КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЛМЯ ПРОДУКТ

Дутрис 0,5 mg капсули, меки
Dutrys 0.5 mg capsules, soft

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:
Всяка мека капсула съдържа 299,46 mg пропилей гликол.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, мека (капсула)

Дутрис меките капсули са продълговати меки желатинови капсули (приблизително 16,5 x 6,5 mm), светложълти на цвят, пълни с прозрачна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на умерено тежки до тежки симптоми на доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ).

За редуциране на риска от остра ретенция на урина (AUR) и оперативно лечение при пациенти с умерени до тежки симптоми на ДПХ.
За информация относно ефектите от лечението и популациите пациенти, изследвани в клинични проучвания, моля вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

Възрастни (включително пациенти в старческа възраст)
Препоръчителната доза Дутрис е една капсула (0,5 mg) приемана перорално, веднъж дневно. Капсулите трябва да се поглъщат цели и да не се дъвчат или отварят тъй като контакт със съдържанието на капсулата може да предизвика дразнене на орофарингеалната лигавица. Капсулите могат да бъдат приемани с или без храна. Въпреки, че подобрение може да се наблюдава и в по-ранен етап, може да отнеме до 6 месеца, преди да бъде постигнат отговор на лечението. При пациенти в старческа възраст не се налага адаптиране на дозата

Бъбречно увреждане
Ефектът на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на дутастерид не е изследвана. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (виж точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Ефектът на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на дутастерид не е изследвано, поради което при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане е необходима предпазливост (виж точки 4.4 и 5.2). При пациенти с тежко чернодробно увреждане, употребата на дутастерид е противопоказана (виж точка 4.3).

4.3 Противопоказания

Дутрис е противопоказан при:
- Жени и деца и юноши (виж точка 4.6).
- Пациенти със свръхчувствителност към активното вещество, други 5-алфа редуктазни инхибитори, соя, фъстъци или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с тежко чернодробно увреждане.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Сърдечно-съдови нежелани реакции:
В две 4-годишни клинични проучвания, честотата на сърдечната недостатъчност (съставно понятие от докладваните събития, първична сърдечна недостатъчност и застойна сърдечна недостатъчност) е малко по-висока при лицата, които са на комбинирано лечение с дутастерид и алфа-блокер, предимно тамсулозин, отколкото при пациенти, които не са приемали комбинацията. Обаче, честотата на сърдечна недостатъчност при тези изпитвания е по-ниска във всички активно лекувани групи в сравнение с плацебо групата, и други налични данни за дутастерид и алфа-блокери не подкрепят заключение за повишени сърдечно-съдови рискове (вж. точка 5.1).

Ефекти върху простатния специфичен антиген (PSA) и откриване на простатен карцином
Ректално туширане, както и други оценки за простатен карцином трябва да се извършват на пациентите преди започване на терапия с дутастерид, както и периодично след това.

Серумната концентрация на простатния специфичен антиген (PSA) е важен фактор за откриването на карцином на простатата. Дутастерид причинява понижение на средните серумни нива на PSA с приблизително 50% след 6 месечно лечение.

На пациенти, които получават дутастерид трябва да се направи ново изследване за изходни нива на PSA 6 месеца след началото на терапията с дутастерид. Препоръчително е редовно мониториране на нивата 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 (по-специално карцином в напреднал стадий) или липса на ефект от терапията с дутастерид и трябва да бъде внимателно анализирано, дори ако тези стойности са все още в границите на нормата за мъже, които не приемат 5α-редуктазни инхибитори (виж точка 5.1). При интерпретацията на стойностите на PSA при пациенти, които приемат дутастерид е необходимо да се знаят предшестващите стойности на PSA за сравнение. Лечението с дутастерид не се влияе от използването на PSA като метод, който подпомага поставянето на диагноза простатен карцином след установяване на новите .изходни стойности (виж точка 5.1).

Серумни нива на тоталния PSA се връщат до изходните стойности в рамките на 6 месеца след спиране на лечението. Съотношението между свободния и тоталния PSA остава постоянно, дори след въздействие на дутастерид.
Ако клиницистът избере да използва процента свободен PSA като помощно средство при откриване на рак на простатата при мъжете, подложените на терапия с дутастерид, няма да е

необходима корекция на стойността му.

