

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Каминард 0,5 mg меки капсули
Caminard 0,5 mg soft capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие:

Всяка капсула може да съдържа следи от соев лецитин

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Меки капсули

Жълти, непрозрачни, продълговати капсули с размер 16,65 mm x 6,68 mm, напълнени с бистър, прозрачен маслен разтвор, с надпис "2632" с черно мастило

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Намаляване на риска от остра ретенция на урината (ОРУ) и оперативна намеса при пациенти с умерено до тежко изразени симптоми на ДПХ.

За информация относно ефектите от лечението и популациите пациенти, изследвани в клинични изпитвания, моля вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Възрастни (включително пациенти в старческа възраст):

Препоръчителната доза Каминард е една капсула (0,5 mg), приета перорално веднъж дневно. Капсулите трябва да се погълтат цели и не трябва да се дъвчат или отварят, тъй като съдържанието на капсулата може да предизвика дразнене на орофарингеалната лигавица. Капсулите могат да се приемат със или без храна. Въпреки, че може да се наблюдава подобрене

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20150283
Разрешение №	11-30776, 01-09-2015
Одобрение №	/



още в ранен стадий, постигането на терапевтичен отговор може да отнеме до 6 месеца. При пациенти в старческа възраст не е необходимо адаптиране на дозата.

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

Ефектът на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на дутастерид не е проучен, поради което трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко до умерено изразено чернодробно увреждане (вж. точка 4.4 и точка 5.2). При пациенти с тежко чернодробно увреждане, употребата на дутастерид е противопоказана (вж. точка 4.3).

4.3 Противопоказания

Каминард е противопоказан за употреба при:

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Комбинирана терапия трябва да се предписва само след внимателна оценка на съотношението полза/риск, поради потенциално повишения риск от нежелани събития (включително сърдечна недостатъчност), както и след обмисляне на възможностите за алтернативно лечение, включително монотерапии (вж. точка 4.2).

Сърдечна недостатъчност

В две 4-годишни клинични проучвания, честотата на сърдечната недостатъчност (комбиниран термин за докладвани събития, главно сърдечна недостатъчност и застойна сърдечна недостатъчност) е по-висока при пациенти, които приемат комбинацията от дутастерид и алфа-блокатор (предимно тамсулозин), отколкото сред пациенти, които не приемат комбинацията. В тези две проучвания честотата на сърдечна недостатъчност е ниска ($\leq 1\%$) и вариабилна между проучванията (вж. точка 5.1).

Ефекти върху простатно-специфичния антиген (PSA) и диагностицирането на рак на простатата

На пациентите трябва да се проведат ректално туширане, както и други изследвания за диагностика на рак на простатата преди началото на терапия с Каминард и периодично след това.

Серумната концентрация на простатно-специфичния антиген (PSA) е важен компонент за откриване на рак на простатата. След лечение в продължение на 6 месеца дутастерид предизвиква намаляване на средните серумни концентрации на PSA с приблизително 50%.

При пациентите, приемащи дутастерид, трябва да се установи нова изходна стойност на PSA след 6 месеца лечение с дутастерид. Препоръчва се стойностите на PSA да се проследяват редовно след това. Всяко потвърдено повишаване от най-ниската стойност на PSA по време на лечението с Каминард може да е признак за наличие на карцином на простатата (особено високостепенен карцином) или несъблюдаване на терапията с Каминард и трябва да се оценява внимателно. Ако тези стойности са все още в рамките на нормалните стойности, характерни за мъже, които не



приемат инхибитор на 5-алфа-редуктазата (вж. точка 5.1). При интерпретирането на стойностите на PSA за пациенти, които приемат дутастерид, като база за сравнение трябва да се използват предишните стойности на PSA.

Лечението с дутастерид не влияе на използването на PSA като помощно средство за диагностицирането на рак на простатата след установяване 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 въздействието на дутастерид. Ако клиницистът избере да използва процента на свободния PSA като помощно средство за установяване на карцином на простатата при мъже, лекувани с Каминард, няма да е необходима корекция на стойността му.

Рак на простатата и високостепенни тумори

Резултатите от едно клинично проучване (проучването REDUCE) при мъже с повишен риск от рак на простатата, установява по-висока честота на рак на простатата с оценка 8-10 по Gleason при мъжете, лекувани с дутастерид в сравнение с плацебо. Връзката между дутастерид и високостепенния карцином на простатата е неясна. Мъже, приемащи дутастерид, трябва да бъдат оценявани редовно за риск от карцином на простатата, включително чрез изследване на PSA (вж. точка 5.1).

