

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аводарт 0,5 mg меки капсули
Avodart 0,5 mg soft capsules

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20040103
Разрешение №	11-27738, 25-11-2014
Освободителен №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие:

Всяка капсула съдържа лецитин (който може да съдържа соево масло).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, мека.

Капсулите са непрозрачни, продълговати, жълти на цвят меки желатинови капсули с надпис GX CE2.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Намаляване на риска от остро задържане на урина (ОЗУ) и хирургическа намеса при пациенти с умерено тежка до тежка симптоматика на ДПХ.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Аводарт 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 напреднала възраст):

Препоръчаната доза Аводарт е една капсула (0,5 mg), приета перорално веднъж дневно. Капсулите трябва да се поглъщат цели и не трябва да се дъвчат или отварят, тъй като контактът със съдържанието на капсулата може да предизвика дразнене на орофарингеалната лигавица. Капсулите могат да се приемат с или без храна. Въпреки че може да се наблюдава подобрене на ранни етапи на лечението, може да отнеме до 6 месеца преди да се постигне повлияване от лечението. Не се налага промяна на дозата при пациенти в напреднала възраст.

Бъбречно увреждане

Влиянието на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на дутастерид не е проучено. Не се очаква необходимост от промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).



Чернодробно увреждане

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

4.3 Противопоказания

Аводарт е противопоказан при:

- жени, деца и подрастващи (вж. точка 4.6).
- пациенти със свръхчувствителност към дутастерид, други инхибитори на 5-алфа редуктазата, соя, фъстъци или към някое от другите помощни вещества, изброени в точка 6.1.
- пациенти с тежко чернодробно увреждане.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Комбинираната терапия трябва да бъде предписвана след внимателна оценка на отношението полза-риск поради потенциално повишения риск от развитие на нежелани лекарствени реакции (включително сърдечна недостатъчност), както и след обмисляне на алтернативните терапевтични възможности, включително монотерапии (вж. точка 4.2).

Сърдечна недостатъчност

В две 4-годишни клинични проучвания, честотата на сърдечната недостатъчност (комбиниран термин за съобщавани събития, главно сърдечна недостатъчност и конгестивна сърдечна недостатъчност) е по-висока при лицата, които приемат комбинацията от Аводарт и алфа-блокери, главно тамсулозин, отколкото сред лицата, не приемащи комбинацията. В тези две изпитвания честотата на сърдечната недостатъчност е ниска ($\leq 1\%$) и е променлива между проучванията (вж. точка 5.1).

Ефекти върху простатно-специфичния антиген (PSA) и установяването на карцином на простата

При пациентите трябва да се направи ректално туширане на простатата, както и други изследвания за диагностика на простатен карцином, преди започване на лечението с Аводарт и периодично след това.

Серумната концентрация на простатно-специфичния антиген (PSA) е важен компонент за откриването на карцином на простатата. След 6-месечно лечение Аводарт води до намаляване на средните серумни нива на PSA с приблизително 50%.

При пациентите, приемащи Аводарт, трябва да се установи нова, изходна PSA стойност след 6 месеца лечение с Аводарт. Препоръчва се редовно проследяване на стойностите на PSA след това. Всяко потвърдено повишаване от най-ниското ниво на PSA по време на лечението с Аводарт може да е белег за наличие на карцином на простата (особено високостепенен карцином) или за лош отговор към лечението с Аводарт, и трябва да се оценява внимателно, дори в случай че такива стойности са все още в рамките на нормалните стойности за мъже, не приемащи 5 α -редуктазен инхибитор (вж. точка 5.1). При интерпретирането на стойността на PSA за пациент, който приема Аводарт, за сравнение трябва да се потърсят предишни стойности на PSA.

Лечението с Аводарт не пречи на използването на PSA като помощно средство в диагностиката на карцинома на простатата след установяването на нова изходна стойност (вж. точка 5.1).

Общите серумни нива на PSA се връщат към изходните стойности до 6 месеца след преустановяване на лечението. Съотношението между свободния и общия PSA остава постоянно дори под влияние на Аводарт. Ако лекарят избере да използва относителния дял (%) на свободния PSA като помощно средство за установяване на карцином на простатата при мъже, лекувани с Аводарт, няма да е необходима корекция на стойността му.



