

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Версия №

2017-256
2011-2019

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дутастерид Екофарм 0,5 mg капсули, меки
Dutasteride Ecopharm 0,5 mg capsules, soft

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула Дутастерид Екофарм съдържа 0,5 mg дутастерид (*dutasteride*).

Помощни вещества с известно действие: всяка капсула Дутастерид Екофарм съдържа глицерол.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, мека

Дутастерид Екофарм меки капсули са размер 6, продълговати, жълти, непрозрачни капсули, пълни с безцветна до бледо жълта, мазна течност или мека маса, без надписи.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на умерено тежка до тежка симптоматика на доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ).

Намаляване на риска от остра ретенция на урина и хирургическа намеса при пациенти с умерено тежки до тежки симптоми на ДПХ.

За информация относно ефектите от лечението и различните групи пациенти, проучени в клиничните изпитвания, вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дутастерид Екофарм може да се прилага самостоятелно или в комбинация с алфа-блокера тамсулозин (0,4 mg) (вижте точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Възрастни (включително пациенти в старческа възраст)

Препоръчителната доза е дутастерид е една капсула (0,5 mg), приета перорално, веднъж дневно.
При пациенти в старческа възраст не се налага адаптиране на дозата.

Пациенти с бъбречно увреждане

Влиянието на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на дутастерид не е проучвано.
При пациенти с бъбречно увреждане не се предвижда адаптиране на дозата (вижте точка 5.2).



Пациенти с чернодробно увреждане

Влиянието на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на дутастерид не е проучвано, поради което дутастерид трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане (вижте точки 4.4 и 5.2). Употребата на дутастерид при пациенти с тежко чернодробно увреждане е противопоказана (вижте точка 4.3).

Начин на приложение

Капсулите трябва да се поглъщат цели, без да се дъвчат или отварят, тъй като контактът със съдържанието на капсулата може да предизвика дразнене на орофарингеалната лигавица.

Капсулата може да се приема със или без храна.

Въпреки, че подобрене може да се наблюдава на ранен етап от лечението, може да отнеме до 6 месеца преди да се постигне терапевтичен отговор.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, други 5-алфа редуктазни инхибитори или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Жени, деца и юноши (вижте точка 4.6).
- Пациенти с тежко чернодробно увреждане.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Комбинираната терапия трябва да се предписва само след внимателна оценка на съотношението полза/риск, поради потенциално повишения риск от нежелани лекарствени реакции (включително сърдечна недостатъчност) и след обмисляне на алтернативни терапевтични възможности, включително монотерапия (вижте точка 4.2).

Сърдечно-съдови нежелани събития

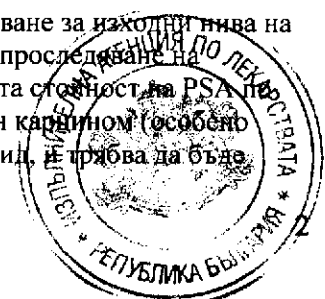
В две 4-годишни клинични проучвания, честотата на сърдечната недостатъчност (комбиниран термин за докладвани събития, главно сърдечна недостатъчност и конгестивна сърдечна недостатъчност) е била по-висока при пациенти, които са били на комбинирано лечение с дутастерид и алфа-блокери, предимно тамсулозин, отколкото при пациенти, които не са приемали комбинацията. Въпреки това в тези проучвания честотата на сърдечната недостатъчност е била по-ниска при групите, подложени на активно лечение, в сравнение с плацебо групата. Други налични данни за дутастерид и алфа₁-адренорецепторни антагонисти не подкрепят заключение за повишени сърдечно-съдови рискове (вижте точка 5.1).

Ефекти върху простатно-специфичния антиген (PSA) и установяване на карцином на простатата

Ректално туширане, както и други методи за установяване на карцином на простатата трябва да се извършват на пациенти с ДПХ, преди започване на терапия с дутастерид, както и периодично след това.

Серумната концентрация на простатно-специфичния антиген е важен елемент за откриването на простатен карцином. След 6-месечно лечение дутастерид води до понижаване на средните серумни нива на PSA с приблизително 50%.

На пациенти, които приемат дутастерид, трябва да се направи ново изследване за изходни нива на PSA на шестия месец след началото на терапията. Препоръчва се редовно проследяване на стойностите на PSA след това. Всяко потвърдено повишение от най-ниската стойност на PSA по време на лечението с дутастерид може да е сигнал за наличие на простатен карцином (особено карцином в напреднал стадий) или липса на ефект от терапията с дутастерид, и трябва да бъде



внимателно анализирано, дори ако тази стойност е все още в границите на нормата за мъже, които не приемат 5-алфа-редуктазни инхибитори (вижте точка 5.1). При интерпретацията на стойностите на PSA за пациент, приемащ дутастерид, за сравнение трябва да се потърсят предишни стойности на PSA по време на лечение с дутастерид.

Лечението с дутастерид не пречи на използването на PSA като помощно средство при диагностицирането на простатен карцином след установяване на нова изходна стойност.

Общите серумни нива на PSA се връщат до изходните стойности в рамките на 6 месеца след спиране на лечението с дутастерид. Съотношението между свободния и общия PSA остава постоянно дори под влиянието на дутастерид. Ако лекарят избере да използва относителния дял (%) на свободния PSA като помощно средство за установяване на карцином на простатата при мъже, които са на лечение с дутастерид, няма да е необходимо коригиране на стойността му.

