.45). Во втората студија, естимираниот сооднос на карцином на гради кај мажи асоциран со употреба на 5-алфа редуктаза инхибитори во споредба со нивна неупотреба беше 1.08: 95% CI 0.62, 1.87).

Причинска поврзаност помеѓу појава на карцином на гради кај мажи и долготрајна употреба на дутастерид не е утврдена.

Дејства врз плодноста кај мажите

Дејствата од примената на дутастерид 0,5mg/дневно на својствата на спермата биле испитувани кај здрави доброволци на возраст од 18 до 52 години (n=27 дутастерид, n=23 плацебо) во текот на 52-неделен третман и 24-неделен контролен период по третманот. Во 52-та недела, просечниот процент на намалување од основната вредност на бројот на сперматозоиди, волуменот на семената течност и подвижноста на сперматозоидите изнесувала 23%, 26% и 18%, соодветно, кај групата третирана со дутастерид, во споредба со промените од основната вредност кај групата третирана со плацебо. Концентрацијата и морфологијата на спермата не биле променети. По 24-неделниот контролен период, просечниот процент на промени на вкупниот број на сперматозоиди кај групата третирана со дутастерид останал 23% понизок од основната вредност. И покрај тоа што просечните вредности на сите параметри во текот на целиот период останале во рамките на нормалните вредности и не ги достигнале претходно дефинираните критериуми за клинички значајна промена (30%), кај двајца испитаници од групата третирана со дутастерид се појавило намалување на бројот на сперматозоидите кои било поголемо од 90% од основната вредност, во 52-та недела, со делумно подобрување при



контролата на 24-та недела. Не може да се исклучи можноста од намалување на машката фертилност.

Дутастерид во комбинација со алфа-блокатор тамсулозин

Во една мултицентрична, мултинационална, рандомизирана, двојно слепа студија со паралелни групи (студијата CombAT) кај машки испитаници со умерени до тешки симптоми на BPH кои имале волумен на простата ≥ 30 ml и вредност на PSA помеѓу 1,5 и 10 ng/mL била испитувана употребата на дутастерид во доза од 0,5 mg/ден (n=1623), тамсулозин во доза од 0,4 mg/ден (n=1611), или комбинацијата на дутастерид од 0,5 mg плус тамсулозин од 0,4 mg (n=1610). Околу 53% од испитаниците биле претходно третирани со инхибитор на 5-алфа редуктаза или алфа-блокатор. Примарната ефикасност во текот на првите 2 години од терапијата се засновала на промената на International Prostate Symptom Score (IPSS), што претставува прашалник од осум елементи заснован на AUA-SI, со дополнително прашање за квалитетот на живот, максималниот проток на урина (Q_{max}) и волуменот на простатата. Секундарната ефикасност на крајот на втората година го вклучува максималниот проток на урина (Q_{max}) и волуменот на простатата. Комбинираната терапија постигнува значително подобрување на IPSS од третиот месец, споредено со монотерапијата со дутастерид, и значително подобрување од деветтиот месец споредено со монотерапијата со тамсулозин. Комбинираната терапија постигнува значително подобрување на Q_{max} од шестиот месец споредено со монотерапијата со дутастерид или монотерапијата со тамсулозин.

Примарната ефикасност на крајот на 4 години од третманот била одредена врз база на времето до првата појава на AUR или хируршка интервенција заради BPH. По 4 години од терапијата, комбинираната терапија статистички значајно го намалила ризикот од AUR или од хируршка интервенција заради BPH (65,8% редукција на ризик $p < 0,001$ [95% CI 54,7% до 74,1%]) во споредба со монотерапијата со тамсулозин. Инциденцата на AUR или хируршка интервенција заради BPH на крајот на 4-тата година изнесувала 4,2% за комбинираната терапија и 11,9% за тамсулозин ($p < 0,001$). Споредено со монотерапијата со дутастерид, 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 на AUR или хируршка интервенција заради BPH на крајот на 4-тата година изнесувала 4,2% за комбинираната терапија и 5,2% за дутастерид.

