

САЖЕТАК КАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКА

1. ИМЕ ЛЕКА

LESTEDON[®], 0,5 mg, капсуле, меке

INN: dutasterid

2. КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ САСТАВ

Једна капсула, мека садржи 0,5 mg дутастерида.

Помоћне супстанце са потврђеним дејством:

Једна капсула, мека садржи лецитин (соја) (E322).

Једна капсула, мека садржи пропиленгликолмонокаприлат.

За листу свих помоћних супстанци, видети одељак 6.1.

3. ФАРМАЦЕУТСКИ ОБЛИК

Капсула, мека.

Дугуљасте, меке, желатинске капсуле (приближних димензија 16,5 mm x 6,5 mm) светложуте боје, испуњене провидном течношћу.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

4.1. Терапијске индикације

Терапија умерених до тешких симптома бенигне хиперплазије простате (ВНР).

Смањење ризика од настанка акутне уринарне ретенције (АUR) и операције код пацијената са умереним до тешким симптомима ВНР.

За информације о дејствима терапије и популационим групама пацијената које су биле укључене у клиничка испитивања, видети одељак 5.1.

4.2. Дозирање и начин примене

Лек LESTEDON може да се примењује као монотерапија или у комбинацији са алфа блокатором тамсулосином (0,4 mg) (видети одељке 4.4, 4.8 и 5.1).

Одрасли (укључујући старије пацијенте)

Препоручена доза лека LESTEDON је једна капсула (0,5 mg) једном дневно, примењена оралним путем.

Капсулу треба прогутати целу, не жвакати је и не отворати, обзиром на то да садржај капсуле може изазвати иритацију орофарингеалне мукозе. Капсуле се могу узети уз оброк, или независно од оброка. Иако се у раном стадијуму терапије може уочити побољшање, може бити потребно и до 6 месеци до постизања одговарајућег терапијског одговора. Није неопходно прилагођавање дозе код старијих пацијената.

Оштећење функције бубрега

Није испитан утицај оштећења функције бубрега на фармакокинетику дутастерида. Није потребно прилагођавање дозе код пацијената са оштећењем функције бубрега (видети одељак 5.2).

Оштећење функције јетре

Није испитан утицај оштећења функције јетре на фармакокинетику дутастерида, стога је неопходан опрез при примени лека код пацијената са благим до умереним оштећењем функције јетре (видети одељке 4.4 и 5.2). Контраиндикована је примена дутастерида код пацијената са тешким оштећењем функције јетре (видети одељак 4.3).

4.3. Контраиндикације

Примена лека LESTEDON је контраиндикована код:

- жена, деце и адолесцената (видети одељак 4.6);
- пацијената који су преосетљиви на дутастерид, друге инхибиторе 5-алфа редуктазе, соју, кикирики или на било коју од помоћних супстанци наведених у одељку 6.1;
- пацијената са тешким оштећењем функције јетре.

4.4. Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека

Узимајући у обзир потенцијално повећан ризик од појаве нежељених дејстава (укључујући појаву срчане инсуфицијенције), примена комбиноване терапије треба да буде прописана након пажљиве процене користи и ризика примене, као и након разматрања примене алтернативних терапијских могућности, укључујући монотерапију (видети одељак 4.2).

Карцином простате и тумори високог степена малигнитета

REDUCE студија, четворогодишња, мултицентрична, рандомизована, двоструко слепа, плацебо контролисана студија је испитивала дејство дутастерида у дози од 0,5 mg дневно код пацијената са високим ризиком за настанак карцинома простате (укључујући мушкарце од 50 до 75 година са вредностима PSA од 2,5 до 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ и негативном биопсијом простате 6 месеци пре укључивања у студију) у поређењу са плацебом. Резултати ове студије су открили већу инциденцу појаве карцинома простате Gleason скорa 8-10 код мушкараца који су на терапији дутастеридом ($n=29$, 0,9%) у поређењу са плацебом ($n=19$, 0,6%). Однос између дутастерида и карцинома простате Gleason скорa 8-10 није јасан. Потребно је редовно прегледати пацијенте мушког пола који узимају терапију дутастеридом у циљу процене ризика од појаве карцинома простате (видети одељак 5.1).

Простата специфични антиген (PSA)

Концентрација простата специфичног антигена (PSA) у серуму је важан фактор у откривању карцинома простате. Примена дутастерида, након 6 месеци терапије, доводи до смањења концентрације PSA у серуму мушкараца за приближно 50%.

Неопходно је да пацијенти, који примењују терапију дутастеридом, имају нову почетну вредност PSA установљену након примене дутастерида у периоду од 6 месеци. Након наведеног периода, препоручује се редовно праћење вредности PSA. Свако потврђено повећање вредности PSA од најмање вредности у току примене терапије дутастеридом може указати на постојање карцинома простате или одсуство комплијансе од стране пацијента током терапије дутастеридом и стога мора бити пажљиво процењено, чак и уколико су наведене вредности у оквиру уобичајеног распона вредности за мушкарце који не узимају инхибиторе 5 α -редуктазе (видети одељак 5.1). Приликом интерпретације PSA вредности код пацијената који су на терапији дутастеридом потребно је захтевати претходну PSA вредност у циљу поређења.

Након што је одређена нова почетна PSA вредност, терапија дутастеридом не утиче на коришћење PSA као теста који може бити од помоћи у дијагностификовању карцинома простате.

Вредност укупног PSA у серуму се враћа на почетну вредност најдуже 6 месеци након прекида терапије. Однос вредности слободног и укупног PSA остаје непромењен чак и под утицајем дутастерида. Уколико се лекари одлуче за коришћење процента слободног PSA као параметра при откривању карцинома простате код мушкараца подвргнутих терапији дутастеридом, није неопходно прилагођавање његових вредности.