Карцином на простатата и високостепенни тумори

Едно 4-годишно, мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (проучване REDUCE) проследява ефекта на дутастерид 0,5 mg дневно при пациенти с висок риск от карцином на простатата (включени са мъже от 50 до 75 годишна възраст с PSA нива от 2,5 до 10 ng/ml и негативна биопсия на простатата от предходните 6 месеца), сравнен с плацебо. Резултатите от това проучване са показали по-висока честота на Gleason 8-10 карциноми на простатата при мъже, лекувани с дутастерид (n=29, 0,9%) в сравнение с плацебо (n=19, 0,6%). Взаимовръзката между дутастерид и високостепенния карцином на простатата не е ясна. Мъжете, приемащи дутастерид, трябва да бъдат проследявани редовно за наличие на повишен риск от карцином на простатата, включително изследване на PSA (вижте точка 5.1).

Капсули с нарушена цялост

Дутастерид се абсорбира през кожата, поради което жени, деца и юноши трябва да избягват контакт с капсули с нарушена цялост (вижте точка 4.6). В случай на контакт с такава капсула, засегнатата зона трябва да се измие незабавно с вода и сапун.

Чернодробно увреждане

Дутастерид не е проучван при пациенти с чернодробно заболяване. Дутастерид трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане (вижте точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Неоплазия на гърдата

Карцином на гърдата е бил докладван при мъже, приемали дутастерид в клинични проучвания и по време на постмаркетинговия период. Въпреки това, епидемиологичните проучвания не показват повишен риск от развитие на рак на гърдата при мъже, приемащи 5-алфа-редуктазни инхибитори (вижте точка 5.1). Лекарите трябва да информират пациентите си незабавно да докладват за промени в тъканта на гърдата, като бучки или поява на секрет от зърната.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

За информация относно понижаването на стойностите серумния PSA по време на лечение с дутастерид и насоки за откриване на карцином на простатата, моля вижте точка 4.4.

Ефекти на други лекарства върху фармакокинетиката на дутастерид

Едновременно употреба с инхибитори на CYP3A4 и/или на P-гlikопротеин

Дутастерид се елиминира главно чрез метаболизиране. Проучванията *In vitro* показват, че този метаболизъм се катализира от CYP3A4 и CYP3A5. Не са провеждани официални проучвания за взаимодействие с мощни инхибитори на CYP3A4. Въпреки това, при популационно



фармакокинетично проучване, концентрациите на серумния дутастерид са били средно 1,6 до 1,8 пъти по-високи при малък брой пациенти, лекувани едновременно с верапамил или дилтиазем (умерени инхибитори на CYP3A4 и инхибитори на Р-гликопротеин) в сравнение с останалите пациенти. Продължителната употреба на комбинацията на дутастерид с лекарства, които са мощни инхибитори на ензима CYP3A4 (като ритонавир, индинавир, нефазодон, итраконазол, перорално приложен кетоконазол) може да повиши серумните концентрации на дутастерид. Допълнително инхибиране на 5-алфа редуктазата при повишена експозиция на дутастерид е малко вероятно. Ако все пак се установят нежелани лекарствени реакции, може да се обмисли намаляване на честотата на прием на дутастерид. Трябва да се отбележи, че в случай на ензимно инхибиране, дългият полуживот може да се удължи допълнително и да са необходими повече от 6 месеца комбинирана терапия, преди достигане на ново стабилно състояние.

Прилагането на 12 g холестирамин един час преди еднократна доза от 5 mg дутастерид не е повлияло фармакокинетиката на дутастерид.

Ефекти на дутастерид върху фармакокинетиката на други лекарства

Дутастерид не повлиява фармакокинетиката на варфарин или дигоксин. Това показва, че дутастерид не инхибира/индуцира CYP2C9 или транспортния протеин Р-гликопротеин. Проучвания на взаимодействия, проведени *in vitro*, показват че дутастерид не инхибира ензимите CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4.

В малко проучване (N=24) с продължителност 2 седмици, проведено при здрави мъже, дутастерид (0,5 mg дневно) не е имал ефект върху фармакокинетиката на тамсулозин или теразозин. Също така по време на проучването не е имало индикации за фармакодинамично взаимодействие.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Дутастерид Екофарм е противопоказан за приложение при жени.

Бременност

Както и останалите 5-алфа редуктазни инхибитори, дутастерид инхибира превръщането на тестостерона в дихидротестостерон, и ако се приложи на жена, бременна с фетус от мъжки пол, може да инхибира развитието на външните полови органи на фетуса (вижте точка 4.4). В спермата на индивиди, приемащи 0,5 mg дутастерид дневно са установени малки количества дутастерид. Не е известно дали фетус от мъжки пол ще бъде повлиян негативно, ако майката има контакт със спермата на пациент, лекуван с дутастерид (рискът за плода е най-голям през първите 16 седмици на бременността).

Както при всички 5-алфа редуктазни инхибитори, когато партньорката на пациента е бременна или има вероятност да е бременна, се препоръчва употребата на презерватив по време на полов акт с цел да се избегне контакт на партньорката със спермата на пациента.

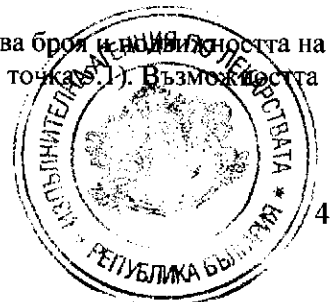
За информация относно предклиничните данни, вижте точка 5.3.

Кърмене

Не е известно дали дутастерид се екскретира в човешката кърма.