Карцином на простатата и тумори с висока степен на злокачественост
Проучването REDUCE, едно 4-годишно, мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване изследва ефекта на дутастерид 0,5 mg дневно при пациенти с висок риск от рак на простатата (включително мъже на възраст 50 до 75 години с нива на PSA от 2,5 до 10 ng/ml и негативна биопсия на простатата 6 месеца преди включване в проучването) в сравнение с плацебо. Резултатите от това проучване показват 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 Gleason 8 - 10 карцином на простатата не е ясна. Следователно, мъжете, които приемат дутастерид трябва да бъдат оценявани редовно за простатен карцином(виж 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 (виж точка 4.6). При контакт с капсула, с нарушена цялост, засегната част трябва да се измие незабавно с топла вода и сапун.

Чернодробно увреждане
Дутастерид не е проучван при пациенти с чернодробно заболяване. При приложение на дутастерид при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно заболяване е необходима предпазливост (виж точка 4.2, 4.3 и 5.2).

Карцином на гърдата
Налични са редки съобщения за карцином на гърдата при мъже, приемащи дутастерид в клинични проучвания и по време на постмаркетинговия период. Епидемиологичните проучвания, обаче, не показват повишаване на риска от развитие на карцином на гърдата при мъжете при употребата на инхибитори на 5-алфа редуктаза (вж. точка 5.1). Лекарите трябва да информират пациентите си незабавно да съобщават за всякакви промени в тъканта на гърдата, като бучки или поява на секрет от зърната.

Промени в настроението и депресия
При пациенти, лекувани с друг перорален 5-алфа редуктазен инхибитор, има съобщения за промени в настроението, включително депресивно настроение, депресия и, по-рядко - суицидна идеация. Пациентите трябва да потърсят медицинска консултация, в случай че при тях възникне който и да било от тези симптоми.

Помощни вещества
Това лекарство съдържа 299,46 mg пропиленгликол във всяка мека капсула.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

За информация, относно понижение на стойностите на PSA в серума по време на лечение с дутастерид и ръководство за откриване на простатен карцином, моля вижте точка 4.4.

Ефекти на други лекарства върху фармакокинетиката на дутастерид

Едновременна употреба с инхибитори на CYP3A4 и/или инхибитори на P-гликопротеин

Дутастерид се елиминира основно 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. Все пак, в едно популационно фармакокинетично проучване, серумните концентрации на дутастерид са били средно 1,6 до 1,8 пъти по-високи, респективно при малък брой пациенти лекувани едновременно с верапамил или дилтиазем (умерени инхибитори на CYP3A4 и инхибитори на P-гликопротеин) в сравнение с другите пациенти.

Продължителната употреба на комбинацията от дутастерид с лекарства, мощни инхибитори на ензима CYP3A4 (като ритонавир, индинавир, нефазодон, кетоконазол прилагани перорално) може да повиши серумните концентрации на дутастерид. Допълнително инхибиране на 5-алфа редуктазата при повишена експозиция на дутастерид не се очаква. Все пак, ако се установят нежелани реакции може да се наложи редукция на честотата на прием на дутастерид. Трябва да се отбележи, че в случай на ензимно инхибиране, дългият полуживот може да бъде допълнително удължен и да са необходими повече от 6 месеца от съпътстваща терапия преди достигане на равновесно състояние.

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

Ефекти на дутастерид върху фармакокинетиката на други лекарства
Дутастерид не повлиява фамакокинетиката на варфарин или дигоксин. Това показва, че дутастерид не инхибира/индуцира CYP2C9, нито транспортния протеин P-гликопротеин. Проучванията на взаимодействия проведени *in vitro* показват, че дутастерид не инхибира ензимите CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4.

В малко проучване (N=24) с продължителност две седмици, проведено при здрави мъже, дутастерид (0,5 mg дневно) не е имал ефект върху фармакокинетиката на тамсулозин или теразозин. Освен това не е имало индикации за фармакодинамични взаимодействия в това изследване.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Дутастерид е противопоказан за употреба при жени.

Бременност
Както и при останалите 5-алфа редуктазни инхибинори, дутастерид инхибира превръщането на тестостерона в дихидротестостерон и може, ако се приложи при жена, бременна с фетус от мъжки пол, да инхибира развитието на външните полови органи на фетуса (виж точка 4.4). Били открити малки количества дутастерид в спермата на хора, които са приемали 0,5 mg дутастерид дневно. Не е известно дали фетус от мъжки пол ще бъде негативно повлиян, ако майката има контакт със спермата на пациент, лекуван с дутастерид (рискът от което е най-висок през първите 16 седмици от бременността).

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

За информация относно преклиничните данни, виж точка 5.3.

Кърмене
Не е известно дали дутастерид се екскретира в кърмата.