Секундарната ефикасност по 4 години од терапијата вклучувала време до клиничка прогресија (дефинирано како комбинација на: IPSS намалување за ≥ 4 поени, несакани дејства поврзани со BPH како AUR, инконтиненција, инфекција на уринарниот тракт и ренална инсуфициенција), промени во IPSS (International Prostate Symptom Score), максимален проток на урина (Q_{max}) и волумен на простата. Резултатите по 4-годишниот третман се дадени подолу:

Параметар	Временски период	Комбинација	Дутастерид	Тамсулозин
AUR или операција заради BPH (%)	Инциденца на 48-ми месец	4,2	5,2	11,9 ^a
Клиничка прогресија* (%)	48-ми месец	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a
IPSS (единици)	[Основна вредност] 48-ми месец (Промена од основна вредност)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^b	[16,4] -3,8 ^a
Q _{max} (mL/sec)	[Основна вредност] 48-ми месец (Промена од основна вредност)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a
Волумен на простата (ml)	[Основна вредност] 48-ми месец (Промена од основна вредност)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] -26,8 ^a



Волумен на транзициона зона на простата (ml)#	[Основна вредност] 48-ми месец (Промена од основна вредност)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
VRH Impact Index (BII) (единици)	[Основна вредност] 48-ми месец (Промена од основна вредност)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a
IPSS Прашање 8 (здравствен статус поврза со VRH) (единици)	[Основна вредност] 48-ми месец (Промена од основна вредност)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

Основните вредности ги претставуваат средните вредности, а промените од основната вредност ги претставуваат средните промени.

*Клиничка прогресија била дефинирана како комбинација од: IPSS намалување за ≥ 4 поени, несакани дејства поврзани со VRH како AUR, инконтиненција, инфекција на уринарниот тракт и ренална инсуфициенција

мерено на селектирани места (13% од рандомизираниите пациенти)

а. Комбинацијата достигнува клиничка значајност ($p < 0,001$) во однос на тамсулозин од 48-ми месец

б. Комбинацијата достигнува клиничка значајност ($p < 0,001$) во однос на дутастерид од 48-ми месец.

Кардиоваскуларни несакани дејства

Во една 4-годишна VRH студија на дутастерид во комбинација со тамсулозин кај 4844 мажи (Студијата COMBAT) инциденцата на комбинираниот термин - кардијална инсуфициенција кај групата на комбинирана терапија (14/1610, 0,9%) била повисока отколку кај групата на монотерапија со дутастерид (4/1623, 0,2%) или со тамсулозин (10/1611, 0,6%).

Во една одделна 4-годишна студија кај 8231 мажи на возраст од 50 до 75 години, со претходно негативна биопсија за рак на простата и основни вредности на PSA помеѓу 2,5 ng/ml и 10,0 ng/ml за мажи на возраст од 50 до 60 години, или помеѓу 3 ng/ml и 10,0 ng/ml за мажи постари од 60 години (Студијата REDUCE), била забележана зголемена инциденца на комбинираниот термин - срцева слабост кај испитаниците кои земале дутастерид 0,5 mg, еднаш дневно (30/4105, 0,7%) во споредба со испитаниците кои земале плацебо (16/4126, 0,4%). Пост-хок анализата на оваа студија покажала повисока инциденца на комбинираниот термин - срцева слабост кај лицата кои истовремено земале дутастерид и алфа блокатор (12/1152, 1,0%), во споредба со лицата кои земале дутастерид без алфа блокатор (18/2953, 0,6%), плацебо и алфа блокатор (1/1399, <0,1%), или плацебо без алфа блокатор (15/2727, 0,6%) (погледнете во точка 4.4).

Во една мета анализа кај 12-рандомизирани, плацебо или споредбени контролирани клинички студии ($n=18,802$) кои го евалуираа ризикот за развој на кардиоваскуларни несакани дејства од употреба на дутастерид (со споредба со контроли), не беше забележан конзистентно статистички значајно зголемување на ризикот за срцева слабост (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 една 4-годишна споредба на плацебо и дутастерид кај 8231 мажи на возраст 50 до 75 години, со претходна негативна биопсија за рак на простатата и базични вредности на PSA помеѓу 2,5 ng/ml и 10,0 ng/ml за мажи на возраст од 50 до 60 години, или 3 ng/ml и 10,0 ng/ml за мажи постари од 60 години (Студијата REDUCE), од 6.706 лица преку биопсија на простатата со игла (задолжително според примарниот протокол) биле собрани податоци за анализа и за определување на резултатите според Gleason. Во студијата имало 1517 лица со дијагностициран рак на простата. Повеќето од карциномите на простатата кои можеле да се детектираат со биопсија во двете третирани групи имале низок степен (Gleason 5-6, 70%).