Фертилитет

Има съобщения, че дутастерид намалява качествата на спермата (намалява броя и подвижността на сперматозоидите и обема на семенната течност) при здрави мъже (вижте точка 5.1). Възможността за намаляване на мъжкия фертилитет не може да бъде изключена.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичните свойства на дутастерид, не се очаква лечението с дутастерид да повлияе способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Дутастерид, приложен като монотерапия

Приблизително 19% от 2167 пациенти, които са получавали дутастерид в двегодишни, фаза III, плацебо-контролирани клинични проучвания, са развили нежелани лекарствени реакции през първата година от лечението. По-голямата част от събитията са били леки до умерени и са засегнали възпроизводителната система. Не е наблюдавана промяна в профила на нежеланите реакции по време на допълнителните 2 години открити разширени проучвания.

Следващата таблица показва нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговият опит. Изброените нежелани реакции от клиничните проучвания са оценени от изследователите като свързани с лекарството (с честота $\geq 1\%$) и са съобщавани с по-висока честота при пациенти, лекувани с дутастерид, в сравнение с плацебо през първата година от лечението. Нежеланите реакции от постмаркетинговия опит са установени от спонтанни постмаркетингови съобщения, поради което реалната им честота не е известна.

Нежеланите лекарствени реакции по-долу са класифицирани по системо-органен клас и честота, съгласно следната конвенция:

- много чести (засягат 1 или повече на всеки 10 пациенти);
- чести (засягат 1 или повече на всеки 100, но по-малко от 1 на всеки 10 пациенти);
- нечести (засягат 1 или повече на всеки 1 000, но по-малко от 1 на всеки 100 пациенти);
- редки (засягат 1 или повече на всеки 10 000, но по-малко от 1 на всеки 1 000 пациенти);
- много редки (засягат по-малко от 1 на 10 000 пациенти);
- с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

<u>Системо-органен клас</u>	<u>Нежелана реакция</u>	<u>Честота от данните от клинични проучвания</u>	
		<i>Честота през първата година от лечението (n=2167)</i>	<i>Честота през втората година от лечението (n=1744)</i>
<u>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</u>	Импотентност*	6,0%	1,7%
	Променено (намалено) либидо*	3,7%	0,6%
	Нарушения на еякулацията*^	1,8%	0,5%
	Нарушения на гърдата ⁺	1,3%	1,3%
<u>Нарушения на имунната система</u>	Алергични реакции, включително обрив, пруритус, уртикария, локализиран едем и ангиоедем	Честота, изчислена от постмаркетингови данни С неизвестна честота	
<u>Психични нарушения</u>	Депресия	С неизвестна честота	



<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>	Алоpecia (предимно загуба на окосмяване по тялото), хипертрихоза	Нечести
<u>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</u>	Болка и подуване на тестисите	С неизвестна честота

*Тези нежелани реакции в сексуалната функция са свързани с лечението с дутастерид (включително монотерапия и комбинация с тамсулозин). Тези нежелани реакции може да персистируют след преустановяване на лечението. Ролята на дутастерид по отношение на това персистиране не е изяснена.

^ Включва намаляване на обема на семенната течност.

+ Включва напрежение и уголемяване на гърдите.

Дутастерид в комбинация с алфа-блокера тамсулозин

Данните от 4-годишното проучване CombAT, сравняващо дутастерид 0,5 mg (n=1623) и тамсулозин 0,4 mg (n=1611) веднъж дневно самостоятелно и в комбинация (n=1610) показват, че честотата за всяка нежелана реакция, определена като свързана с лекарството, през първата, втората, третата и четвъртата година е съответно 22%, 6%, 4% и 2% за комбинираната терапия дутастерид/тамсулозин, 15%, 6%, 3% и 2% за монотерапия с дутастерид и 13%, 5%, 2% и 2% за монотерапия с тамсулозин. По-високата честота на нежеланите лекарствени реакции в групата на комбинирана терапия през първата година от лечението се дължи на по-високата честота на нарушенията на възпроизводителната система, по-специално на нарушения на еякулацията, наблюдавани при тази група.

Следните, оценени от изследователя като лекарствено-свързани нежелани реакции, са били съобщавани с честота $\geq 1\%$ през първата година от лечението в проучването CombAT. Честотата на тези нежелани реакции през четирите години на лечението е показана в следващата таблица:

<u>Системо-органен клас</u>	<u>Нежелана реакция</u>	<u>Честота по време на периода на лечение</u>			
		Година 1	Година 2	Година 3	Година 4
	Комбинация ^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)
<u>Нарушения на нервната система</u>	<i>Замаяване</i>				
	Комбинация ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,2%
	Дутастерид	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Тамсулозин	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
<u>Сърдечни нарушения</u>	<i>Сърдечна недостатъчност (комбиниран термин ^b)</i>				
	Комбинация ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Дутастерид	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Тамсулозин	0,1%	<0,1%	0,4%	0,4%
<u>Нарушения на възпроизводителната система</u>	<i>Импотентност ^c</i>				
	Комбинация ^a	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%



<u>ата система и</u> <u>гърдата</u>	Дутастерид	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Тамсулозин	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	<i>Променено (намалено)</i> <i>либидо</i> ^c				
	Комбинация ^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%
	<i>Нарушения на</i> <i>еякулацията</i> ^{c,^}				
	Комбинация ^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%
	<i>Нарушения на гърдата</i> ^d				
	Комбинация ^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 Комбинация = дутастерид 0,5 mg веднъж дневно плюс тамсулозин 0,4 mg веднъж дневно.