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Като се имат предвид фармакодинамичните характеристики на дутастерид, не се очаква лечението с дутастерид да повлияе способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Монотерапия с дутастерид
Приблизително 19% от 2167 пациенти, които са получавали дутастерид в 2 годишно, 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 репродуктивната система. Не е наблюдавана промяна в профила на нежеланите реакции по време на последващите 2 години в отворените продължения на проучванията.

Следващата таблица показва нежеланите лекарствени реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговия опит. Изброените нежелани реакции от клиничните проучвания са оценени от изследователите като свързани с приложението на лекарството (с честота по-висока или равна на 1 %) и са били 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 били идентифицирани от спонтанни постмаркетингови съобщения; поради това честотата им е неизвестна:

Много чести (≥ 1/10); Чести (≥ 1/100, < 1/10); Нечести (≥ 1/1 000, < 1/100); Редки (≥1/10 000, < 1 /1 000); Много редки (<1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни честотата не може да бъде определена).

Органни системи	**Нежелана реакция**	**Данни за честотата от клиничните проучвания**	
		Честота пред година 1 от лечението (n=2167)	**Честота пред година 2 от лечението (n=1744)**
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	Импотентност*	6,0%	1,7%
	Нарушено (намалено) либидо*	3,7%	0,6%
	Нарушения на еякулацията*^	1,8%	0,5%
	Увреждания на гърдата +	1,3%	1,3%
Нарушения на имунната система	Алергични реакции, включително обрив, пруритус, уртикария, локализиран едем и ангиоедем	**Честота, оценявана след пускане на пазара.**	
		С неизвестна честота	
Психични нарушения	Депресия	С неизвестна честота	
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Алопеция (предимно падане на космената покривка на тялото), хипертрихоза	С неизвестна честота	

Нарушения на репродуктивната система и гърдата	Болка в тестисите и оток	С неизвестна честота

* Тези сексуални нежелани лекарствени реакции са свързани с лечението с дутастерид (включващо монотерапия и комбинация с тамсулозин). Тези нежелани събития може да персистират след спиране на лечението. Ролята на дутастерид в това персистиране е неизвестна, +включва чувствителност и уголямяване на гърдите.
^ включва намален обем на сперма
+ включва чувствителност на гърдите и уголемяване на гърдите

Дутастерид в комбинация с алфа-блокер 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), са показали, че честотата на всяка нежелана реакция определена от изследователя като свързана с лекарството през първата, втората, третата и четвъртата година от лечението са съответно 22%, 6%, 4% и 2% за комбинираната терапия с 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 с комбинирана терапия през първата година от лечението се дължи на по-високата честота на репродуктивните нарушения, по-специално нарушения на еякулацията, наблюдавани в тази група.

Следващите оценени от изследователя като лекарствено-свързани нежелани реакции са съобщавани в честота по-висока или равна на 1% през първата година от лечението в проучването CombAT; честотата на тези събития през четирите години от лечението са показани в таблицата по-долу.

Системо-органни класове	**Нежелана реакция**	**Честота през терапевтичния период**			
		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)
Нарушения на нервната система	Замаяност				
	Комбинация[a]	1,4%	0,1%	<0,1%	0,20%
	Дутастерид	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Тамсулозин	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
Сърдечни нарушения	Сърдечна недостатъчност (комбинирана [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 възпроизводител ната система и гърдата,	Импотентност[c]				
	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 (намалено) либидо				
	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[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%
	Увреждания на гърдата[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 Комбинирано понятие на сърдечната недостатъчност представлява сбор от застойна 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.
c Тези сексуални нежелани събития са свързани с лечението с дутастерид (включително монотерапия и комбинация с тамсулозин). Тези нежелани събития може да персистират след спиране на лечението. Ролята на дутастерид в това персистиране е неизвестна.
d Включва напрежение в гърдите и нарастване на гърдите.
^ Включва намален обем на сперма

Други данни
Проучването REDUCE е показало по-висока честота на простатен карцином, степен 8-10 по Gleason при мъже лекувани с дутастерид в сравнение с плацебо (виж точки 4.4 и 5.1). Дали ефекта на дутастерид в намаляване на обема на простатата или свързани с проучването фактори са повлияли резултатите от това проучване не е установено.