Капсули с нарушена цялост

Дутастерид се абсорбира през кожата, следователно жени, деца и юноши трябва да избягват контакт с повредени капсули (вж. точка 4.6). При контакт с повредени капсули, контактната зона трябва веднага да се измие с вода и сапун.

Чернодробно увреждане

Дутастерид не е проучен при пациенти с чернодробно заболяване. Изисква се повишено внимание при приложението на дутастерид при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Новообразувания на млечната жлеза

При мъже, приемащи дутастерид, се съобщава за карцином на гърдата в клинични проучвания (вж. точка 5.1) и по време на постмаркетинговия период. Лекарите трябва да инструктират своите пациенти да съобщават незабавно за всякакви промени в тъканта на гърдите, като бучки или секрет от зърната. Понастоящем не е ясно дали има причинно-следствена връзка между честотата на карцином на гърдата при мъже и продължителната употреба на дутастерид.

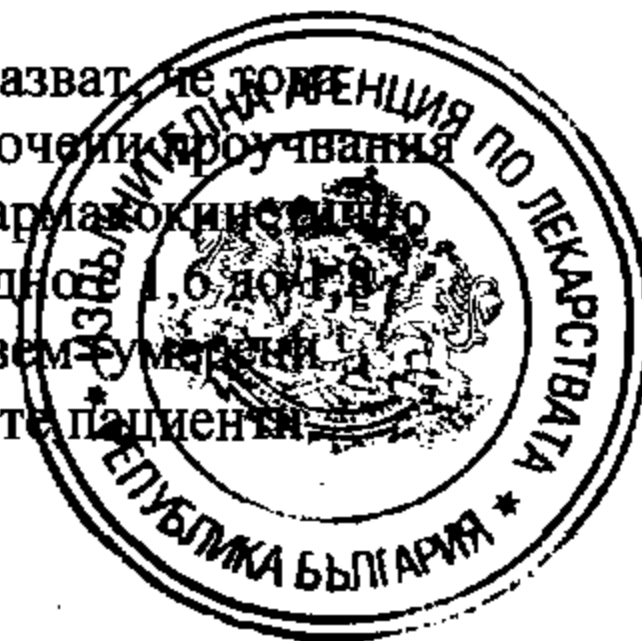
4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

За информация относно намаляването на серумните нива на PSA по време на лечението с дутастерид и насоки относно диагностициране на рак на простатата, моля, вижте точка 4.4.

Ефекти на други лекарства върху фармакокинетиката на дутастерид

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

Дутастерид се елиминира главно чрез метаболизиране. *In vitro* проучванията показват, че дутастерид се катализира от CYP3A4 и CYP3A5. Не са провеждани целенасочени проучвания за взаимодействия с мощни инхибитори на CYP3A4. Все пак, в популационно фармакокинетично проучване серумните концентрации на дутастерид са съответно по-високи средно (до 1,0 до 1,5 пъти) при малък брой пациенти, лекувани едновременно с верапамил или дилтиазем (умерени инхибитори на CYP3A4 и инхибитори на P-гликопротеин), отколкото при другите пациенти.



Продължителното комбиниране на дутастерид с лекарства, които са мощни инхибитори на изоензима 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 при ензимно инхибиране, дългият полуживот може да се удължи допълнително и може да отнеме повече от 6 месеца на комбинирана терапия преди да се достигне ново стационарно състояние.

Приложението на 12 g холестирамин един час след прием на еднократна доза от 5 mg дутастерид не повлиява 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 Р-гликопротеин. *In vitro* проучванията за взаимодействия показват, че дутастерид не инхибира ензимите CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4.

Дутастерид не се метаболизира *in vitro* от човешки изоензими на цитохром P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6 и CYP2D6.

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Каминард е противопоказан за употреба от жени.

Фертилитет

Има съобщения, че дутастерид повлиява качествата на спермата (намаляване на броя на сперматозоидите, количеството на спермата и подвижността на сперматозоидите) при здрави мъже (вж. точка 5.1). Възможността за намаляване на мъжкия фертилитет не може да бъде изключена.

Бременност

Както и останалите инхибитори на 5-алфа редуктазата, дутастерид инхибира превръщането на тестостерона в дихидротестостерон и ако се приложи на жена, бременна с фетус от мъжки пол, дутастерид може да потисне развитието на външните полови органи на фетуса (вж. точка 4.4). В спермата на лица, приемащи дутастерид 0,5 mg дневно се откриват малки количества дутастерид. Не е известно дали плодът от мъжки пол може да бъде засегнат неблагоприятно, ако неговата майка има контакт със спермата на пациент, който се лекува с дутастерид (рискът за такова увреждане е най-висок през първите 16 седмици от бременността).