^b Комбинираният термин сърдечна недостатъчност включва застойна сърдечна недостатъчност, сърдечна недостатъчност, левокамерна недостатъчност, остра сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок, остра левокамерна недостатъчност, деснокамерна недостатъчност, остра деснокамерна недостатъчност, камерна недостатъчност, кардиопулмонална недостатъчност, застойна кардиомиопатия.

^c Тези нежелани реакции в сексуалната функция са свързани с лечението с дутастерид (включително монотерапия и комбинация с тамсулозин) и може да персистиран след преустановяване на лечението. Ролята на дутастерид по отношение на това персистиране не е изяснена.

^d Включва напрежение и уголемяване на гърдите.

[^] Включва намаляване на обема на семенната течност.

Други данни

Проучването REDUCE е показало по-висока честота на *Gleason 8-10* карциноми на простатата при мъже, лекувани с дутастерид в сравнение с плацебо (вижте точки 4.4 и 5.1). Не е установено, дали ефектът на дутастерид да намалява обема на простатата или свързани с проучването фактори са повлияли върху резултатите.

Следното е докладвано от клинични проучвания и постмаркетинговия опит: карцином на гърдата при мъже (вижте точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В проучвания с дутастерид, проведени при доброволци, са прилагани до 40 mg еднократно дневни дози дутастерид (80 пъти терапевтичната доза) в продължение на 7 дни, без значителни проблеми



безопасността. В клинични проучвания при пациенти са прилагани дози от 5 mg дневно в продължение на 6 месеца без допълнителни нежелани лекарствени реакции спрямо наблюдаваните при терапевтични дози от 0,5 mg. Няма специфичен антидот за дутастерид, поради което при съмнение за предозиране трябва да се прилага симптоматично и поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: тестостерон 5-алфа редуктазни инхибитори, АТС код: G04C B02

Механизъм на действие

Дутастерид понижава циркулиращите нива на дихидротестостерона (ДХТ) чрез инхибиране на тип 1 и тип 2 изоензимите на 5-алфа редуктазата, които са отговорни за превръщането на тестостерона в 5-алфа-ДХТ.

Дутастерид като монотерапия

Ефекти върху ДХТ/тестостерон

Ефектът на дневни дози дутастерид върху намаляването на ДХТ е дозозависим и се наблюдава до 1-2 седмици (съответно 85% и 90% намаляване).

При пациенти с ДПХ, лекувани с 0,5 mg дутастерид дневно, е установено средно намаляване на серумния ДХТ с 94% на първата година и 93% на втората година, а средното увеличение на серумния тестостерон е било 19% както на първата, така и на втората година.

Ефект върху обема на простатата

Значително намаляване на обема на простатата е установено още на първия месец след началото на лечението, като намалението е продължило до 24-ия месец ($p < 0,001$). Дутастерид е довел до средно намаляване на общия обем на простатата с 23,6% (от изходен размер 54,9 ml до 42,1 ml) на 12-ия месец в сравнение със средно намаление от 0,5% (от 54,0 ml на 53,7 ml) в групата на плацебо. Още на първия месец се наблюдава и значително намаляване ($p < 0,001$) на обема на транзиторната зона на простатата, което продължава до 24-ия месец, като на 12-ия месец е установено средно намаляване на транзиторната зона на простатата с 17,8% (от 26,8 ml на 21,4 ml) в групата на дутастерид в сравнение със средно увеличение от 7,9% (от 26,8 ml на 27,5 ml) в групата на плацебо. Намалението на обема на простатата, наблюдавано през първите 2 години от двойно-сляпото лечение е било поддържано през допълнителните 2 години от откритите разширени проучвания. Намаляването на обема на простатата води до подобрене на симптомите и намален риск от остро задържане на урина и оперативно лечение, свързано с ДПХ.

Клинична ефикасност и безопасност

В три двугодишни многоцентрови, мултинационални, плацебо-контролирани, двойно-слепи клинични проучвания е била оценена първичната ефикасност на дутастерид 0,5 mg и плацебо при 4325 мъже с умерено тежка до тежка симптоматика на ДПХ, с обем на простатата ≥ 30 ml и стойност на PSA в диапазона 1,5-10 ng/ml. Впоследствие тези проучвания са продължили с открито разширение до 4 години с всички пациенти, останали в проучването, като са получавали същата доза от 0,5 mg дутастерид дневно. 37% от първоначално плацебо-рандомизираните пациенти и 40% от дутастерид-рандомизираните пациенти, са останали в проучванията за 4 години. Пия олямата част (71%) от 2340 пациенти от откритото разширено проучване са завършили допълнителното годишно лечение.



Най-важните параметри за клинична ефикасност са били индексът на симптомите на Американската Урологична Асоциация (AUA-SI), максимална скорост на уринния поток ($Q_{\max}$) и честотата на остра ретенция на урината и хирургическа намеса, свързана с ДПХ.

AUA-SI е 7-точков въпросник за свързаните с ДПХ симптоми с максимален резултат от 35 точки. Средния начален резултат е бил приблизително 17. След 6 месеца, една и две години лечение, плацебо групата е имала средно подобрене със съответно 2,5, 2,5 и 2,3 точки, докато при групата, приемаща дутастерид е наблюдавано подобрене със съответно 3,2, 3,8 и 4,5 точки. Разликите между групите са били статистически значими. Подобренето по AUA-SI, наблюдавано през първите две години от двойно-сляпото лечение е поддържано и по време на допълнителните двегодишни открити разширени проучвания.