Следното е докладвано от клинични проучвания и от постмаркетинговия опит: карцином на гърдата при мъже (виж 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.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В проучвания с доброволци са били прилагани еднократни дневни дози дутастерид от до 40 mg/ дневно (80 пъти по-високи от терапевтичната доза) в продължение на 7 дни, без значителни проблеми с безопасността. В клинични проучвания при пациенти са прилагани дози от 5 mg в продължение на 6 месеца без допълнителни нежелани лекарствени реакции, освен тези наблюдавани в терапевтичната доза от 0,5 mg. За дутастерид няма специфичен антидот; следователно при съмнение за предозиране трябва да се прилага симптоматично и поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Дутастерид редуцира циркулиращите нива на дихидротестостерон (DHT) като инхибира тип 1 и тип 2 изоензимите на 5α -редуктазата, които са отговорни за превръщането на тестостерон в DHT.

Дутастерид като монотерапия
Ефекти върху DHT/тестостерон
Ефектът на дневната доза дутастерид върху редукцията на DHT е дозозависим и се наблюдава в рамките на 1-2 седмици (85% и 90% редукция, респективно).

При пациенти с ДПХ, лекувани с дутастерид 0,5 mg/ дневно, средното намаление на серумния DHT е било 94% през 1 година и 93% на 2 година и средното повишение на серумния тестостерон е било 19% както на години 1 и 2.

Ефект върху обема на простатата
Значителна редукция на обема на простатата е наблюдавано още през първия месец след започване на лечението и редукцията е продължила през Месец 24 ($p<0,001$). Дутастерид е довел до средно понижение на общия обем на простатата с 23,6% (от 54,9 ml в началото до 42,1 ml) на Месец 12 в сравнение със средно понижение от 0,5% (от 54,0 ml до 53,7 ml) в групата с плацебо. Още на първия месец се наблюдава и значително намаление ($p<0,001$) на обема на транзиторната зона на простатата, което продължава до Месец 24, със средно намаление на обема на транзиторната зона от 17,8% (от 26,8 ml в началото до 21,4 ml) в групата на лечение с дутастерид, в сравнение със средно повишение от 7,9% (от 26,8 ml до 27,5 ml) в групата с плацебо на Месец 12. Намалението на обема на простатата наблюдавано през първите 2 години от двойно-сляпото лечение е било поддържано през допълнителните 2 години от откритите периоди на проучванията. Редукцията на размера на простатата води до подобрение на симптомите и понижаване на риска от AUR и оперативно лечение във връзка с ДПХ.

Клинична ефективност и безопасност
Ефектите на дутастерид 0,5 mg/дневно или плацебо са били оценени при 4325 пациенти от мъжки пол с умерено тежки до тежки симптоми на ДПХ, които са имали обем на простатата ≥ 30 ml и стойности на PSA в рамките на на 1,5 - 10 ng/mL в три 2-годишни, многоцентрови, многонационални, плацебо-контролирани, двойно слепи проучвания за първична ефикасност. След това проучванията продължават с отворени продължения до 4 години, с всички пациенти останали в проучването, получавали дутастерид в същия дозов интервал 0,5 mg. 37% от първоначално рандомизираните да получават плацебо пациенти и 40% от тези, получавали дутастерид, са останали в проучването на 4-тата година. По-голямата част (71%) от 2 340 пациенти от откритите продължения са завършили допълнителното 2 годишно отворено лечение.

Най-важните параметри за клинична ефикасност са били индексът на симптомите по Американската Урологична Асоциация (AUA-SI), максимална скорост на уринния поток (Qmax) и честотата на остра ретенция на урината и свързана с ДПХ операция.

AUA-SI е въпросник със седем въпроса за свързаните с ДПХ симптоми с максимален брой точки 35. В началото средния скор е бил приблизително 17. След шест месеца, една и две години лечение, групата пациенти на лечение с плацебо е имала средно подобрение от 2,5, 2,5 и 2,3 точки, докато при групата пациенти, на лечение с дутастерид е наблюдавано подобрение с 3,2, 3,8 и съответно 4,5 точки. Различията между групите са били статистически значими.

Наблюдаваното през първите две години от двойно сляпото лечение подобрение на AUA-SI е поддържано и през допълнителния открит двегодишен период на продължение на проучването.

Qmax (максимален уринен поток)
Средните изходни стойности на Qmax за проучванията е бил приблизително 10 ml/sec (нормално Qmax >15 ml/sec). След лечение, продължило една и две години, потокът в групата пациенти на лечение с плацебо е подобрен с 0,8 и съответно 0,9 ml/sec и 1,7 и 2,0 ml/sec за групата пациенти на лечение с дутастерид. Различията между двете групи са били статистически значими от Месец 1 до Месец 24. Повишението на скоростта на максималния уринен поток наблюдавано през първите две години от двойно сляпото лечение е поддържано и през допълнителния 2-годишен открит период на продължение на проучването.