Карцином на простатата и високостепенни тумори

Резултатите от едно клинично проучване (проучването REDUCE) при мъже с повишен риск от карцином на простатата показват по-висока честота на Gleason 8 – 10 карциноми на простатата при мъже, лекувани с дутастерид в сравнение с плацебо. Връзката между дутастерид и високостепенния карцином на простатата не е ясна. Мъжете, приемащи Аводарт, трябва да бъдат оценявани редовно за риск от простатен карцином, включително изследване на PSA (вж. точка 5.1).

Капсули с нарушена цялост

Дутастерид се резорбира през кожата, поради което жените, децата и юношите трябва да избягват контакт с капсули с нарушена цялост (вж. точка 4.6). Ако това се случи, областта на контакт трябва незабавно да се измие с вода и сапун.

Чернодробно увреждане

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

Карцином на гърдата

Карцином на гърдата е докладван при мъже, приемащи дутастерид в клинични проучвания (вж. точка 5.1) и по време на постмаркетинговия период. Лекарите трябва да информират пациентите си да докладват веднага промени в тъканта на гърдата, като бучки или поява на секрет от зърната. Понастоящем не е ясно дали има причинно-следствена връзка между честотата на карцинома на гърдата при мъже и продължителната употреба на дутастерид.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

За информация относно понижаването на стойностите на 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

Едновременна употреба с инхибитори на CYP3A4 и/или на Р-гликопротеин:

Дутастерид се елиминира главно чрез метаболизиране. *In vitro* проучванията показват, че това метаболизиране се катализира от CYP3A4 и CYP3A5. Не са провеждани насочени проучвания за взаимодействия с мощни инхибитори на CYP3A4. Въпреки това, при популационно фармакокинетично проучване концентрациите на серумния дутастерид са били съответно средно 1,6 до 1,8 пъти по-високи при малък брой пациенти, при които едновременно с дутастерид са прилагани верапамил или дилтиазем (умерени инхибитори на CYP3A4 и инхибитори на Р-гликопротеин) в сравнение с останалите пациенти.

Продължителното комбиниране на дутастерид с лекарства, които са мощни инхибитори на ензима CYP3A4 (напр. ритонавир, индинавир, нефазодон, итраконазол, кетоконазол, приложени перорално) може да повиши серумните концентрации на дутастерид. Вероятността за допълнително инхибиране на 5-алфа редуктазата при повишена експозиция на дутастерид е малка. Ако обаче се установят нежелани лекарствени реакции, може да се обсъди намаляване на честотата на приема на дутастерид. Трябва да се отбележи, че в случай на ензимно инхибиране, дълготното време на полу-живот може да се удължи допълнително и достигането на ново стабилно състояние може да се постигне след повече от 6 месеца едновременно лечение.

Приложението на 12 g холестирамин един час след прием на единична 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 транспортната молекула Р-гликопротеин. *In vitro* проучванията за взаимодействия показват, че дутастерид не инхибира ензимите CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4.

В малко проучване (N=24) в продължение на две седмици при здрави мъже, дутастерид (0,5 mg дневно) не е оказал ефект върху фармакокинетиката на тамсулозин или terazozin. Също така, в това проучване не е установено фармакодинамично взаимодействие.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Avodart е противопоказан за приложение при жени.

Бременност

Както и останалите инхибитори на 5-алфа редуктазата, дутастерид инхибира превръщането на тестостерон в дихидротестостерон и ако е приложен на жена, бременна с мъжки фетус, дутастерид може да подтисне развитието на външните полови органи на фетуса (вж. точка 4.4). В спермата на лица, приемащи 0,5 mg Аводарт дневно, се установяват малки количества дутастерид. Не е известно дали мъжки фетус 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 останали инхибитори на 5-алфа редуктазата, когато партньорката на пациента е бременна или е възможно да забременее, се препоръчва да се използва 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 кърмата при хора.

Фертилитет

Има съобщения, че дутастерид повлиява характеристиките на спермата (намаляване на броя на сперматозоидите, обема на спермата и подвижността на сперматозоидите) при здрави мъже (вж. 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 работата с машини.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

АВОДАРТ, ПРИЛОЖЕН КАТО МОНОТЕРАПИЯ

Приблизително 19% от 2 167 пациента, които са приемали дутастерид в 2-годишните Фаза III плацебо-контролирани изпитвания, са развили нежелани лекарствени реакции през първата година от лечението. Повечето реакции са били леки или умерено тежки и са били от страна на възпроизводителната система. Не е наблюдавана промяна в профила на нежеланите реакции по време на последващите 2 години в отвореното продължение на проучванията.