Пре почетка терапије леком LESTEDON неопходни су дигитални ректални преглед пацијента, као и други прегледи у циљу дијагностике карцинома простате, уз периодично понављање наведених прегледа.

Кардиоваскуларни нежељени догађаји

У два четворогодишња клиничка испитивања, инциденца појаве срчане инсуфицијенције (скуп пријављених догађаја, примарно срчане инсуфицијенције и конгестивне срчане инсуфицијенције) била је маргинално већа у групи испитаника код којих је примењивана комбинована терапија дутастерида и неког од алфа блокатора, примарно тамсулосина, у односу на групу испитаника код којих није примењивана комбинована терапија.

Међутим, инциденца појаве срчане инсуфицијенције у овим испитивањима је била мања у свим активно леченим групама у поређењу са плацебо групом, и остали доступни подаци за дутастерид или алфа блокаторе не подржавају закључак о повећаним кардиоваскуларним ризицима (видети одељак 5.1).

Неоплазија дојки

Постоје извештаји о појави карцинома дојке код мушкараца који су примењивали дутастерид у току клиничких испитивања и у току постмаркетиншког праћења. Међутим, епидемиолошке студије су показале повећање ризика од развоја карцинома дојки код мушкараца у комбинованој терапији са инхибиторима 5–алфа редуктазе (видети одељак 5.1). Неопходно је да лекари упозоре пацијенте да одмах пријаве било какве измене у ткиву дојке, као што су квржице или појаве исцедка из брадавице.

Оштећења капсула

С обзиром на то да се дутастерид ресорбује преко коже, стога, жене, деца и адолесценти морају да избегавају контакт са оштећеним капсулама (видети одељак 4.6). Уколико дође до контакта са оштећеним капсулама, потребно је одмах опрати сапуном и водом предео коже који је био у контакту са садржајем капсуле.

Оштећење функције јетре

Није испитана примена дутастерида код пацијената са обољењем јетре. Дутастерид треба примењивати са опрезом код пацијената са благим до умереним оштећењем функције јетре (видети одељке 4.2, 4.3 и 5.2).

Лек LESTEDON садржи пропиленгликолмонокаприлат.

Овај лек садржи 103 mg пропиленгликола (у облику пропиленгликолмонокаприлат) у једној капсули.

4.5. Интеракције са другим лековима и друге врсте интеракција

За информације о смањењу вредности PSA у серуму у току терапије дутастеридом и смерницама за откривање карцинома простате, видети одељак 4.4.

Утицај других лекова на фармакокинетику дутастерида

Истовремена примена са CYP3A4 и/или П-гликопротеин инхибиторима:

Дутастерид се углавном елиминише путем метаболизма. *In vitro* испитивања показују да је метаболизам дутастерида катализован изоензимима CYP3A4 и CYP3A5. Нису спроведена формална испитивања интеракције са снажним CYP3A4 инхибиторима. Ипак, у популационој фармакокинетичкој студији, концентрације дутастерида у серуму биле су у просеку 1,6 до 1,8 пута веће код малог броја пацијената који су истовремено лечени верапамилом или дилтиаземом (умерени инхибитори CYP3A4 и инхибитори П-гликопротеина) у поређењу са осталим пацијентима.

Дуготрајна, истовремена примена дутастерида са лековима који су снажни инхибитори изоензима CYP3A4 (као што су ритонавир, индинавир, нефазодон, итраконазол, кетоназол који се примењују оралним путем) може повећати концентрацију дутастерида у серуму. Мало је вероватна даља инхибиција 5-алфа редуктазе при продуженој изложености дутастериду. Међутим, уколико дође до појаве нежељених дејстава, потребно је размотрити могућност смањења учесталости дозирања дутастерида. У случају ензимске инхибиције, дуго полувреме елиминације може се додатно продужити и може бити потребно више од 6 месеци истовремене терапије до поновног постизања стања равнотеже.

Примена 12 g холестерина један сат након примене појединачне дозе дутастерида од 5 mg не утиче на фармакокинетику дутастерида.

Утицај дутастерида на фармакокинетику других лекова

Дутастерид нема утицај на фармакокинетику варфарина или дигоксина. Из наведеног се може закључити да дутастерид не инхибира/индукује CYP2C9 нити транспортер П-гликопротеин. Студије интеракције *in vitro* указују да дутастерид не инхибира изоензиме CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4.

У малом испитивању на здравим мушкарцима (N=24) у трајању од две недеље, није примећен утицај дутастерида (0,5 mg дневно) на фармакокинетику тамсулосина или теразосина. У наведеном испитивању нису примећене фармакодинамске интеракције.

4.6. Плодност, трудноћа и дојење

Примена лека LESTEDON је контраиндикована код жена.

Трудноћа

Као и други инхибитори 5-алфа редуктазе, дутастерид инхибира конверзију тестостерона у дихидротестостерон и може, уколико га примени жена која носи плод мушког пола, спречити развој спољашњих гениталија плода (видети одељак 4.4). Пронађене су мале количине дутастерида у сперми испитаника који примењују 0,5 mg дутастерида дневно. Није познато да ли ће доћи до појаве нежељених дејстава на плод мушког пола уколико је мајка изложена сперми пацијента који је на терапији дутастеридом (ризик је највећи током првих 16 недеља трудноће).

Као и код свих инхибитора 5-алфа редуктазе, уколико је партнерка пацијента који је на терапији дутастеридом у другом стању или постоји могућност да је у другом стању, препоручује се употреба кондома у циљу спречавања изложености партнерке сперми пацијента.

За информације о претклиничким подацима, видети одељак 5.3.

Дојење

Није познато да ли се дутастерид излучује у мајчино млеко.