Остра ретенция на урина (A UR) и оперативна интервенция
След две години лечение, честотата на AUR е била 4,2% в групата пациенти на лечение с плацебо и 1,8% в групата пациенти на лечение с дутастерид (57% редукция на риска). Разликата е статистически значима и означава, че 42 пациенти (95% CI 30-73) трябва да бъдат лекувани в продължение на две години, за да се предотврати един случай на AUR.

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

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

Тироидна функция
Тироидната функция е била оценена в едно едногодишно проучване при здрави доброволци от мъжки пол. При едногодишното лечение с дутастерид са установени стабилни нива на свободен тироксин, но нивата на TSH са били леко повишени (с 0,4 MCIU/ mL) в сравнение с плацебо. Все пак, нивата на TSH варират, средният диапазон за TSH (1,4 - 1,9 MCIU/mL) остава в нормални граници (0,.5 - 5/6 MCIU/mL), нивата на свободния тироксин са били стабилни в нормални граници и сходни в двете групи пациенти на лечение с плацебо, и с дутастерид, промените в TSH не се считат за клинично значими. При всички клинични проучвания не са събрани доказателства, че дутастерид повлиява неблагоприятно тироидната функция.

Карцином на гърдата
В 2-годишни клинични проучвания с 3374 пациенто-години експозиция на дутастерид и по време на регистрацията за 2-годишното открито продължение е имало докладвани 2 случая на карцином на гърдата, в групата пациенти на лечение с дутастерид и 1 случай при пациент, който е получавал плацебо. В четиригодишните проучвания CombAT и REDUCE, включили 17489 пациенто-години експозиция на дутастерид, и 5027 пациенто-години експозиция на комбинацията от дутастерид и тамсулозин, не е имало допълнителни случаи в която и да е терапевтичните групи.

Две случай-контролни, епидемиологични проучвания, едното проведено в САЩ (n = 339 случая на карцином на гърдата и n = 6 780 контроли), а другото в базата данни на здравеопазването на Великобритания (n = 398 случая на карцином на гърдата и n = 3 930 контроли), данни не показа увеличение в риск от развитие на карцином на гърдата при мъже, свързан с употребата на 5-алфа редуктазни инхибитори (вж. точка 4.4). Резултатите от първото проучване не установяват положителна връзка за карцином на гърдата при мъже (относителен риск при употреба ≥ 1 година преди диагностицирането на карцином на гърдата в сравнение с употреба <1 година: 0,70: 95% CI 0,34, 1,45). При второто проучване, изчисленото съотношение

на шансовете за карцином на гърдата, свързан с употребата на на 5-алфа редуктазни инхибитори в сравнение с липсата на употреба е 1,08: 95% CI 0,62, 1,87).

Причинно-следствената връзка между честотата на поява на рак на гърдата при мъже и продължителната употреба на дутастерид не е установена.

Ефекти върху мъжкия фертилитет
Ефектите на дутастерид 0.5 mg / дневно върху свойствата 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 седмица средният процент намаление от изходните стойности на общия брой сперматозоиди, обема на спермата и подвижността на сперматозоидите е бил 23%, 26% и съответно 18% в групата пациенти на лечение с дутастерид, при направена корекция за промените от изходните стойности в групата пациенти на лечение с плацебо. Концентрацията и морфологията на спермата не са засегнати. След 24-седмично проследяване средната процентна промяна в общия брой на сперматозоидите в групата пациенти на лечение дутастерид остава с 23% по-ниска от изходните показатели. Тъй като средните стойности на всички показатели във всички времеви точки са останали в нормалните граници и не са съответствали на предварително определените критерии за клинично значима промяна (30%), двама от пациентите от групата с дутастерид са били с намален брой сперматозоиди повече от 90% от изходните на 52 седмица, с частично възстановяване на 24-та седмица от проследяването. Възможността за намаляване на мъжкия фертилитет не може да бъде изключена.