Таблицата по-долу показва нежеланите лекарствени реакции от контролираните клинични изпитвания и постмаркетинговия опит. Изброените нежелани реакции от клиничните изпитвания са оценени от изследователя като свързани с лекарството реакции (с честота от 1% или повече) и са съобщавани по-често при пациенти, лекувани с дутастерид, в сравнение с плацебо през първата година от лечението. Нежеланите реакции от постмаркетинговия опит са установени от спонтанните постмаркетингови съобщения, поради което реалната им честота не е известна:

Много чести ($\geq 1/10$); Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Нечести ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); Редки ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); Много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота от данните от клинични изпитвания	
		Честота по време на 1-вата година от лечението (n=2 167)	Честота по време на 2-рата година от лечението (n=1 744)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Импотентност [*]	6,0%	1,7%
	Променено (намалено) либидо [*]	3,7%	0,6%
	Нарушения на еякулацията [*]	1,8%	0,5%
	Нарушения на гърдите ⁺	1,3%	1,3%
Нарушения на имунната система	Алергични реакции, включително обрив, пруритус, уртикария, локализиран оток и ангиоедем	Честота, изчислена от постмаркетингови данни	
		Неизвестна	
Психични нарушения	Депресивно настроение	Неизвестна	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia (загуба на окосмяване, главно по тялото), хипертрихоза	Нечести	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Болка и подуване на тестисите	Неизвестна	

^{*} Тези нежелани реакции в сексуалната функция се свързват с лечението с дутастерид (включително монотерапия и комбинация с тамсулозин). Тези нежелани реакции може да персистират след преустановяване на лечението. Ролята на дутастерид по отношение на това персистиране не е изяснена.

⁺ включва напрежение и уголемяване на гърдите



АВОДАРТ В КОМБИНАЦИЯ С АЛФА-БЛОКЕРА ТАМСУЛОЗИН

Данни от 4-годишното проучване CombAT, сравняващо дутастерид 0,5 mg (n=1 623) и тамсулозин 0,4 mg (n=1 611), приложени веднъж дневно самостоятелно и в комбинация (n=1 610) показват, че честотата на всичките, оценени от изследователя лекарствено-свързани нежелани реакции по време на първата, втората, третата и четвъртата година от лечението, са били съответно 22%, 6%, 4% и 2% за комбинираната терапия дутастерид/тамсулозин, 15%, 6%, 3% и 2% за монотерапията с дутастерид, и 13%, 5%, 2% и 2% за монотерапията с тамсулозин. По-високата честота на нежелани лекарствени реакции в групата на комбинираната терапия през първата година от лечението е свързана с по-висока честота на нарушения на възпроизводителната система, по-специално на нарушения на еякулацията, наблюдавани при тази група.

Следните оценени от изследователя лекарствено-свързани нежелани реакции са съобщавани с честота от 1% или повече по време на първата година от лечението в проучването CombAT; честотата на тези нежелани реакции през четирите години на лечението е показана в таблицата по-долу:

Системо-органични класове	Нежелана лекарствена реакция	Честота по време на периода на лечение			
		Година 1	Година 2	Година 3	Година 4
	Комбинация ^a (n)	(n=1 610)	(n=1 428)	(n=1 283)	(n=1 200)
	Дутастерид	(n=1 623)	(n=1 464)	(n=1 325)	(n=1 200)
	Тамсулозин	(n=1 611)	(n=1 468)	(n=1 281)	(n=1 112)
Нарушения на нервната система	Замайване				
	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%
Сърдечни нарушения	Сърдечна недостатъчност (комбиниран термин ^b)				
	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%	0,2%
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата, психични нарушения, изследвания	Импотентност ^a				
	Комбинация ^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%
	Променено (потиснато) либидо ^a				
	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%
	Нарушения на еякулацията ^a				
	Комбинация ^a	9,0%	1,0%	0,5%	
	Дутастерид	1,5%	0,5%	0,2%	



	Тамсулозин	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	Нарушения на гърдата ^г				
	Комбинация ^а	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%

^а Комбинация = дутастерид 0,5 mg веднъж дневно плюс тамсулозин 0,4 mg веднъж дневно.