Плодност

Постоје извештаји о утицају дутастерида на карактеристике сперме (смањење броја сперматозоида, запремине сперме и покретљивости сперматозоида) код здравих мушкараца (видети одељак 5.1). Не може се искључити могућност смањења плодности код мушкараца.

4.7. Утицај лека на способност управљања возилима и руковања машинама

На основу фармакодинамичких својстава дутастерида, не очекује се да терапија дутастеридом утиче на способност управљања возилима или руковања машинама.

4.8. Нежељена дејства

Примена дутастерида у монотерапији

Код приближно 19% од укупно 2167 пацијената који су узимали дутастерид током периода од две године у фази III плацебо-контролисаних клиничких испитивања, током прве године терапије дошло је до појаве нежељених дејстава. Већина нежељених дејстава испољила су се на репродуктивном систему и била су блага до умерена. Није дошло до промене профила нежељених догађаја током наредне 2 године у оквиру продужених отворених клиничких испитивања.

У табели наведеној у наставку текста приказане су нежељене реакције добијене из контролисаних клиничких испитивања и постмаркетиншког праћења. Наведени нежељени догађаји, добијени из клиничких испитивања су према процени испитивача повезани за примену лека (са инциденцом већом или једнаком 1%), јављали су се са већом инциденцом код пацијената који су били на терапији дутастеридом у односу на плацебо током прве године терапије. Нежељени догађаји током постмаркетиншког праћења, прикупљени су из спонтаних пријава; стога је права инциденца непозната.

Веома често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), повремено ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), веома ретко ($< 1/10000$), непозната учесталост (не може се проценити на основу доступних података).

Класа система органа	Нежељена реакција	Инциденца на основу података добијених из клиничких испитивања	
		Инциденца током 1. године терапије (n=2167)	Инциденца током 2. године терапије (n=1744)
Поремећаји репродуктивног система и дојки	Импотенција*	6,0%	1,7%
	Измењен (смањен) либидо*	3,7%	0,6%
	Поремећаји ејакулације*^	1,8%	0,5%
	Поремећаји дојки ⁺	1,3%	1,3%
Поремећаји имунског система	Алергијске реакције укључујући осип, пруритус, уртикарију, локализовани едем и ангиоедем	Инциденца процењена на основу постмаркетиншких података	
Психијатријски поремећаји	Депресија	Непозната учесталост	
Поремећаји коже и поткожног ткива	Алопеција (примарно смањење маљавости тела), хипертрихоза	Повремено	
Поремећаји репродуктивног система и дојки	Бол и отицање тестиса	Непозната учесталост	

* Наведени нежељени догађаји на нивоу сексуалне функције повезани су са применом дутастерида (укључујући монотерапију и комбинацију са тамсулосином). Они могу бити присутни и након престанка терапије. Утицај дутастерида на њихово трајање није познат.

^ Укључује смањење запремине сперме.

⁺ Укључује осетљивост дојки и увећање дојки

Примена дутастерида у комбинованој терапији са алфа блокатором тамсулосином

Подаци добијени из четворогодишњег клиничког испитивања CombAT, у коме је поређена примена 0,5 mg дутастерида (n=1623) и 0,4 mg тамсулосина (n=1611) једном дневно као монотерапија и у комбинованој терапији (n=1610), показали су да је инциденца било којих нежељених догађаја, који су према процени испитивача повезани са применом лека, током прве, друге, треће и четврте године

терапије износила 22%, 6%, 4% и 2%, тим редом, за комбиновану дутастерид/тамсулосин терапију, 15%, 6%, 3% и 2%, тим редом, за монотерапију дутастеридом и 13%, 5%, 2% и 2%, тим редом, за монотерапију тамсулосином. Већа инциденца нежељених догађаја у групи којој је примењена комбинована терапија током прве године терапије, била је последица веће инциденце репродуктивних поремећаја, углавном поремећаја ејакулације, који су примећени у овој групи.

Током прве године терапије у CombAT клиничком испитивању, на основу процене испитивача, пријављени су нежељени догађаји наведени у наставку текста повезани са применом лека, са инциденцом једнаком 1% или већом; инциденца ових нежељених догађаја у току примене терапије у периоду од 4 године, приказана је у доле наведеној табели:

Класа система органа	Нежељена реакција	Инциденца током периода терапије			
		1. година	2. година	3. година	4. година
	Комбинација ^а (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)
Поремећаји нервног система	Вртоглавица				
	Комбинација ^а	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%
Кардиолошки поремећаји	Срчана инсуфицијенција (скуп пријављених догађаја ^б)				
	Комбинација ^а	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%
Поремећаји репродуктивног система и дојки	Импотенција ^ц				
	Комбинација ^а	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%
	Измењен (смањен) либидо ^д				
	Комбинација ^а	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Дутастерид	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Тамсулосин	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
	Поремећаји ејакулације ^{е,ф}				
	Комбинација ^а	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%
Поремећаји дојки ^г					
Комбинација ^а	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%	

^аКомбинација = дутастерид 0,5 mg једном дневно плус тамсулосин 0,4 mg једном дневно

^бСрчана инсуфицијенција је скуп пријављених догађаја који обухвата конгестивну срчану инсуфицијенцију, срчану инсуфицијенцију, инсуфицијенцију леве коморе, акутну срчану инсуфицијенцију, кардиогени шок, акутну инсуфицијенцију леве коморе, инсуфицијенцију десне коморе, акутну инсуфицијенцију десне коморе, инсуфицијенцију коморе, кардиопулмонарну инсуфицијенцију, конгестивну кардиомиопатију.

^вНаведени нежељени догађаји на нивоу сексуалне функције, повезани су са применом дутастерида (укључујући монотерапију и комбинацију са тамсулосином). Они могу бити присутни и након престанка терапије. Утицај дутастерида на њихово трајање није познат.

^дУкључује осетљивост дојки и увећање дојки.