Дутастерид в комбинация с алфа-блокера тамсулозин
Едно многоцентрово, многонационално, рандомизирано, двойносляпо, паралелно групово проучване (CombAT) е оценило дутастерид 0, 5 mg/ден (n = 1 623), тамсулозин 0, 4 mg /ден (n = 1 611) или комбинацията от дутастерид 0,5 mg плюс тамсулозин 0,4 mg дневно (n = 1 610) при мъже с умерено тежки до тежки симптоми на ДПХ, с обем на простата ≥ 30 ml и стойности на PSA в диапазона от 1,5 - 10 ng/mL. Приблизително 53% от пациентите са имали предшестваща експозиция на 5-алфа редуктазен инхибитор или алфа блокер. Първичната крайна точка за ефикасност през първите 2 години от лечението е била промяна в сбора на Международните Простатни Симптоми (International Prostate Symptom Score (IPSS)), което представлява инструмент с 8 показателя, базиран на AUA-SI с допълнителен въпрос относно качеството на живот. Вторичните крайни точки за ефикасност на 2-та година са включвали максимална скорост на уринния поток (Qmax) и обем на простатата.
Значимост на комбинацията по отношение на IPSS е била постигната още на 3-тия месец в сравнение с дутастерид самостоятелно и на 9-тия месец спрямо монотерапия с тамсулозин. По отношение на Qmax комбинацията е показала значима разлика на Месец 6 при сравнение с дутастерид и тамсулозин.

Първичната крайна точка за ефикасност на 4-та година от лечението е била до първото събитие от AUR или дължаща се на ДПХ операция. След 4 години на лечение, комбинираната терапия статистически значимо е понижила риска от AUR или дължаща се на ДПХ операция (65,8% намаление на риска p<0,001 [95% CI 54,7% до 74,1%]) в сравнение с монотерапия с тамсулозин. Честотата на AUR или свързана с ДПХ операция на Година 4 е била комбинираната терапия и 11,9% за тамсулозин (p<0,001). В сравнение с монотерапия с дутастерид, комбинираната терапия е редуцирала риска от AUR или свързана с ДПХ операция с 19,6% (p=0,18 [95% CI - 10,9% до 41,7%]). Честотата на AUR или свързана с ДПХ операция в Година 4 е била 4,2% за комбинираната терапия и 5,2% при монотерапия с

Вторичните крайни точки след 4-та година от лечението са включвали време до клинична прогресия (дефинирано като съставена от: IPSS влошаване от ≥4 пункта свързани с ДПХ събития на AUR, инконтиненция, инфекция на пикочните пътища (ИПП) и бъбречна недостатъчност), промени в IPSS, максимална скорост на уринния поток (Qmax) и обем на простатата. Резултатите след 4 години лечение са показани по-долу:

показател	Точка от времето	Комбинация	Дутастерид	Тамсулозин
AUR или ДПХ, свързана с операция (%)	Честота на Месец 48	4,2	5,2	11,9[a]
Клинична прогресия* (%)	Месец 48	12,6	17,8[b]	21,5[a]
IPSS (единици)	[изходни показатели] Месец 48 (промяна от изходните показатели)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3[b]	[16,4] -3,8[a]
Qmax (mL/sec)	[изходни показатели] Месец 48 (промяна от изходните показатели)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7[a]
Обем на простатата (ml)	[изходни показатели] Месец 48 (%промяна от изходните показатели)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6[a]
Обем на транзиторна зона на простатата (ml)#	[изходни показатели] Месец 48 (%промяна от изходните показатели)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2[a]
BPH Impact Index (BII) (единици)	[изходни показатели] Месец 48 (промяна от изходните показатели)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8[b]	[5,3] -1,2[a]
IPSS Въпрос 8 (Свързано с ДПХ здравословно състояние) (единици)	[изходни показатели] Месец 48 (промяна от изходните показатели)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3[b]	[3,6] -1,1[a]

Изходните стойности са средните стойности и промените от изходните са коригирани средни стойности.
*Клиничната прогресия се дефинира като съставна от: влошаване на IPSS до ≥ 4 точки, ДПХ свързани събития на AUR, инконтиненция, ИПП и бъбречна недостатъчност.
#Измерено на определени места (13% от рандомизираните пациенти).

a. Комбинацията е постигнала значимост (p<0,001) спрямо тамсулозин на Месец 48
b. Комбинацията е постигнала значимост (p<0,001) спрямо дутастерид на месец 48