$Q_{\max}$ (максимална скорост на уринния поток)

Средните изходни стойности на $Q_{\max}$ за проучванията са били приблизително 10 ml/sec (нормално $Q_{\max} \geq 15$ ml/sec). След лечение, продължило една и две години, $Q_{\max}$ в плацебо групата се е подобрила съответно с 0,8 и 0,9 ml/sec, а при групата на дутастерид съответно с 1,7 и 2,0 ml/sec. Разликата между двете групи е била статистически значима от месец от 1 до месец 24. Повишаването на максималната скорост на уринния поток е поддържано и по време на допълнителните двегодишни открити разширени проучвания.

Остра ретенция на урина (ОРУ) и хирургическа интервенция

След двугодишно лечение, честотата на случаите на ОРУ е била 4,2% в групата на плацебо и 1,8% в групата на лечение с дутастерид (57% понижение на риска). Разликата е статистически значима и означава, че за да се предотврати един случай на ОРУ 42-ма пациенти (95% CI 30-73) трябва да бъдат лекувани в продължение на 2 години.

Честотата на свързаната с ДПХ хирургическа интервенция след 2 години е била 4,1% при плацебо групата и 2,2% при групата на дутастерид (48% понижение на риска). Тази разлика е статистически значима и означава, че за да се предотврати една операция 51 пациенти (95% CI 33-109) трябва да бъдат лекувани в продължение на 2 години.

Окосмяване

Ефектът на дутастерид върху окосмяването не е бил официално проучен по време на клиничното разработване на фаза III, макар че 5-алфа редуктазните инхибитори биха могли да намалят косопад и да стимулират растежа на коса при мъжки тип косопад (мъжка андрогенна алопеция).

Тиреоидна функция

Тиреоидната функция е била оценена в едногодишно проучване при здрави мъже. В края на едногодишното лечение са установени стабилни нива на свободния тироксин и леко повишени нива на TSH (с 0,4 MCIU/ml) в сравнение с плацебо. Нивата на TSH са варирали, но тъй като средния диапазон на TSH (1,4 – 1,9 MCIU/ml) остава в нормалните граници (0,5 – 5/6 MCIU/ml) и нивата на свободния тироксин са били стабилни и в нормалните граници и при двете терапевтични групи – плацебо и дутастерид, промените в нивата на TSH не се считат за клинично значими. При никое от клиничните проучвания не са били установени данни, че дутастерид повлиява неблагоприятно тиреоидната функция.

Неоплазия на гърдата

В двугодишни клинични проучвания, осигуряващи 3374 пациенто-години експозиция на дутастерид и по време на регистрацията на двугодишното открито разширение на проучванията са били докладвани 2 случая на карцином на гърдата при пациенти, лекувани с дутастерид, и по един случай при пациент, получавал плацебо. В четиригодишните проучвания CombAT и KEDRUS, осигуряващи 17489 пациенто-години експозиция на дутастерид и 5027 пациенто-години експозиция на плацебо, не са били докладвани случаи на карцином на гърдата.



експозиция на комбинацията от дутастерид и тамсулозин, не е имало допълнителни случаи в никоя от терапевтичните групи.

Две епидемиологични проучвания, проведено в базите данни на САЩ (n=339 случая на рак на гърдата и n=6 780 контроли) и Великобритания (n=398 случая на рак на гърдата и n=3 930 контроли), не са показали увеличение на риска от развитие на рак на гърдата при мъже, приемащи 5-алфа-редуктазни инхибитори (вижте точка 4.4). Резултатите от първото проучване не са установили положителна връзка за развитие на рак на гърдата при мъже (относителен риск при употреба за една или повече години преди диагностициране на рак на гърдата, сравнен с употреба за по-малко от една година: 0,70: 95% CI 0,34, 1,45). При второто проучване приблизителното коефициентно съотношение за развитие на рак на гърдата при употребата на 5-алфа-редуктазни инхибитори е било 1,08: 95% CI 0,62, 1,87, в сравнение с неприлагането им.

Не е установена причинно-следствена връзка между появата на карцином на гърдата при мъже и продължителната употреба на дутастерид.

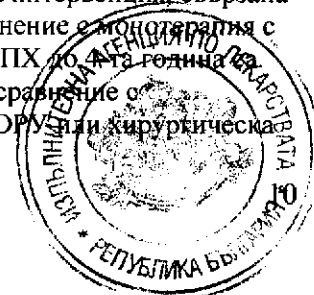
Ефекти върху мъжкия фертилитет

Ефектите на дутастерид в доза от 0,5 mg дневно върху характеристиките на спермата са били оценени при здрави доброволци на възраст от 18 до 52 години (n=27 дутастерид, n=23 плацебо) по време на 52 седмици лечение и 24 седмици проследяване. На 52 седмици средният процент намаление в изходните стойности за общ брой и подвижност на сперматозоидите и обем на спермата е бил съответно 23%, 18% и 26% в групата на дутастерид, след коригиране спрямо отклоненията от изходните стойности при плацебо групата. Концентрацията и морфологията на спермата не са се повлияли. След 24-те седмици на проследяване средната процентна промяна в общия брой на сперматозоидите в групата на дутастерид остава с 23% по-ниска от изходната. Докато средните стойности на всички параметри през цялото време остават в нормални граници и не достигат предварително определените критерии за клинично значима промяна (30%), при двама от мъжете, приемали дутастерид, броят на сперматозоидите е намалял с повече от 90% в сравнение с изходните стойности на 52-та седмица и частично се е възстановил на 24-та седмица от периода на проследяване. Възможността за намаляване на мъжкия фертилитет не може да бъде изключена.