^еУкључује смањење запремине сперме.

Остали подаци

У оквиру REDUCE клиничког испитивања, показана је већа инциденца карцинома простате *Gleason* скорa 8-10 у групи пацијената мушког пола који су били на терапији дутастеридом у односу на групу у којој је био примењен плацебо (видети одељке 4.4. и 5.1).

Није утврђено да ли постоји утицај дутастерида на смањење величине простате или су фактори повезани са клиничким испитивањем утицали на резултате наведене студије.

Постоје извештаји о појави карцинома дојки код мушкараца забележених у току клиничких испитивања и постмаркетиншког праћења (видети одељак 4.4).

Пријављивање нежељених реакција

Пријављивање сумњи на нежељене реакције после добијања дозволе за лек је важно. Тиме се омогућава континуирано праћење односа користи и ризика лека. Здравствени радници треба да пријаве сваку сумњу на нежељене реакције на овај лек Агенцији за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС):

Агенција за лекове и медицинска средства Србије
Национални центар за фармаковигиланцу
Војводе Степе 458, 11221 Београд
Република Србија
факс: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Предозирање

У испитивањима код добровољаца, појединачне дневне дозе дутастерида до 40 mg/дневно (80 пута веће од терапијске дозе) примењиване су 7 дана без значајног утицаја на безбедност пацијената. У клиничким испитивањима, дозе од 5 mg дневно примењиване су код испитаника унутар периода од 6 месеци без појаве додатних нежељених дејстава, у односу на нежељена дејства уочена након примене терапијских доза од 0,5 mg. Не постоји специфични антидот за дутастерид, стога при сумњи на предозирање треба применити одговарајућу симптоматску и супортивну терапију.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАЦИ

5.1. Фармакодинамски подаци

Фармакотерапијска група: Уролошки лекови; инхибитори тестостерон-5-алфа редуктазе

АТС шифра: G04CB02

Дутастерид смањује концентрације циркулишућег дихидротестостерона (ДНТ) инхибицијом типа 1 и типа 2 изоензима 5-алфа редуктазе, који су одговорни за конверзију тестостерона у 5-алфа-ДНТ.

Примена дутастерида у монотерапији

Утицај на ДНТ/тестостерон:

Утицај дневне дозе дутастерида на смањење концентрације ДНТ је дозно зависан и може се приметити унутар периода од 1 до 2 недеље (смањење износи 85%, односно 90%).

Код пацијената са ВНР лечених дутастеридом у дози од 0,5 mg/дневно, медијана смањења концентрације ДНТ у серуму износила је 94% у првој години и 93% у другој години, док је медијана повећања концентрације тестостерона у серуму износила 19% у првој и другој години.

Утицај на величину простате:

Запажено је значајно смањење величине простате већ месец дана након почетка терапије и смањивање се наставило током 24 месеца ($p < 0,001$). Примена дутастерида је довела до просечног смањења величине простате од 23,6% (са почетних 54,9 mL на 42,1 mL) у 12. месецу, у поређењу са просечним смањењем од 0,5% (са 54,0 mL на 53,7 mL) у плацебо групи.

Запажено је и значајно ($p < 0,001$) смањење величине прелазне зоне простате од 17,8% (са почетних 26,8 mL на 21,4 mL) у групи у којој је примењен дутастерид почевши од 1. месеца након почетка терапије, током наредна 24 месеца, у поређењу са просечним повећањем од 7,9% (са почетних 26,8 mL на 27,5 mL) у плацебо групи у 12. месецу. Тренд смањења величине простате, који је уочен током прве 2 године двоструко - слепог терапијског режима, настављен је током додатне 2 године продужених отворених клиничких испитивања. Смањење величине простате доводи до побољшања симптома и смањења ризика за настанак АUR и хируршке терапије ВНР.

Клиничка ефикасност и безбедност

Примена дутастерида у дози од 0,5 mg дневно или плацеба испитана је код 4325 мушких испитаника са умереним до тешким симптомима ВНР, величине простате ≥ 30 mL и PSA вредностима у распону између 1,5 и 10 ng/mL током три примарна двогодишња мултицентрична, мултинационална, плацебо-контролисана, двоструко-слепа клиничка испитивања ефикасности. Истраживања су настављена у виду продужених отворених клиничких испитивања до периода од 4 године. Сви пацијенти, и даље укључени у истраживање, добијали су исту дозу од 0,5 mg дутастерида. На крају четворогодишњег клиничког испитивања било је 37% иницијално плацебо-рандомизованих пацијената и 40% дутастерид-рандомизованих пацијената. Већина (71%) од 2340 испитаника у продуженом отвореном клиничком испитивању, учествовала је до краја додатног двогодишњег отвореног терапијског режима (енгл. *open-label treatment*).

Најважнији параметри клиничке ефикасности били су Индекс симптома Америчке уролошке асоцијације (AUA-SI), максимални уринарни проток (Q_{max}) и инциденца акутне уринарне ретенције и хируршке интервенције у вези са ВНР.

AUA-SI је упитник који се састоји из седам делова, о симптомима повезаним са ВНР са максималним резултатом од 35. На почетку испитивања просечни резултат износио је приближно 17. Након шест месеци, годину дана и две године терапије, плацебо група имала је просечно побољшање од 2,5; 2,5 и 2,3 поена, тим редом, док је побољшање у групи код које је примењен дутастерид износило 3,2; 3,8 и 4,5 поена, тим редом. Разлике између група биле су статистички значајне. Побољшање у резултатима AUA-SI које је уочено током прве 2 године двоструко-слепог терапијског режима се одржавало током додатне 2 године продужених отворених клиничких испитивања.