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

^в Тези нежелани реакции в сексуалната функция се свързват 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.

^г Включва напрежение и уголемяване на гърдите.

ДРУГИ ДАННИ

Проучването REDUCE показва по-висока честота на Gleason 8-10 карциноми на простатата при мъжете, лекувани с дутастерид в сравнение с плацебо (вж. точки 4.4 и 5.1). Не е установено дали ефектът на дутастерид за намаляване обема на простатата или свързани с проучването фактори са повлияли върху резултатите в това проучване.

Следното е докладвано в клинични проучвания и постмаркетингова употреба: карцином на гърдата при мъже (вж. 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 национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

При изпитвания с Аводарт при доброволци са прилагани единични дневни дози дутастерид до 40 mg дневно (80 пъти терапевтичната доза) в продължение на 7 дни без значителни проблеми с безопасността. При клиничните изпитвания на лицата са прилагани дози от 5 mg дневно за 6 месеца без допълнителни нежелани реакции спрямо наблюдаваните при терапевтични дози от 0,5 mg. Няма специфичен антидот за Аводарт, поради това при подозрение за предозиране трябва да се назначи подходящо симптоматично и поддържащо лечение.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на тестостерон-5-алфа редуктазата.
АТС код: G04C B02

Дутастерид понижава циркулиращите нива на дихидротестостерона (ДХТ) чрез инхибиране на изоензимите 5 α -редуктаза типове 1 и 2, които отговарят за превръщането на тестостерон в ДХТ.

АВОДАРТ ПРИЛОЖЕН КАТО МОНОТЕРАПИЯ

Ефекти върху ДХТ/тестостерон:

Ефектът на ежедневни дози Аводарт върху намаляването на ДХТ е дозозависим и се наблюдава след 1-2 седмици (съответно 85% и 90% понижаване).

При пациенти с ДПХ, лекувани с дутастерид 0,5 mg/дневно, е установено средно намаление на серумния ДХТ с 94 % на първата година и 93 % на втората година, и средно увеличение на серумния тестостерон с 19 % както след първата, така и след 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 ($p < 0,001$). Аводарт води до средно намаление 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 с 0,5 % (от 54,0 ml на 53,7 ml) в групата на плацебо.

Значително ($p < 0,001$) намаление в обема на транзиторната зона на простатата настъпва още на първия месец и продължава до 24-ия месец, като на 12-ия месец е установено средно намаление на обема на транзиторната зона на простатата в групата на Аводарт със 17,8 % (от изходен размер 26,8 ml на 21,4 ml) 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 по време на първите две години от двойно-сляпото лечение, е задържано и по време на допълнителните 2 години на изпитванията при отвореното проследяване. Намалението на обема на простатата води до подобрене на симптоматиката и намаляване на риска от ОЗУ и хирургическа намеса, свързана с ДПХ.

Клинична ефикасност и безопасност

В три двугодишни многоцентрови, многонационални, контролирани с плацебо двойно-слепи клинични изпитвания за оценка на ефикасността са сравнявани Аводарт 0,5 mg дневно и плацебо при 4 325 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 изпитвания са продължили с отворено удължаване за 4 години при всички пациенти, които са останали в проучването и са приемали същата доза дутастерид 0,5 mg. 37% от първоначално рандомизирани на плацебо пациенти и 40% от пациентите, рандомизирани на дутастерид, са останали в проучването за 4 години. По-голяма част (71%) от 2 340 участници в отвореното удължаване са завършили двете допълнителни години на отворено лечение.

Най-важните параметри за клинична ефикасност са били Симптоматичен индекс на Американската урологична асоциация (American Urological Association Symptom Index, AUA-SI), максимална скорост на уринния ток (Qmax) и честотата на остро задържане на урина и хирургическа намеса, свързана с ДПХ.

AUA-SI представлява 7-точков въпросник за ДПХ-свързаната симптоматика. Максималният скор е 35. Средният изходен скор е бил приблизително 17. След 6 месеца, една и две години лечение пациентите в групата на плацебо са имали средно подобрене със съответно 2,5; 2,5 и 2,3 точки, докато в групата на Аводарт подобренето е било съответно с 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-сляпо лечение, е продължило и по време на двете допълнителни години на отвореното удължаване на проучванията.