Сърдечносъдови нежелани реакции
В едно 4-годишно проучване на ДПХ с дутастерид в комбинация с тамсулозин при 4844 мъже (проучване CombAT), честотата на комбинираната сърдечна недостатъчност в групата пациенти на лечение с комбинирана терапия (14/1610, 0,9%) е била по-висока отколкото в която и да е от двете групи пациенти на лечение с 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 предшестващи негативна биопсия за простатен карцином и изходни PSA между 2,5 ng/ mL и 10,0 ng/ mL при мъже от 50 до 60 години или 3 ng/ mL и 10,0 ng/ mL при мъжете над 60-годишна възраст (проучване REDUCE) е била установена по-висока честота на съставното понятие сърдечна недостатъчност при пациенти, приемащи дутастерид 0,5 mg веднъж дневно (30/4105, 0,7%) спрямо пациентите, които са приемали плацебо (16/4126, 0,4%). Post-hoc анализът на това проучване е показал по-висока честота на съставното понятие сърдечна недостатъчност при пациентите приемащи дутастерид и алфа блокер едновременно (12/1152, 1,0%), в сравнение с тези, приемащи само дутастерид, без алфа блокер (18/2953, 0,6%), плацебо или алфа блокер (1/1399; <0,1%) или плацебо без алфа блокер (15/2727, 0,6%) (виж точка 4.4).

В мета анализ на 12 рандомизирани, плацебо- или сравнително контролирани клинични проучвания (n = 18 802), оценяващи рисковете от поява на сърдечно-съдови нежелани реакции

при употребата на дутастерид (чреа сравнение с контроли), не са установени последователни статистически значими покачвания 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).

Простатен карцином и тумори с висока степен на злокачественост
В едно 4-годишно сравнение на плацебо и дутастерид при 8231 мъже на възраст от 50 до 75 години с предшестващи негативни резултати за простатен карцином, от биопсия и изходни PSA между 2,5 ng/mL и 10,0 ng/mL при мъжете от 50 до 60 години или 3 ng/mL и 10,0 ng/mL при мъжете над 60-годишна възраст (проучване REDUCE), на 6 706 пациенти е била направена тънкоиглена биопсия (задължителна по първичен протокол) като данните са предоставени за анализ за определяне на сбора по Gleason. При 1517 пациенти е бил диагностициран простатен карцином в проучването. Голямата част от установените с биопсия простатни карциноми в двете терапевтични групи са били диагностицирани с ниска степен на злокачественост (Gleason 5-6,70%).

В групата пациенти на лечение с дутастерид е била установена по-висока честота на простатните карциноми с Gleason 8-10 (n=29; 0,9%) спрямо групата пациенти на лечение с плацебо (n=19, 0,6%) (p=0.15). През 1-2 години броят на пациентите с карциноми Gleason 8-10 е бил сходен в групата пациенти на лечение с дутастерид (n=17, 0.5%) и в групата пациенти на лечение с плацебо (n=18, 0.5%). През 3 и 4-та година карциномите по Gleason 8-10 са били диагностицирани в групата пациенти на лечение с дутастерид (n=12, 0.5%) спрямо групата пациенти на лечение с плацебо (n-1, <0.1%) (p=0.0035). Няма налични данни за ефекта на дутастерид след 4-та година при мъже с риск от простатен карцином. Процентът на хората диагностицирани с карцином Gleason 8-10 е бил постоянен през целия период на проучването (години 1-2 и години 3-4) в групата пациенти на лечение с дутастерид (0,5% във всеки времеви период), докато в групата пациенти на лечение с плацебо процентът на пациентите диагностицирани с карциноми Gleason 8-10 е бил по-нисък през 3-4 година отколкото през година 1-2 (<0,1% спрямо 0,5%, съответно) (виж точка 4.4). Няма разлика в честотата на карциноми с Gleason 7-10 (p=0,81).

В допълнителното 2-годишно последващо проучване на изпитването REDUCE не са установени нови случаи на Gleason 8–10 карцином на простатата.

В едно 4-годишно проучване на ДПХ (CombAT) без проведени по протокол биопсии като всички диагностицирани простатни карциноми са били вследствие на нарочни изследвания, честотата на карциномите с Gleason 8-10 е била (n=8, 0,5%) за дутастерид, (n=11, 0,7%) (n=5, 0,3%) за комбинирана терапия.

Четири различни епидемиологични, популационни проучвания (две от които са базирани на обща популация от 174 895, едно на популация от 13 892 и едно на популация от 38 058) показват, че употребата на 5-алфа редуктазни инхибитори не е свързана с появата на високостепенни карциноми на простатата, нито със смъртност от карцином на простатата или общата смъртност.

Връзката между дутастерид и карцином с висока степен на злокачественост не е ясна.