Q_{max} (максимални уринарни проток)

Просечна почетна вредност Q_{max} током испитивања је износила приближно 10 mL/секунда (нормални $Q_{max} \geq 15$ mL/секунда). Након годину дана, односно две године терапије, проток у плацебо групи се побољшао за 0,8 и 0,9 mL/секунда тим редом и за 1,7 и 2,0 mL/секунда у групи код које је примењен дутастерид. Разлика између група је била статистички значајна током периода између 1. и 24. месеца. Пораст до максималне брзине уринарног протока уочен је током прве две године двоструко-слепог терапијског режима и одржаван је током додатне 2 године продужених отворених клиничких испитивања.

Акутна уринарна ретенција и хируршка интервенција

Након две године терапије, инциденца АUR износила је 4,2% у плацебо групи, у односу на 1,8% у групи која је добијала дутастерид (смањење ризика од 57%). Наведена разлика је статистички значајна и подразумева да 42 пацијента (95% CI 30-73) треба да буде подвргнуто двогодишњој терапији, како би се избегао један случај АUR.

Инциденца хируршких интервенција повезаних са ВНР након две године износила је 4,1% у плацебо групи и 2,2% у групи која је добијала дутастерид (смањење ризика од 48%). Наведена разлика је статистички значајна и подразумева да 51 пацијент (95% CI 33-109) треба да буде подвргнут двогодишњој терапији, како би се избегла једна хируршка интервенција.

Густина косе

Дејство дутастерида на густину косе није формално испитивано током фазе III, међутим инхибитори 5-алфа редуктазе могу смањити опадање косе и индуковати раст косе код испитаника са мушким типом губитка косе (мушка андрогена алопеција).

Функција тиреоидне жлезде

Функција тиреоидне жлезде праћена је током једногодишњег испитивања, код здравих мушкараца. На крају једногодишње терапије, концентрације слободног тироксина биле су стабилне при терапији дутастеридом, али су концентрације TSH биле благо повећане (за 0,4 mIU/mL) у поређењу са плацебом. Међутим, иако су концентрације TSH биле променљиве, средње вредности TSH (1,4 – 1,9 mIU/mL) остале су у оквиру очекиваних вредности (0,5 – 5/6 mIU/mL), концентрације слободног тироксина остале су унутар граница очекиваних вредности и биле су сличне за плацебо и дутастерид терапијску групу. Промене вредности TSH нису биле клинички значајне. Ни у једном клиничком испитивању није доказано да дутастерид неповољно утиче на тиреоидну функцију.

Неоплазија дојки

У двогодишњим клиничким испитивањима, у оквиру којих је изложеност дутастериду била 3374 пацијент-године, као и у време регистрације у двогодишњем продуженом отвореном клиничком испитивању, забележена су 2 случаја карцинома дојки код пацијената лечених дутастеридом и 1 случај код пацијента који је примао плацебо. У четворогодишњим CombAT и REDUCE клиничким испитивањима у оквиру којих је изложеност дутастериду била 17489 пацијент-година, а изложеност комбинацији дутастерида и тамсулосина 5027 пацијент-година, ни у једној од наведених група није била забележена појава карцинома дојки код мушкараца.

Две епидемиолошке студије, где су праћене контроле случаја, једна спроведена у САД (n=339 случаја карцинома дојки и n=6780 контролних случајева) и друга у здравственим базама података Велике Британије (n=398 случаја карцинома дојки и n=3930 контролних случајева), нису показале повећање ризика од развоја карцинома дојки приликом истовремене примене инхибитора 5-алфа редуктазе (видети одељак 4.4). Резултати прве студије нису идентификовали позитивну везу за карцином дојке код мушкараца (релативни ризик за ≥ 1 године примене пре дијагнозе карцинома дојке у поређењу са <1 година примене: 0,70: 95% CI 0,34, 1,45). У другој студији, процењени однос шанси (енгл. *odds ratio*) за развој карцинома дојке који је повезан са применом инхибитора 5-алфа редуктазе у поређењу где није било примене је 1,08: 95% CI 0,62, 1,87.

Није утврђена узрочна веза између појаве карцинома дојки код мушкараца и дуготрајне примене дутастерида.

Утицај на плодност код мушкараца:

Утицај дозе дутастерида од 0,5 mg/дневно на карактеристике семене течности, испитиван је код здравих испитаника старости од 18. до 52. године (n=27 дутастерид, n=23 плацебо) током 52 недеље терапије и 24 недеље пост-терапијског праћења. У 52. недељи испитивања, у групи која је примала дутастерид, просечни проценат смањења укупног броја сперматозоида у односу на почетне вредности, запремине сперме и покретљивости сперматозоида износио је 23%, 26% и 18%, тим редом, након прилагођавања променама у плацебо групи у односу на почетне вредности. Није било промена у концентрацији и морфологији сперме. Након 24 недеље праћења, средња вредност процента промене укупног броја сперматозоида у групи којој је примењен дутастерид остала је 23% мања у односу на почетну вредност. Средње вредности свих параметара, у свим временским тачкама остале су унутар очекиваних вредности и нису достигле унапред одређени критеријум за клинички значајну промену (30%). Код два испитаника из групе која је добијала дутастерид, у 52. недељи је дошло до смањења броја сперматозоида више од 90% у односу на почетну вредност, уз делимични опоравак током 24 недеље праћења. Не може се искључити могућност смањења плодности мушкараца.