Дутастерид в комбинация с алфа-блокера тамсулозин

В многоцентрово, мултинационално, рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно-групово проучване (CombAT) са оценени дутастерид 0,5 mg дневно (n=1623), тамсулозин 0,4 mg дневно (n=1611) и комбинация от дутастерид 0,5 mg и тамсулозин 0,4 mg дневно (n=1610) при мъже с умерени тежки до тежки симптоми на ДПХ, с обем на простатата ≥ 30 ml и стойности на PSA в диапазона 1,5-10 ng/ml. Приблизително 53% от пациентите са имали история с експозиция с 5-алфа редуктазен инхибитор или алфа-блокера тамсулозин. Първичната крайна точка за ефикасност през първите 2 години от лечението е била промяна в *International Prostate Symptom Score* (IPSS), 8-точкова система, основаваща се на AUA-SI с допълнителен въпрос за качеството на живот. Вторичните крайни точки за ефикасност през двете години са включвали максимална скорост на уринния поток (Qmax) и обем на простатата. Комбинацията е постигнала значимост за IPSS от 3-ти месец в сравнение с дутастерид и от 9-ти месец в сравнение с тамсулозин. За Qmax комбинацията е постигнала значимост от 6-ти месец в сравнение с дутастерид и тамсулозин.

Първичната крайна точка за ефикасност при 4-годишно лечение е било времето до първия случай на ОРУ или хирургическа интервенция, свързана с ДПХ. След 4-годишно лечение, комбинираната терапия статистически значимо е намалила риска от ОРУ или хирургическа интервенция, свързана с ДПХ (65,8% намаление на риска $p<0,001$ [95% CI 54,7% до 74,1%]) в сравнение с монотерапията с тамсулозин. Случаите на ОРУ или хирургическа интервенция, свързана с ДПХ до 4-та година са били 4,2% при комбинираната терапия и 11,9% за тамсулозин ($p<0,001$). В сравнение с монотерапията с дутастерид, комбинираната терапия е понижала риска от ОРУ или хирургическа



интервенция, свързана с ДПХ с 19,6% ($p=0,18$ [95% CI 10,9% до 41,7%]). Честотата на случаи на ОРУ или хирургическа интервенция, свързана с ДПХ на 4-та година е била 4,2% при комбинираната терапия и 5,2% при монотерапия с дутастерид.

Вторичните крайни точки за ефикасност след 4-годишно лечение са включвали време до клинична прогресия (дефинирана като комбинация от: IPSS влошаване с ≥ 4 точки, ДПХ свързани събития на ОРУ, инконтиненция, инфекция на пикочните пътища и бъбречна недостатъчност), промени в IPSS, максимална скорост на уринния поток (Q_{max}) и обем на простатата. Резултатите след 4-годишно лечение са представени по-долу:

Параметър	Момент във времето	Комбинация	Дутастерид	Тамсулозин
ОРУ или свързана с ДПХ хирургическа интервенция (%)	Честота в 48-ми месец	4,2	5,2	11,9a
Клинична прогресия * (%)	Месец 48	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (единици)	[изходна стойност] Месец 48 (промяна от изходната стойност)	[16,6] - 6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Q_{max} (ml/sec)	[изходна стойност] Месец 48 (промяна от изходната стойност)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Обем на простатата (ml)	[изходна стойност] Месец 48 (% промяна от изходната стойност)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Обем на транзиторната зона на простатата (ml)#	[изходна стойност] Месец 48 (% промяна от изходната стойност)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
Индекс на влияние на ДПХ (BII) (единици)	[изходна стойност] Месец 48 (промяна от изходната стойност)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
IPSS въпрос 8 (свързан с ДПХ здравен статус) (единици)	[изходна стойност] Месец 48 (промяна от изходната стойност)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Изходните стойности са средни стойности и промените от изходните стойности са коригирани средни стойности.

* Клиничната прогресия е дефинирана като съвкупност от: IPSS влошаване с ≥ 4 точки, ДПХ свързани събития на ОРУ, инконтиненция, инфекция на пикочните пътища и бъбречна недостатъчност.

Измерен на изпрани места (13% от рандомизирани пациенти).

a Комбинацията е постигнала значимост ($p<0,001$) спрямо тамсулозин на 48-ми месец.

b Комбинацията е постигнала значимост ($p<0,001$) спрямо дутастерид на 48-ми месец.

Сърдечно-съдови нежелани събития

В 4-годишно проучване на комбинация от дутастерид и тамсулозин при ДПХ при 4844 мъже (проучване CombAT), честотата на общия термин сърдечна недостатъчност при групата на комбинирана терапия (14/1610, 0,9%) е била по-висока, отколкото при която и да е от групите на монотерапия: дутастерид (4/1623, 0,2%) и тамсулозин (10/1611, 0,6%).



В отделно 4-годишно проучване при 8231 мъже на възраст от 50 до 75 години с предшестваща негативна биопсия за карцином на простатата и изходни стойности на PSA между 2,5 ng/ml и 10,0 ng/ml при мъжете от 50 до 60 години и между 3 ng/ml и 10,0 ng/ml при мъжете над 60 години (проучването REDUCE), честотата на общия термин сърдечна недостатъчност е била по-висока при пациентите, приемали дутастерид 0,5 mg веднъж дневно (30/4105, 0,7 %) спрямо пациентите, приемали плацебо (16/4126, 0,4%). *Post-hoc* анализът на това проучване е показал по-висока честота на общия термин сърдечна недостатъчност при пациентите, приемащи едновременно дутастерид и алфа-блокатор (12/1152, 1,0%) в сравнение с тези, приемащи само дутастерид (18/2953, 0,6%), плацебо и алфа-блокатор (1/1399, <0,1%) или плацебо без алфа-блокатор (15/2727, 0,6%) (вижте точка 4.4).