Кај групата третирана со дутастерид имало поголема инциденца на карциноми на простата од 8-10 степен според Gleason ($n=29$, 0,9%) во споредба со плацебо групата ($n=19$, 0,6%) ($p=0,15$). Во првата и втората година, бројот на лицата со карциноми од 8-10 степен според Gleason бил сличен кај групата третирана со дутастерид ($n=17$, 0,5%) и кај плацебо групата ($n=18$, 0,5%). Во третата и четвртата година, биле дијагностицирани повеќе карциноми од 8-10 степен според Gleason кај групата третирана со дутастерид ($n=12$, 0,5%) во споредба со плацебо групата ($n=1$, <0,1%) ($p=0,0035$). Не постојат достапни податоци за дејството на дутастерид по 4 години во однос на ризикот од појава на рак на простата кај мажи. Процентот на лица со дијагностицирани карциноми од 8-10 степен според Gleason бил конзистентен во студиските периоди (1-2 година и 3-4 година) кај групата третирана со дутастерид (0,5% за секој временски период), додека кај плацебо групата, процентот на лица со дијагностицирани карциноми од 8-10 степен според Gleason бил понизок во 3-4 година отколку во 1-2 година (<0,1% наспроти 0,5% соодветно) (погледнете во точка 4.4). Не постоела разлика во инциденцата на карциномите од 7-10 степен според Gleason ($p=0,81$).

Дополнителна 2-годишна студија за следење на REDUCE испитувањето не идентификува нови случаи од Gleason скалата 8–10 за случаи на карцином на простата.

Во 4-годишната ВРН студија (COMBAT) каде во протоколот не била задолжителна биопсијата и сите дијагнози за рак на простата биле базирани на биопсија извршена поради постоење на причина, стапката на карциномите од 8-10 степен според Gleason била ($n=8$, 0,5%) за дутастерид, ($n=11$, 0,7%) за тамсулозин и ($n=5$, 0,3%) за комбинираната терапија.

Четири различни епидемиолошки, студии базирани на популација (од кои две беа базирани на популација од 174,895, една базирана на популација од 13,892, и друга на популација од 38,058) покажа дека употребата на 5-алфа редуктаза инхибиторите не е асоцирана со појава на карцином на простата во висок степен, нити со карцином на простата или вкупен морталитет.

Поврзаноста помеѓу дутастерид и туморите со висок степен според скалата на Gleason не е јасна.

Дејства врз сексуалната функција:

Дејствата на фиксно-дозната комбинација дутастерид-тамсулозин врз сексуалната функција беа евалуирани во двојно-слепа, плацебо контролирана студија кај сексуално активни мажи со ВРН ($n=243$ комбинација на дутастерид-тамсулозин, $n=246$ плацебо). Статистички значајна ($p<0.001$) поголема редукција (влошување) во резултатот на Men's Sexual Health Questionnaire (MSHQ) беше анализирано во период од 12 месеци во групата за фиксно-дозна комбинација. Редукцијата беше претежно поврзана со влошување на ејакулацијата и општо задоволство отколку во доменот на ерекцијата. Овие дејства не делуваа на учесниците во студијата за перцепцијата на комбинацијата, што беше оценето со статистички значајно поголемо задоволство за време на терапијата во споредба со плацебо ($p<0.05$). Во оваа студија сексуално несаканите дејства кои се појавија во период од 12 месеци на терапија и приближно половина од нив се повлекоа 6 месеци по завршување на терапијата.

Фиксно-дозната комбинација на дутастерид-тамсулозин и дутастерид како монотерапија се познати дека предизвикуваат несакани дејства врз сексуалната функција (погледнете во точка 4.8).

Како што е забележано во други клинички студии, вклучително CombAT и REDUCE, инциденцата на несакани дејства поврзани со намалена сексуална функција се намалува со тек на време на континуирана терапија.



5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

После перорална администрација на единечна доза од 0,5 mg дутастерид, максималната серумска концентрација се постигнува во рок од 1 до 3 часа. Апсолутната биорасположивост изнесува приближно 60%. Биорасположивоста на дутастерид не се менува со земањето на храна.

Дистрибуција

Дутастерид има голем волумен на дистрибуција (300 до 500 L), и во голем степен се врзува за плазматските протеини (>99,5%). При секојдневно дозирање серумските концентрации на дутастерид достигнуваат 65% од концентрацијата при стабилна состојба после 1 месец, и приближно 90% после 3 месеци. Серумските концентрации при стабилна состојба (C_{ss}), од приближно 40 ng/mL, се достигнуваат после 6 месеци со примена на доза од 0,5 mg дневно. Преминувањето на дутастеридот од серумот во спермата изнесува просечно 11,5 %.