Както при всички инхибитори на 5-алфа редуктазата, когато партньорката на пациента е бременна или е възможно да забременее, се препоръчва пациентът да използва кондом, за да се избегне контакт на партньорката със спермата.

За информация относно предклиничните данни, вж. точка 5.3.



Кърмене

Не е известно дали дутастерид се екскретира в кърмата при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Като се имат предвид фармакодинамичните свойства на дутастерид, не се очаква лечението с дутастерид да окаже влияние върху способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

ДУТАСТЕРИД КАТО МОНОТЕРАПИЯ

Приблизително 19% от 2 167 пациенти, които са приемали дутастерид в 2-годишните фаза III плацебо-контролирани проучвания, получават нежелани лекарствени реакции през първата година от лечението. По-голямата част от събитията са слабо до умерено изразени и засягат репродуктивната система. Не е наблюдавана промяна в профила на нежеланите събития в открито разширение на проучванията за още 2 години.

Следващата таблица показва нежеланите реакции от контролирани клинични проучвания и постмаркетинговия опит. Изброените нежелани събития от клинични проучвания са оценени от изследователите, като свързани с приложението на лекарството събития (с честота по-малка или равна на 1%), съобщавани с по-висока честота при пациенти, лекувани с дутастерид в сравнение с плацебо през първата година от лечението. Нежеланите събития от постмаркетинговия опит са установени от спонтанни постмаркетингови съобщения, поради което действителната честота е неизвестна:

Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни).

Системо-органични класове	Нежелани лекарствени реакции	Честота по данните от клинични проучвания	
		Честота през първата година от лечението (n=2 167)	Честота през втората година от лечението (n=1 744)
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	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%
Нарушения на имунната система	Алергични реакции, включително обрив, сърбеж, уртикария, локализиран оток и ангиоедем	Честота, установена от постмаркетинговите данни	
		С неизвестна честота	
Психични нарушения	Потиснато настроение	С неизвестна честота	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция (загуба на окосмяване предимно по тялото), хипертрихоза	Нечести	



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

* Тези нежелани събития, засягащи сексуалната функция са свързани с лечението с дутастерид (включително монотерапия и комбинирана терапия с тамсулозин). Тези нежелани събития могат да персистират след преустановяване на лечението. Ролята на дутастерид по отношение на това персистиране е неизвестна.

+ включва болезненост и уголемяване на гърдите

ДУТАСТЕРИД В КОМБИНАЦИЯ С АЛФА-БЛОКЕРА ТАМСУЛОЗИН

Данните от четиригодишното проучване CombAT, сравняващо дутастерид 0,5 mg (n = 1 623) и тамсулозин 0,4 mg (n = 1 611), приложени веднъж дневно, самостоятелно или в комбинация (n = 1 610) показват, че честотата на всяко нежелано събитие, оценено от изследователя като лекарствено-свързано нежелано събитие по време на първата, втората, третата и четвъртата година от лечението 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 нежелани събития в групата на комбинирано лечение през първата година от лечението се дължи на по-висока честота на репродуктивните нарушения, особено на нарушенията на еякулацията, наблюдавани в тази група.

Следните нежелани събития, оценени от изследователя, като свързани с употребата на лекарството са съобщавани с честота 1% или по-висока през първата година от лечението в проучването CombAT; честотата на тези събития по време на четирите години на лечение е показана в таблицата по-долу:

Системо-органични класове	Нежелани лекарствени реакции	Честота по време на периода на лечение			
		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%	0,2%
	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 репродуктивната система и гърдата, Психични нарушения,	Импотентност ^c				
	Комбинация ^a	6,3%	1,8%	0,9%	
	Дутастерид	5,1%	1,6%	0,6%	
	Тамсулозин	3,3%	1,0%	0,6%	



Изследвания	Повлияно (намалено) либидо ^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%
	Еякулационни нарушения ^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%
	Нарушения 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%

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

^bКомбинираният 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.

^cТези нежелани събития, засягащи сексуалната функция са свързани с лечението с дутастерид (включително монотерапия и комбинация с тамсулозин). Тези нежелани събития могат да персистируют след преустановяване на лечението. Ролята на дутастерид по отношение на това персистиране е неизвестна.

^dВключва болезненост и уголемяване на гърдите

ДРУГИ ДАННИ

Проучването REDUCE показва по-висока честота на карцином на простатата оценен с 8-10 по Gleason при мъже, лекувани с дутастерид в сравнение с плацебо (вж. точки 4.4 и 5.1). Не е установено дали ефектът на дутастерид да намали размера на простатата или фактори, свързани с проучването оказват влияние на резултатите от това проучване.