В мета анализ, включващ 12 рандомизирани, плацебо или сравнителни-контролирани клинични проучвания (n=18 802), които оценяват риска от развитие на сърдечно-съдови нежелани събития след употребата на дутастерид (сравнен с контрола), не е установено статистически значимо увеличение на риска от сърдечна недостатъчност (RR 1,05; 95% CI 0,71, 1,57), остър миокарден инфаркт (RR 1,00; 95% CI 0,77, 1,30) или инсулт (RR 1,20; 95% CI 0,88, 1,64).

Карцином на простатата и високостепенни тумори

В едно 4-годишно сравнение на плацебо и дутастерид при 8231 мъже на възраст от 50 до 75 години с предшестваща негативна биопсия за карцином на простатата и изходни стойности на PSA между 2,5 ng/ml и 10,0 ng/ml при мъжете от 50 до 60 години и между 3 ng/ml и 10,0 ng/ml при мъжете над 60 години (проучването REDUCE), 6706 пациенти са имали данни за анализ от направена тънкоиглена биопсия (назначени предимно по протокол), които са използвани за определяне на стойностите по *Gleason*. При 1517 пациенти е бил диагностициран карцином на простатата. Голямата част от установените с биопсия карциноми на простатата в двете терапевтични групи са били диагностицирани като нискостепенни (*Gleason* 5-6, 70%).

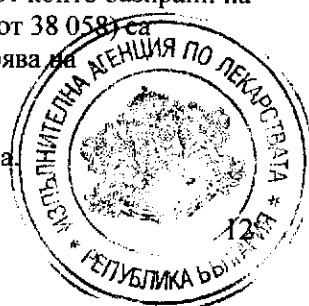
В групата на дутастерид е била установена по-висока честота на *Gleason* 8-10 карциноми на простатата (n=29, 0,9%) спрямо плацебо групата (n=19, 0,6%) (p=0,15). В години 1-2 броят на пациентите с *Gleason* 8-10 карциноми е бил сходен в групата на дутастерид (n=17, 0,5%) и в плацебо групата (n=18, 0,5%). През години 3-4 повече *Gleason* 8-10 карциноми са били диагностицирани в групата на дутастерид (n=12, 0,5%) в сравнение с плацебо групата (n=1, <0,1%) (p=0,0035). Няма налични данни за ефекта на дутастерид за повече от 4 години при мъже с риск от карцином на простатата. Процентът на участниците, диагностицирани с *Gleason* 8-10 карциноми е бил постоянен през целия период на проучването (години 1-2 и години 3-4) в групата на дутастерид (0,5% във всеки период от време), докато при плацебо групата този процент е бил по-нисък през години 3-4, отколкото през години 1-2 (съответно <0,1% спрямо 0,5%) (вижте точка 4.4). Няма разлика в честотата на *Gleason* 7-10 карциномите (p=0,81).

В допълнително двугодишно проследяващо на проучване на изпитването REDUCE не са установени нови случаи на *Gleason* 8-10 карциноми на простатата.

В едно 4-годишно проучване на ДПХ (CombAT), при което не са проведени биопсии по протокол и всички карциноми на простатата са били диагностицирани вследствие на биопсии, направени при наличие на клинични причини, честотата на *Gleason* 8-10 карциноми е била (n=8, 0,5%) за дутастерид, (n=11, 0,7%) за тамсулозин и (n=5, 0,3%) за комбинирана терапия.

Четири различни епидемиологични, популационно-базирани проучвания (две от които базирани на обща популация от 174 895, едно на популация от 13 892 и едно на популация от 38 058) са показали, че употребата на 5-алфа-редуктазните инхибитори не е свързана с поява на високостепенни тумори, рак на простатата или повишена смъртност.

Връзката между дутастерид и високостепенен карцином на простатата не е ясна.



Ефекти върху сексуалната функция

Ефектът на комбинацията дутастерид/тамсулозин върху сексуалната функция е оценен в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при сексуално активни мъже с ДПХ (n=243 дутастерид/тамсулозин, n=246 плацебо). След 12 месеца, в групата, подложена на комбинирана терапия, е отчетено статистически значимо ($p<0,001$) намаляване (влошаване) на оценката от мъжкия сексуален здравен въпросник. Намаляването е свързано главно с областите, касаещи еякулацията и цялостното удовлетворение, отколкото с областта, касаещ ерекцията. Тези ефекти не са оказали влияние върху удовлетвореността от приема на комбинацията, която е оценена като статистически значима по време на проучването, в сравнение с плацебо ($p<0,05$). В това проучване, нежеланите събития, свързани със сексуалната функция, са се проявили по време на дванадесетте месеца от лечението и почти половината от тях са отшумели до 6 месеца след приключване на терапията.

Известно е, че комбинацията дутастерид/тамсулозин и дутастерид като монотерапия могат да причинят нежелани ефекти върху сексуалната функция (вж. точка 4.8).