Биотрансформација

Дутастерид добро се метаболизира *in vivo*. *In vitro*, дутастерид се метаболизира од страна на цитохром P450 3A4 и 3A5 во три монохидроксилирани метаболити и еден дихидроксилиран метаболит.

По перорално дозирање од 0,5 mg дутастерид дневно до постигнување на стабилна состојба, 1,0% до 15,4% (просечно 5,4%) од употребената доза се излачува во непроменета форма преку фецесот. Остатокот се излачува преку фецесот во форма на четири главни метаболити кои претставуваат секој одделно 39%, 21%, 7% и 7% од употребената доза и шест помали метаболити (секој одделно претставува помалку од 5%). Во урината се присутни само траги на непроменет дутастерид, (помалку од 0,1% од употребената доза).

Елиминација

Елиминацијата на дутастерид е дозно зависна и процесот се одвива на два паралелни начини на елиминација, еден што се заситува при клинички значајни концентрации и еден што не се заситува. При ниски серумски концентрации (помалку од 3 ng/mL), дутастерид има брз клиренс преку двата паралелни начини на елиминација, зависен од концентрацијата и независен од концентрацијата. Единечните дози од 5 mg или помалку покажалс брз клиренс и краток полуживот од 3 до 9 дена.

При терапевтски концентрации по повеќекратна употреба на дози од 0,5 mg дневно, преовладува побавен линеарен начин на елиминација и полуживотот изнесува приближно 3 до 5 недели.

Постари лица

Фармакокинетиката на дутастерид била испитувана кај 36 здрави машки испитаници на возраст од 24 до 87 години после употреба на единечна дневна доза од 5 mg дутастерид. Не било забележано никакво значајно влијание на возраста во однос на степенот на изложеност на дутастерид, но полуживотот бил пократок кај мажите помлади од 50 години. Полуживотот не бил статистички различен кога се споредува групата на возраст од 50-69 години и групата постара од 70 години.

Ренално нарушување

Фармакокинетиката на дутастерид не била испитувана кај пациенти со ренално нарушување. Меѓутоа, при стабилна состојба 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 пациентите со ренално нарушување не се очекува значајно клиничко зголемување на плазматските концентрации на дутастерид (погледнете во точка 4.2).

Хепатално нарушување



Фармакокинетиката на дутастерид не била испитувана кај пациенти со нарушена хепатална функција (погледнете во точка 4.3). Поради тоа што дутастерид главно се елиминира преку метаболизмот, кај овие пациенти може да се очекува зголемување на плазматските концентрации на дутастерид и продолжување на полуживотот на елиминација (погледнете во точките 4.2 и 4.4).

5.3. Предклинички податоци за сигурноста

Досегашните испитувања за општа токсичност, генотоксичност и канцерогеност не покажале никаков посебен ризик за луѓето.

Испитувања на токсичност во однос на репродуктивните процеси кај глувци мажјаци покажале намалување на тежината на простатата и семениците, намалување на лачењето на помошните генитални жлезди и намалување на индикаторите за плодност (предизвикани од фармаколошкото влијание на дутастерид). Клиничкото значење на овие резултати не е познато.

Како и кај другите инхибитори на 5-алфа редуктаза, кога дутастерид бил администриран за време на гестацијата била забележана феминизација на машкиот фетус кај глувците и зајациите. Дутастерид бил пронајден во крвта на глувците женки после парењето со третираните мажјаци. Кога дутастерид бил администриран кај примати во време на гестација, не е забележана феминизација на машкиот фетус при изложености кои се доволно повисоки од оние кои можат да се појават при изложување преку спермата кај луѓето. Мала е веројатноста еден машки фетус да биде негативно засегнат преку трансферот на дутастерид низ спермата.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на капсулата

пропилен гликол монокаприлат, тип II
бутилхидрокситолуен (E321)

Обвивка на капсулата

желатин
глицерол
титаниум диоксид (E171)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

2 години

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 30°C.

Чувајте го блистерот во надворешното пакување за да се заштити од светлина.

6.5 Пакување

Транспарентен Триплекс (PVC-PE-PVDC)/Алуминиумски блистер: 30 меки капсули, во кутија

6.6 Упатство за употреба



Дутастерид се апсорбира преку кожа и мора да се избегне секаков контакт со отворените капсули. Во случај на допир со отворени капсули, засегнатата површина мора веднаш да се измие со вода и сапун (погледнете во точка 4.4).

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со законските регулативи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-2255/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

04.09.2017

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

10.11.2021