Q_{max} (максимална скорост на уринния ток)

Средният изходен Q_{max} в изпитванията е бил приблизително 10 ml/sec (нормален Q_{max} ≥ 15 ml/sec). След една и две години лечение максималната скорост на уринния ток в групата на плацебо е била подобрена съответно с 0,8 и 0,9 ml/sec, а в групата на Аводарт - съответно с 1,7 и 2,0 ml/sec. Разликата между групите е била статистически значима за месеците от 1 до 24. Повишаването на максималната скорост на уринния ток, наблюдавано през първите 2 години на двойно-сляпото лечение, е продължило и през двете допълнителни години на отворено проследяване.

Остро задържане на урина и хирургическа намеса

След двугодишно лечение честотата на случаите с остро задържане на урина е 4,2 % в групата на плацебо спрямо 1,8 % в групата на Аводарт (57 % намаление на риска). Тази разлика е статистически значима и означава, че за да се избегне един случай на ОЗУ трябва да се лекуват 42 пациенти (95% CI 30-73) в продължение на две години.

Честотата на свързаната с ДПХ хирургична намеса след две години е била 4,1% в групата на плацебо и 2,2% в групата на Аводарт (48% намаление на риска). Тази разлика е статистически значима и означава, че за да се избегне един случай на хирургична намеса трябва да се лекуват 51 пациенти (95% CI 33 - 109) в продължение на две години.

Разпределение на окосмяването

Ефектът на дутастерид върху разпределението на косата не е проучен формално в клинични изпитвания от фаза III, но инхибиторите на 5-алфа редуктазата могат да намаляват косопада и да индуцират окосмяване при лица с мъжки тип косопад (мъжка андрогенна алопеция).

Тиреоидна функция

Тиреоидната функция е оценявана в едногодишно изпитване при здрави мъже. При лечение с дутастерид нивата на свободния тироксин са стабилни, но нивата на TSH леко се повишават (с 0,4 MCIU/ml) в сравнение с плацебо в края на едногодишния период на лечение. Нивата на TSH варират, но тъй като медианните диапазони на TSH (1,4-1,9 MCIU/ml) остават в нормалните граници (0,5 – 5/6 MCIU/ml), нивата на свободния тироксин са стабилни в границите на нормата и сходни в двете терапевтични групи - на плацебо и на дутастерид, то промените в TSH не са счетени за клинично значими. В нито едно от клиничните изпитвания не са установени обективни данни, че дутастерид повлиява неблагоприятно тиреоидната функция.

Новообразувания на млечната жлеза

В двугодишни клинични изпитвания, осигуряващи 3 374 пациент-години експозиция към дутастерид, и по време на регистрацията в двугодишното открито продължение, са докладвани 2 случая на карцином на гърдата при пациентите, лекувани с дутастерид, и 1 случай при пациент на плацебо. В 4 годишните проучвания CombAT и REDUCE, осигуряващи 17 489 пациент-години експозиция към дутастерид и 5027 пациент-години експозиция към комбинацията дутастерид и тамсулозин, няма докладвани случаи на карцином на гърдата в третираните групи.

Понастоящем не е ясно дали има причинно-следствена връзка между честотата на карцинома на гърдата при мъже и продължителната употреба на дутастерид.



Повлияване на мъжкия фертилитет

Ефектите на дутастерид, прилаган в доза 0,5 mg/дневно, върху характеристиките на спермата са оценявани при здрави доброволци на възраст между 18 и 52 години (27, приемащи дутастерид и 23 плацебо), в продължение на 52 седмици прием и 24 седмици допълнително след прекратяване приема на дутастерид. На 52-та седмица е наблюдавано средно процентно намаляване спрямо изходните на общия брой сперматозоиди, обема на спермата и на подвижността на сперматозоидите – съответно 23%, 26% и 18% в групата, приемаща дутастерид, след коригиране спрямо отклоненията от изходните стойности при групата, приемаща плацебо. Концентрацията и морфологията на спермата не се повлияват. След 24-те седмици на проследяването, средната процентна промяна в общия брой на сперматозоидите при групата, приемала 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 повече от 90%, в сравнение с изходния, 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.