Както е установено и при други клинични проучвания, включително CombAT и REDUCE, появата на нежелани ефекти върху сексуалната функция намалява с течение на времето при продължителна терапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на еднократна доза от 0,5 mg дутастерид, времето за достигане на максимални серумни концентрации дутастерид е от 1 до 3 часа. Абсолютната бионаличност е приблизително 60%. Бионаличността на дутастерид не се повлиява от храна.

Разпределение

Дутастерид има голям обем на разпределение (от 300 до 500 l) и се свързва в голяма степен с плазмените протеини (>99,5%). При ежедневно приложение серумните концентрации на дутастерид достигат 65% от равновесната концентрация след 1 месец и приблизително 90% след 3 месеца.

Равновесни серумни концентрации (C_{ss}) от приблизително 40 ng/ml се достигат след 6 месеца приложение на 0,5 mg дутастерид веднъж дневно. Приблизително 11,5% от дутастерид преминават от серума в семенната течност.

Биотрансформация

Дутастерид се метаболизира в голяма степен *in vivo*. *In vitro* дутастерид се метаболизира от цитохром P450 3A4 и 3A5 до три монохидроксилирани метаболита и един дихидроксилиран метаболит.

След перорален прием на 0,5 mg дутастерид дневно до постигане на равновесна концентрация, от 1,0% до 15,4% (средно 5,4%) от приетата доза се екскретира непроменена с фецеса. Останалото количество се екскретира с фецеса под формата на 4 основни метаболита, представляващи съответно 39%, 21%, 7% и 7% вещества свързани с лекарството и 6 второстепенни метаболита (по-малко от 5% всеки). В урината се откриват само следи от непроменен дутастерид (под 0,1% от дозата).

Елиминиране

Елиминирането на дутастерид е дозозависимо и процесът се описва с два успоредни пътя на елиминиране, единият от които е наситен с клинично значими концентрации, а другият не е.



В ниски серумни концентрации (под 3 ng/ml) дутастерид се елиминира бързо, както по зависим от концентрацията път на елиминиране, така и по независим от концентрацията път на елиминиране. Единични дози от 5mg или по-малки са показали данни за бърз клирънс и кратък период на полуживот от 3 до 9 дни.

В терапевтични концентрации след многократен прием на 0,5 mg дневно, доминира по-бавният линеен път на елиминиране, а периодът на полуживот е приблизително 3-5 седмици.

Хора в старческа възраст

Фармакокинетиката на дутастерид е била оценена при 36 здрави мъже на възраст между 24 и 87 години след прилагане на еднократна доза от 5 mg. Не е наблюдавано значимо влияние на възрастта върху експозицията на дутастерид, но полуживотът е бил по-кратък при мъже над 50-годишна възраст. Периодът на полуживот не се различава статистически при сравнение между групата на 50-69 години и тази над 70-годишна възраст.

Бъбречно увреждане

Влиянието на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на дутастерид не е проучвано. Въпреки, че по-малко от 0,1% от равновесната концентрация на 0,5 mg дутастерид се открива в човешката урина, не се очаква клинично значимо повишение на плазмените концентрации при пациенти с бъбречно увреждане (вижте точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Влиянието на чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на дутастерид не е проучвано (вижте точка 4.3). Тъй като дутастерид се елиминира главно по метаболитен път, се очаква плазмените нива на дутастерид при тези пациенти да бъдат повишени, а времето на полуживот да бъде по-дълго (вижте точка 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Известните към момента проучвания за обща токсичност, генотоксичност и канцерогенност не са показали специфичен риск за човека.

Проучванията за репродуктивна токсичност при мъжки плъхове са показали намалено тегло на простатата и семенните мехурчета, намалена секреция от акцесорните полови жлези и намалени индекси на фертилитет (дължащо се на фармакологичните ефекти на дутастерид). Клиничното значение на тези находки не е известно.

Както и при други 5-алфа редуктазни инхибитори, при приложение на дутастерид по време на бременност е установена феминизация на мъжките фетуси при плъхове и зайци. Дутастерид е бил открит в кръвта на женски плъхове след полов контакт с мъжки плъх, на който е прилаган дутастерид. Когато дутастерид е прилаган по време на бременност при примати, не е наблюдавана феминизация на мъжките фетуси при кръвна експозиция, превишаваща в достатъчна степен експозицията, която би настъпила чрез човешка сперма. Малко вероятно е мъжки фетус да бъде негативно повлиян при прехвърляне на дутастерид чрез спермата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата

Бутилхидрокситолуен (E321)

Глицеролов монокаприлокапрат (тип I)



Обвивката на капсулата

Желатин

Глицерол (E422)

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 30 °C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Непрозрачен PVC/PVdC-Al блистер в картонена кутия.

Големини опаковки:

10 капсули (2 x 5; 1 x 10) в картонена кутия;

28 капсули (2 x 14; 4 x 7; 7 x 4) в картонена кутия;

30 капсули (3 x 10; 6 x 5) в картонена кутия;

50 капсули (5 x 10; 10 x 5) в картонена кутия;

60 капсули (6 x 10; 12 x 5) в картонена кутия;

90 капсули (9 x 10; 18 x 5) в картонена кутия;

100 капсули (10 x 10; 5 x 20) в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Дутастерид се резорбира през кожата, поради което трябва да се избягва контакт с капсули с нарушена цялост. В случай на контакт с такива капсули зоната на контакт трябва веднага да се измие със сапун и вода (вижте точка 4.4).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ЕКОФАРМ ГРУП АД

ул. Атанас Дуков №29, ет. 3,

1407 София, България

тел.: (02) 906 90 70

факс: (02) 906 90 71



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20170256

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15.08.2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
09/2019