Примена дутастерида у комбинованој терапији са алфа блокатором тамсулосином

У мултицентричном, мултинационалном, рандомизованом двоструко-слепом клиничком испитивању на паралелним групама (CombAT испитивање), процењена је примена дутастерида у дози од 0,5 mg/дневно (n=1623), тамсулосина у дози од 0,4 mg/дневно (n=1611) или комбинована примена

дутастерида у дози од 0,5 mg и тамсулосина у дози од 0,4 mg (n=1610) код мушких испитаника са умереним до тешким симптомима ВНР, величине простате ≥ 30 mL и вредности PSA у распону од 1,5 – 10 nanogram/mL. Приближно 53% испитаника претходно је било изложено дејству инхибитора 5-алфа редуктазе или терапији алфа блокаторима. Примарни параметар праћења ефикасности током прве 2 године терапије огледао се у промени вредности Интернационалног простата симптом SCORE (енгл. *International Prostate Symptom Score*, IPSS), стандардизовани упитник од 8 делова, заснован на AUA-SI са додатним питањима која се односе на квалитет живота. Секундарни параметри праћења ефикасности током прве две године терапије укључивале су вредности максималног уринарног протока (Q_{max}) и величине простате.

Комбинована терапија је постигла статистичку значајност за IPSS у 3. месецу у поређењу са дутастеридом и у 9. месецу у поређењу са тамсулосином. Комбинација је показала значајне вредности за Q_{max}, у 6. месецу у поређењу са дутастеридом и у поређењу са тамсулосином.

Примарни параметар праћења ефикасности терапије у трајању од 4 године, био је време до прве појаве AUR или операције у вези са ВНР. Након терапије у трајању од 4 године, примена комбиноване терапије је статистички значајно смањила ризик од AUR или операције у вези са ВНР (65,8% смањење ризика $p < 0,001$ [95% CI 54,7% до 74,1%]) у односу на монотерапију тамсулосином. Инциденца AUR или операције у вези са ВНР након клиничког испитивања у трајању од 4 године била је 4,2% код комбиноване терапије и 11,9% код примене тамсулосина ($p < 0,001$). У поређењу са применом дутастерида у монотерапији, комбинована терапија је смањила ризик од AUR или операције у вези са ВНР за 19,6% ($p = 0,18$ [95% CI -10,9% до 41,7%]). Инциденца AUR или операције у вези са ВНР након клиничког испитивања у трајању од 4 године, била је 4,2% за комбиновану терапију и 5,2% код примене дутастерида.

Секундарни параметри праћења ефикасности након терапије у трајању од 4 године подразумевају време клиничке прогресије (дефинисане као комбинација параметара: погоршање IPSS за ≥ 4 поена, појава AUR повезана са ВНР, инконтиненција, инфекција уринарног тракта (IUT) и бубрежна инсуфицијенција), промену IPSS, максимални уринарни проток (Q_{max}) и волумен простате. Резултати након примене терапије унутар периода од 4 године наведени су у табели у даљем тексту:

Параметар	Временска одредница	Комбинација	Дутастерид	Тамсулосин
AUR или операција у вези са ВНР (%)	Инциденца у 48. месецу	4,2	5,2	11,9a
Клиничка прогресија* (%)	48. месец	12,6	17,86	21,5a
IPSS (јединице)	[почетна вредност] 48. месец (промена у односу на почетну вредност)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,36	[16,4] -3,8a
Qmax (mL/s)	[почетна вредност] 48. месец (промена у односу на почетну вредност)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Величина простате (mL)	[почетна вредност] 48. месец (% промена у односу на почетну вредност)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Величина прелазне зоне простате (mL)#	[почетна вредност] 48. месец (% промена у односу на почетну вредност)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
Индекс ВНР утицаја (ВИ) (јединице)	[почетна вредност] 48. месец (промена у односу на почетну вредност)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,86	[5,3] -1,2a
8. питање IPSS (здравствено стање у вези са ВНР) (јединице)	[почетна вредност] 48. месец (промена у односу на почетну вредност)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,36	[3,6] -1,1a

Почетне вредности су средње вредности и промене у односу на почетне вредности су прилагођене средњим вредностима.

*Клиничка прогресија је дефинисана као скуп параметара: погоршање IPSS за ≥ 4 јединице, појава АUR догађаја у вези са ВНР, инконтиненција, инфекције уринарног тракта (IUT) и бубрежна инсуфицијенција.

#Мерено на одређеним местима (13% рандомизованих испитаника)

- Комбинована терапија постигла је статистичку значајност ($p < 0,001$) у поређењу са применом тамсулосина, у 48. месецу терапије
- Комбинована терапија постигла је статистичку значајност ($p < 0,001$) у поређењу са применом дутастерида, у 48. месецу терапије

Кардиоваскуларни нежељени догађаји

У оквиру четворогодишњег ВРН клиничког испитивања примене дутастерида у комбинацији са тамсулосином код 4844 испитаника мушког пола (CombAT клиничко испитивање) инциденца пријављених догађаја срчане инсуфицијенције у групи у којој је примењена комбинована терапија (14/1610, 0,9%) била је већа него у групи у којој је примењена монотерапија: дутастерид (4/1623, 0,2%) и тамсулосин (10/1611, 0,6%).

У оквиру другог четворогодишњег испитивања код 8231 испитаника мушког пола старости од 50 до 75 година, са претходно негативним налазом биопсије на карцином простате и почетном PSA вредношћу између 2,5 nanograms/mL и 10,0 nanograms/mL за особе мушког пола старости између 50 и 60 година или између 3,0 nanograms/mL и 10,0 nanograms/mL за особе мушког пола старијих од 60 година (REDUCE испитивање) забележена је већа инциденца пријављених догађаја срчане инсуфицијенције код испитаника код којих је примењена терапија дутастеридом у дози од 0,5 mg једном дневно (30/4105, 0,7%) у односу на испитанике код којих је примењен плацебо (16/4126, 0,4%). *Post-hoc* анализа наведеног испитивања показала је већу инциденцу пријављених догађаја срчане инсуфицијенције код испитаника код којих је примењена терапија дутастеридом уз истовремену примену алфа блокатора (12/1152, 1,0%) у односу на испитанике код којих је примењена терапија: дутастерид без примене алфа блокатора (18/2953, 0,6%), плацебо и алфа блокатор (1/1399, <0,1%), или плацебо без алфа блокатора (15/2727, 0,6%) (видети одељак 4.4).