АВОДАРТ В КОМБИНАЦИЯ С АЛФА БЛОКЕРА ТАМСУЛОЗИН

Аводарт 0,5 mg/дневно (n = 1 623), тамсулозин 0,4 mg/дневно (n = 1 611) или комбинация от Аводарт 0,5 mg плюс тамсулозин 0,4 mg (n = 1 610) са оценени при мъже с умерено тежка до тежка симптоматика на ДПХ с обем на простатата ≥ 30 ml и стойности на PSA в границите от 1,5 - 10 ng/mL в мултицентрово, мултинационално, рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно-групово изпитване (изпитването CombAT). Приблизително 53% от участниците са били лекувани в миналото с 5-алфа редуктазен инхибитор или алфа блокер. 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 2-те години са включвали максимална скорост на уринния ток (Q_{max}) и обем на простатата. Комбинацията е постигнала значимост за IPSS от Месец 3 в сравнение с Аводарт и от Месец 9 в сравнение с тамсулозин. За Q_{max} комбинацията е постигнала значимост от Месец 6 в сравнение с Аводарт и тамсулозин.

Първичната крайна точка за ефикасност при 4 годишно лечение е била времето до първия случай на ОЗУ или хирургична намеса, свързана с ДПХ. След 4 годишно лечение, комбинираната терапия статистически значимо намалява риска от ОЗУ или хирургична намеса, свързана с ДПХ (65,8% намаление на риска $p < 0,001$ [95% CI 54,7% до 74,1%]) в сравнение с монотерапия с тамсулозин. Случаите на ОЗУ или хирургична намеса, свързана с ДПХ до Година 4 са били 4,2% при комбинираната терапия и 11,9% за тамсулозин ($p < 0,001$). В сравнение с монотерапия с Аводарт, комбинираната терапия намалява риска от ОЗУ или хирургична намеса, свързана с ДПХ с 19,6% ($p = 0,18$ [95% CI -10,9% до 41,7%]). Случаите на ОЗУ или хирургична намеса, свързана с ДПХ до Година 4 са били 4,2% при комбинираната терапия и 5,2% при Аводарт.

Вторичните крайни точки за ефикасност след 4 годишно лечение са включвали време до клинична прогресия (дефинирана като съвкупност от: IPSS влошаване с ≥ 4 точки, случаи на ОЗУ, свързано с ДПХ, инконтиненция, инфекция на пикочните пътища (UTI) и бъбречна недостатъчност), промяна в International Prostate Symptom Score (IPSS), максимална скорост на уринния ток (Q_{max}) и обем на простатата. Резултатите след 4-годишно лечение са представени по-долу:



Параметър	Момент във времето	Комбинация	Аводарт	Тамсулозин
ОЗУ или хирургична намеса, свързана с ДПХ (%)	Честота в Месец 48	4,2	5,2	11,9a
Клинична прогресия* (%)	Месец 48	12,6	17,86	21,5a
IPSS (единици)	[изходна стойност] Месец 48 (промяна от изходната стойност)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,36	[16,4] -3,8a
Qmax (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 преходната 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] -1,86	[5,3] -1,2a
IPSS Въпрос 8 (Здравен статус, свързан с ДПХ) (единици)	[изходна стойност] Месец 48 (промяна от изходната стойност)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,36	[3,6] -1,1a

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

* Клиничната прогресия е дефинирана като съвкупност от: IPSS влошаване с ≥ 4 точки, случаи на ОЗУ, свързано с ДПХ, инконтиненция, УТИ и бъбречна недостатъчност.

Измерен на избрани места (13% от рандомизирани пациенти)

а. Комбинацията е постигнала значимост ($p < 0,001$) спрямо тамсулозин през Месец 48

б. Комбинацията е постигнала значимост ($p < 0,001$) спрямо Аводарт през Месец 48

СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ:

В едно 4-годишно проучване при ДПХ с Аводарт в комбинация с тамсулозин при 4 844 мъже (проучването CombAT) честотата на комбинирания термин сърдечна недостатъчност при групата, приемаща комбинацията (14/1610, 0,9%) е по-висока, отколкото при която и да е от групите на монотерапия: Аводарт, (4/1623, 0,2%) и тамсулозин, (10/1611, 0,6%).