Ефекти върху сексуалната функция:
Ефектите на комбинацията с фиксирани дози дутастерид-тамсулозин върху сексуалната функция са оценени в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при сексуално активни мъже с ДПХ (n = 243 комбинация дутастерид-тамсулозин, n = 246 плацебо). Наблюдавано е статистически значимо (p <0,001) по-голямо намаление (влошаване) в оценката на въпросника за сексуално здраве на мъжете (MSHQ) на 12 месеца в комбинираната група. Намалението е свързано главно с влошаване на еякулацията и цялостното удовлетворение, отколкото от ерекцията. Тези ефекти не повлияват възприемането на участниците в изпитването за комбинацията, която е била оценена със статистически значимо по-голямо удовлетвореност по

време на продължителността на изпитването в сравнение с плацебо (p <0,05). В това проучване се появяват нежелани реакции в сексуалната функция по време на 12 месечното лечение и приблизително половината от тях отзвучават в продължение на 6 месеца след лечението.

Комбинацията дутастерид-тамсулозин и монотерапията с дутастерид могат да предизвикат нежелани реакции в сексуалната функция (вж. точка 4.8).

Както се наблюдава в други клинични проучвания, включително CombAT и REDUCE, честотата на нежеланите реакции по отношение на сексуалната функция намалява с течение на времето при продължаване на терапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Разпределение
Дутастерид има голям обем на разпределение (300 до 500 L) и се свързва в голяма степен с плазмените протеини (>99,5%). След ежедневно дозиране, серумните концентрации на дутастерид достигат 65% от концентрацията при стационарно състояние след 1 месец и приблизително 90% след 3 месеца.
Концентрациите в стационарно състояние (Css) от приблизително 40 ng/ mL се достигат след 6 месеца при приложение на 0,5 mg веднъж дневно. Дутастерид преминава от серума в семенната течност в приблизително 11,5%.

Биотрансформация
Дутастерид се метаболизира екстензивно*n vivo*. *In vitro* дутастерид се метаболизира от цитохром P450 3A4 и 3A5 до три монохидроксилирани метаболита и един дихидроксилиран метаболит.

След перорално приложение на дутастерид 0,5 mg/ден до постигане на стационарно състояние, 1,0% до 15,4% (средно 5,4%) от приложената доза се екскретира като непроменен дутастерид с фецеса. Останалото количество се екскретира с фецеса като 4 главни метаболита, представляващи съответно 39%, 21%, 7% и 7% от лекарството и 6 незначителни 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, а процесът се описва от два пътя на елиминация, които са паралелни, един от които е наситен в клинично значими концентрации, а другият не. В ниски серумни концентрации (под 3 ng/mL) дутастерид се елиминира бързо, както по пътя зависещ от концентрацията, така и по другия. Еднократни дози от 5 mg или по-ниски са демонстрирали данни за бърз клирънс и кратък полуживот от 3 до 9 дни.

В терапевтични концентрации след повторно приложение на 0,5 mg/ден, доминира по-бавният линеен път на елиминиране, а полуживотът 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 дутастерид. Не е наблюдавано сигнификантно влияние на възрастта върху експозицията на дутастерид, но полуживотът е бил по-кратък при мъже на възраст под 50 години. Полуживотът не е статистически различен, когато се сравнява групата на 50-69 годишните с тази на по-възрастните от 70 години.

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

Чернодробно увреждане
Ефектът на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на дутастерид не е проучван (виж точка 4.3). Тъй като дутастерид се елиминира предимно чрез метаболизъм, очаква се плазмените нива на дутастерид да се повишат при тези пациенти, а полуживотът на дутастерид да бъде удължен (виж точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Известните досега проучвания за обща токсичност, генотоксичност и канцерогенност не са показали особен риск за хора.

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

Както при всички 5-алфа редуктазни инхибитори, след 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, на който е прилаган дутастерид. Когато дутастерид е прилаган по време на бременност на 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 повлиян негативно след предаване на дутастерид през спермата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата
Пропилен гликол монокаприлат, тип II
Бутилхидрокситолуен (Е321)

Обвивка на капсулата
Желатин
Глицерол
Титанов диоксид (Е171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.
Блистерът да се съхранява в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковка

Прозрачен триплексен (PVC-PE-PVDC)/Алуминиев блистер: 10, 30, 50, 60 или 90 меки капсули, в кутия.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Дутастерид се абсорбира през кожата, поради което контакта с капсули с нарушена цялост трябва да се избягва. При контакт с капсули, с нарушена цялост, зоната на контакт трябва да се измие незабавно със сапун и вода (виж 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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20170056

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

Дата на първо разрешаване: 03.02.2017
Дата на последно подновяване: 02.09.2021

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

1 Септември 2025

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по лекарствата (ИАЛ) http://www.bda.bg.