У мета анализи 12 рандомизованих, плацебо или компаратор контролисаних клиничких студија (n=18802) у којима је процењиван ризик од развоја кардиоваскуларних нежељених догађаја приликом

примене дутастерида (у поређењу са контролама), нису пронађена конзистентна статистички значајна повећања ризика за настанак срчане инсуфицијенције (RR 1,05; 95% CI 0,71, 1,57), акутног инфаркта миокарда (RR 1,00; 95% CI 0,77, 1,30) или možданог удара (RR 1,20; 95% CI 0,88, 1,64).

Карцином простате и тумори високог степена малигнитета

У оквиру четворогодишњег испитивања поређења примене плацеба и дутастерида код 8231 испитаника мушког пола старости од 50 до 75 година, са претходно негативним налазом биопсије на карцином простате и почетном PSA вредношћу између 2,5 nanograma/mL и 10,0 nanograma/mL за особе мушког пола старости између 50 и 60 година или између 3 nanograma/mL и 10,0 nanograma/mL за особе мушког пола старијих од 60 година (REDUCE испитивање), за 6706 испитаника добијени су подаци након биопсије простате (првенствено предвиђене протоколом) и коришћени за одређивање Gleason-овог скорa. У наведеном испитивању, код 1517 испитаника дијагностификован је карцином простате. Већина карцинома простате откривених биопсијом у обе испитиване групе била је ниског степена малигнитета (Gleason скор 5-6, 70%).

Већа инциденца карцинома простате Gleason-овог скорa 8-10 забележена је у групи испитаника код којих је примењен дутастерид (n=29, 0,9%) у односу на групу код које је примењен плацебо (n=19, 0,6%) (p=0,15). У току прве и друге године испитивања, број испитаника са карциномом простате Gleason-овог скорa 8-10 био је једнак у групи у којој је примењен дутастерид (n=17, 0,5%) и групи у којој је примењен плацебо (n=18, 0,5%). У току треће и четврте године испитивања, већи број карцинома простате Gleason-овог скорa 8-10 забележен је у групи у којој је примењен дутастерид (n=12, 0,5%) у односу на групу у којој је примењен плацебо (n=1, <0,1%) (p=0,0035). Нема доступних података о утицају примене дутастерида након периода од 4 године код мушкараца са ризиком од развоја карцинома простате. Процент испитаника којима је дијагностификован карцином простате Gleason-овог скорa 8-10 био је конзистентан у току периода испитивања (у току прве и друге као и треће и четврте године испитивања) у групи у којој је примењен дутастерид (0,5% у току целог периода испитивања), док је у групи у којој је примењен плацебо, процент испитаника којима је дијагностификован карцином простате Gleason-овог скорa 8-10 био је нижи у току треће и четврте године испитивања у односу на прву и другу годину (<0,1% у односу на 0,5%, тим редом) (видети одељак 4.4). Није било разлике у инциденци појаве карцинома простате Gleason-овог скорa 7-10 (p=0,81).

Додатно двогодишње праћење REDUCE студије није идентификовало ниједан нови случај карцинома простате Gleason-овог скорa 8-10.

У четворогодишњој студији (CombAT) протоколом није била предвиђена биопсија и све дијагнозе карцинома простате су биле базиране на налазима предходно вршених биопсија, стопе карцинома са Gleason скором 8-10 су биле (n=8, 0,5%) код пацијената који су примали дутастерид, (n=11, 0,7%) код пацијената који су примали тамсулосин и (n=5, 0,3%) код пацијената који су примали комбиновану терапију.

Није утврђено да ли постоји узрочна повезаност примене дутастерида и појаве карцинома простате високог степена малигнитета.

Утицај на сексуалну функцију:

Дејства комбинације дутастерид-тамсулосин у фиксној дози на сексуалну функцију процењена су у двоструко слепом, плацебо контролисаном испитивању код сексуално активних мушкараца са ВРН (n = 243 комбинација дутастерид-тамсулосин, n = 246 плацебо). Статистички значајно (p <0,001) веће смањење (погоршање) резултата упитника о мушком сексуалном здрављу (енгл. *Men's Sexual Health Questionnaire*, MSHQ) уочено је током 12 месеци у групи која је примала комбиновану терапију. Смањење је углавном било повезано са погоршањем домена ејакулације и укупног задовољства, а не са доменом ерекције. Ова дејства нису утицала на перцепцију учесника у студији са комбинованом терапијом, која је била процењена статистички значајно већим задовољством током трајања студије у поређењу са плацебом (p <0,05). У овој студији сексуални нежељени догађаји су се јавили током 12 месеци терапије, а отприлике половина од њих се повукла у року од 6 месеци после терапије.

Познато је да комбинација дутастерида и тамсулосина и монотерапија дутастеридом узрокују нежељена дејства сексуалне функције (видети одељак 4.8).

Као што је примећено у другим клиничким студијама, укључујући CombAT и REDUCE, инциденца нежељених догађаја повезаних са сексуалном функцијом смањивала се током времена са наставком терапије.

5.2. Фармакокинетички подаци

Ресорпција

Након примене једне дозе дутастерида у појединачној дози од 0,5 mg оралним путем, време постизања максималне концентрације дутастерида у серуму износи 1 до 3 сата. Апсолутна биолошка расположивост је приближно 60%. Храна не утиче на биолошку расположивост дутастерида.

Дистрибуција

Дутастерид има велики волумен дистрибуције (300 до 500 L) и у великом проценту се везује за протеине плазме (>99,5%). У складу са дневним дозирањем, концентрације дутастерида у серуму достижу 65% концентрације у стању равнотеже након месец дана, а приближно 90% након три месеца.