В отделно 4-годишно проучване при 8 231 мъже на възраст от 50 до 75, 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 на възраст от 50 до 60 години, или 3 ng/ml и 10,0 ng/ml при мъжете на възраст над 60 години (проучването REDUCE), честотата на комбинирания термин сърдечна недостатъчност е по-висока при участниците, приемащи Аводарт 0,5 mg веднъж дневно (30/4 105, 0,7%), отколкото при участниците, приемащи плацебо (16/4 126, 0,4%). Post-hoc анализ на това проучване показва по-висока честота на комбинирания термин сърдечна недостатъчност при участниците, приемащи едновременно Аводарт и алфа блокер (12/1 152, 1,0%), в сравнение с участниците, приемащи Аводарт без алфа блокер (18/2 953, 0,6%), плацебо и алфа блокер (1/1 399, <0,1%), или плацебо без алфа блокер (15/2 727, 0,6%) (вж. точка 4.4).

КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТАТА И ВИСОКОСТЕПЕННИ ТУМОРИ

В едно 4-годишно сравнение на плацебо и Аводарт при 8 231 мъже на възраст от 50 до 75, 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 на възраст от 50 до 60 години, или 3 ng/ml и 10,0 ng/ml при мъжете на възраст над 60 години (проучването REDUCE), 6 706 участници са с налични данни от тънкоиглена биопсия на простатата (предимно биопсии по протокола на проучването) за анализ за определяне на Gleason сборовете. 1 517 лица са диагностицирани с карцином на простатата в проучването. Болшинството от установените чрез биопсия карциноми на простатата в двете третирани групи са диагностицирани като нискостепенни (Gleason 5-6, 70%).

Установена е по-висока честота на Gleason 8-10 карциноми на простатата при групата на Аводарт ($n=29$, 0,9%), сравнена с групата на плацебо ($n=19$, 0,6%) ($p=0,15$). В години 1-2, броят на лицата с Gleason 8-10 карциноми е сходен при групата на Аводарт ($n=17$, 0,5%) и групата на плацебо ($n=18$, 0,5%). В години 3-4, повече Gleason 8-10 карциноми са диагностицирани в групата на Аводарт ($n=12$, 0,5%) в сравнение с плацебо групата ($n=1$, <0,1%) ($p=0,0035$). Няма налични данни за ефекта на Аводарт за повече от 4 години при мъже с риск от карцином на простатата. Процентът на участниците, диагностицирани с Gleason 8-10 карциноми се запазва в течение на периодите от време в проучването (Години 1-2 и Години 3-4) в групата на Аводарт (0,5% във всеки период от време), докато при плацебо групата, процентът на участниците, диагностицирани с Gleason 8-10 карциноми е по-нисък през Години 3-4, отколкото през Години 1-2 (<0,1% срещу 0,5%, съответно) (вж. точка 4.4). Няма разлика в честотата на Gleason 7-10 карциномите ($p=0,81$).

В едно 4-годишно проучване при ДПХ (CombAT), където няма задължителни според протокола биопсии и всички диагнози на карцинома на простатата са базирани на биопсии извън протокола (при наличие на клинични индикации за биопсия), процентите на Gleason 8-10 карцином са ($n=8$, 0,5%) за Аводарт, ($n=11$, 0,7%) за тамсулозин и ($n=5$, 0,3%) за комбинираната терапия.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорален прием на единична доза дутастерид 0,5 mg времето до достигане на максимални концентрации на дутастерид в серума е 1 до 3 часа. Абсолютната бионаличност е приблизително 60 %. Бионаличността на дутастерид не се повлиява от приема на храна.

Разпределение

Дутастерид има голям обем на разпределение (300 до 500 l) и висока степен на свързване с плазмените протеини (>99,5 %). След прием на дневна доза серумните концентрации на дутастерид достигат 65 % от равновесната (steady state) концентрация след 1 месец и приблизително 90 % след 3 месеца.

Равновесни (steady state) серумни концентрации (C_{ss}) от приблизително 40 ng/ml се достигат след 6-месечен прием на 0,5 mg веднъж дневно. Преминаването на дутастерид от серума в спермата е средно 11,5 %.