Концентрације у серуму у стању равнотеже (C_{ss}) од приближно 40 nanograms/mL, постижу се након 6 месеци примене 0,5 mg дневно. Просечно 11,5% дутастерида прелази из серума у сперму.

Биотрансформација

Дутастерид се у великом обиму метаболише *in vivo*. *In vitro*, дутастерид се метаболише путем цитохрома P450 3A4 и 3A5 у три монохидроксилна метаболита и један дихидроксилни метаболит.

Након оралне примене дутастерида у дози од 0,5 mg/дневно до стања равнотеже, путем фецеса се у непромењеном облику излучује 1,0% до 15,4% (просечно 5,4%) дутастерида.

Остатак се излучује путем фецеса у облику 4 главна метаболита који чине 39%, 21%, 7%, и 7% материјала повезаног са леком и 6 споредних метаболита (чине мање од 5%). У хуманом урину откривени су трагови неизмењеног дутастерида (мање од 0,1% дозе).

Елиминација

Елиминација дутастерида је дозно зависна и могу се описати два паралелна пута елиминације, један који се може сатурисати при клинички релевантним концентрацијама и други који се не може сатурисати.

При малим концентрацијама у серуму (мање од 3 nanograms/mL), дутастерид се брзо елиминише како путем елиминације која зависи од концентрације, тако и путем независним од концентрације лека. Након примене појединачних доза дутастерида од 5 mg или мање, долази до брзе елиминације лека и полувреме елиминације лека је кратко и износи 3 до 9 дана.

При примени лека у терапијским концентрацијама, након поновљеног дозирања од 0,5 mg/дневно, доминира спорији, линеарни пут елиминације и полувреме елиминације износи приближно 3 до 5 недеља.

Старији пацијенти

Фармакокинетика дутастерида испитивана је код 36 здравих, мушких испитаника старости између 24 и 87 година, након примене појединачне дозе од 5 mg дутастерида. Није примећен значајан утицај старости пацијента на изложеност дутастериду, али је полувреме елиминације дутастерида било краће код мушкараца млађих од 50 година. Није утврђена статистичка значајност разлике полувремена елиминације лека између старосне групе 50 до 69 година и групе са особама старијим од 70 година.

Оштећење функције бубрега

Није испитан утицај оштећења функције бубрега на фармакокинетику дутастерида. Међутим, у хуманом урину, у стању равнотеже је пронађено мање од 0,1% примењене дозе од 0,5 mg дутастерида, па се не очекује клинички значајно повећање концентрације дутастерида у плазми код пацијената са оштећењем функције бубрега (видети одељак 4.2).

Оштећење функције јетре

Није испитан утицај дутастерида на фармакокинетику код оштећења функције јетре (видети одељак 4.3). Како се дутастерид углавном елиминише метаболичким путем, очекује се да ће код наведених пацијената бити повећана концентрација дутастерида у плазми, а полувреме елиминације дутастерида продужено (видети одељке 4.2 и 4.4).

5.3. Претклинички подаци о безбедности лека

Досадашња испитивања опште токсичности, генотоксичности и карциногености нису указала на посебан ризик примене код људи.

Студије репродуктивне токсичности спроведене на мужјацима пацова, показале су смањење масе простате и семених кесица, смањену секрецију помоћних гениталних жлезда и редуцију показатеља плодности (услед фармаколошког дејства дутастерида). Није позната клиничка релевантност наведених података.

Као и код примене других инхибитора 5-алфа редуктазе, примећена је феминизација фетуса мушког пола код пацова и кунића након примене дутастерида током гестације. Дутастерид је детектован у крви женки пацова након укрштања са мужјацима који су примали дутастерид. Након примене дутастерида током гестације код примата, није примећена феминизација фетуса мушког пола при концентрацијама у крви значајно већим од оних које се могу јавити у људској сперми. Мало је вероватно ће се јавити нежељена дејства код фетуса мушког пола услед преноса дутастерида путем сперме.

6. ФАРМАЦЕУТСКИ ПОДАЦИ

6.1. Листа помоћних супстанци

Садржај капсуле:

Пропиленгликолмонокаприлат, тип II;
Бутилхидрокситолуен (E321).

Састав омотача капсуле:

Желатин;
Глицерол;
Титан-диоксид (E171).

Остале супстанце:

Триглицериди (средње дужине ланца);
Лецитин (соја) (E322).

6.2. Инкомпатибилност

Није применљиво.

6.3. Рок употребе

3 године.

6.4. Посебне мере опреза при чувању

Чувати на температури до 30°C.

Чувати у оригиналном паковању ради заштите од светлости.

6.5. Природа и садржај паковања

Унутрашње паковање је провидни трослојни PVC/PE/PVDC//Al блистер, који садржи 15 капсула, меких.

Спољашње паковање је сложива картонска кутија у којој се налазе 2 блистера (укупно 30 капсула, меких) и Упутство за лек.

6.6. Посебне мере опреза при одлагању материјала који треба одбацити након примене лека

С обзиром на то да се дутастерид ресорбује преко коже, потребно је избегавати контакт са оштећеним капсулама. Уколико дође до контакта са оштећеном капсулом, потребно је одмах опрати сапуном и водом предео коже који је био у контакту са садржајем капсуле (видети одељак 4.4).

Сву неискоришћену количину лека или отпадног материјала након његове употребе треба уклонити у складу са важећим прописима.

7. НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ

АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД
Праховска 3, Београд

8. БРОЈ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

000456306 2023

9. ДАТУМ ПРВЕ ДОЗВОЛЕ И ДАТУМ ОБНОВЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Датум прве дозволе: 14.02.2019.

Датум последње обнове дозволе: 08.08.2024.

10. ДАТУМ РЕВИЗИЈЕ ТЕКСТА

Август, 2024.