Елиминиране

Дутастерид се метаболизира продължително *in vivo*. *In vitro* дутастерид се метаболизира от цитохром P450 3A4 и 3A5 до три монохидроксилирани метаболити и един дихидроксилиран метаболит.

След перорален прием на дутастерид в доза от 0,5 mg дневно до достигането на равновесна концентрация от 1,0 % до 15,4 % (средно 5,4 %) от приетата доза се екскретира във фецеса като непроменен дутастерид. Останалата част се екскретира във фецеса под формата на 4 основни метаболита, представляващи 39 %, 21 %, 7 % и 7 % свързани с лекарството вещества, и 6 второстепенни метаболита (всеки представляващ по-малко от 5 %). В урината при човека се установяват само следи от непроменен дутастерид (по-малко от 0,1 % от дозата).



Елиминирането на дутастерид е дозозависимо и процесът изглежда се описва с два успоредни пътя на елиминиране - единият насищаем в клинично релевантни концентрации, а другият - ненасищаем. При ниски серумни концентрации (по-малко от 3 ng/ml) дутастерид се елиминира бързо, както по зависим от концентрацията път на елиминиране, така и по независим от концентрацията път на елиминиране. Единичните дози от 5 mg или по-малки показват обективни 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 по-бавният, линеен път на елиминиране е доминиращ, а периодът на полуживот е приблизително 3-5 седмици.

Пациенти в напреднала възраст

Фармакокинетиката на дутастерид е оценена след приложение на единична доза дутастерид 5 mg при 36 здрави мъже на възраст между 24 и 87 години. Не е наблюдавано значимо влияние на възрастта върху експозицията към дутастерид, но при мъжете под 50-годишна възраст периодът на полуживот е бил по-кратък. При сравнение между пациенти на възраст 50-69 години с пациенти над 70-годишна възраст не е установена статистическа разлика между стойностите на времето на полуживот.

Бъбречно увреждане

Влиянието на увредената бъбречна функция върху фармакокинетиката на дутастерид не е проучено. Все пак, в човешката урина се установяват по-малко от 0,1 % от равновесните концентрации на доза дутастерид от 0,5 mg, което означава, че не се очаква клинично значимо повишение на плазмените концентрации на дутастерид при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Влиянието на увредената чернодробна функция върху фармакокинетиката на дутастерид не е проучено (вж. точка 4.3). Тъй като дутастерид се елиминира главно по метаболитен път, очаква се плазмените нива на дутастерид при тези пациенти да бъдат повишени, а времето на полуживот да бъде по-дълго (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Настоящите проучвания за обща токсичност, генотоксичност и канцерогенност не показват никакъв специфичен риск за човека.

Проучвания за репродуктивна токсичност при мъжки плъхове показват намаление на теглото на простатата и семенните мехурчета, намалена секреция от акцесорните полови жлези и намаление на индексите на фертилитета (по причина на фармакологичния ефект на дутастерид). Клиничната релевантност на тези находки не е известна.

Както и при други инхибитори на 5-алфа редуктазата при приложение на дутастерид по време на гестацията е наблюдавано феминизиране на мъжки фетус при плъхове и зайци. Дутастерид се установява в кръвта на женски плъхове след чифтосване с мъжки, третирани с дутастерид. Когато дутастерид е прилаган на примати по време на гестацията не е наблюдавана феминизация на мъжки фетус при кръвна експозиция, превишаваща в достатъчна степен експозицията, която би настъпила чрез човешка сперма. Малко вероятно е мъжки фетус да бъде повлиян негативно след предаване на дутастерид чрез спермата.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата:

Моно- и диглицериди на каприловата/капроновата киселина
Бутилхидрокситолуол (E321).

Обвивка на капсулата:

Желатин

Глицерол

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

Триглицериди, средни вериги

Лецитин (може да съдържа соево масло).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Блистери от непрозрачни PVC/PVDC/алуминиев филм, съдържащи 10 меки желатинови капсули, в опаковки по 10, 30, 50, 60 и 90 капсули. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Дутастерид се резорбира през кожата и поради тази причина трябва да се избягва контакт с повредени капсули. При контакт с повредени капсули, областта на контакт трябва да се измие незабавно с вода и сапун (вж. 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

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
бул. Цариградско шосе № 115 Г
София 1784
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

№ 20040103



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

Дата на първо разрешаване: 08 март 2004 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