Следното се съобщава в клинични проучвания и постмаркетинговата 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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

В проучвания с дутастерид, проведени при доброволци са прилагани еднократни дози дутастерид до 40 mg дневно (80 пъти над терапевтичната доза) в продължение на 7 дни без значими проблеми.



свързани с безопасността. При клиничните изпитвания на участниците са прилагани дози от 5 mg дневно в продължение на 6 месеца без допълнителни нежелани реакции спрямо наблюдаваните при терапевтични дози от 0,5 mg. Няма специфичен антидот на дутастерид, поради това при съмнение за предозиране трябва да се назначи подходящо симптоматично и поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарствени продукти, които се употребяват при доброкачествена хиперплазия на простатата - инхибитори на тестостерон-5-алфа редуктазата, АТС код: G04CB02

Дутастерид намалява циркулиращите нива на дихидротестостерона (ДХТ), като инхибира както тип 1, така и тип 2 изоензимите на 5-алфа-редуктазата, които отговарят за превръщането на тестостерон в ДХТ.

ДУТАСТЕРИД ПРИЛОЖЕН КАТО МОНОТЕРАПИЯ

Ефекти върху ДХТ/тестостерон:

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

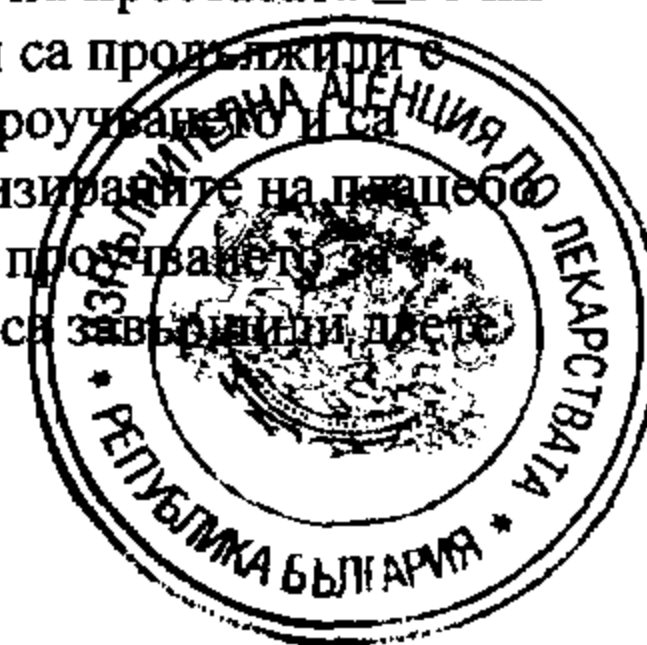
При пациенти с ДПХ, лекувани с дутастерид 0,5 mg/дневно, медианното намаляване на серумния ДХТ е 94% на първата година и 93% на втората година, и медианното увеличение на серумния тестостерон е 19% както след първата, така и след втората година.

Ефект върху размера на простатата:

Значително намаляване на размера на простатата е установено още на първия месец след началото на лечението, като намаляването е продължило до 24-ия месец ($p < 0,001$). Дутастерид води до средно намаление на общия размер 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 размера 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 размера на транзиторната зона на простатата в групата на дутастерид 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. Намаляването на размера на простатата, наблюдавано през първите две години от двойно-сляпото лечение се задържа и през допълнителните 2 години на изпитванията при открито проследяване. Намалението на размера на простатата води до подобрене на симптоматиката и намаляване на риска от ОЗУ и хирургическа намеса, свързана с ДПХ.

КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

В три двугодишни многоцентрови, многонационални, контролирани с плацебо двойно-слепи клинични изпитвания за оценка на първична ефикасност са сравнявани дутастерид 0,5 mg дневно и плацебо при 4 325 мъже с умерена до тежка симптоматика на ДПХ, с размер на простатата ≥ 30 ml и стойност на PSA в диапазона 1,5 – 10 ng/ml. Впоследствие тези изпитвания са продължили с открито удължаване за 4 години при всички пациенти, които са останали в проучването и са приемали дутастерид в същата доза от 0,5 mg. 37% от първоначално рандомизирани на плацебо пациенти и 40% от пациентите, рандомизирани на дутастерид, са останали в проучването 4 години. По-голяма част (71%) от 2 340 участници в откритото удължаване са завършили двете допълнителни години на открито лечение.



Най-важните параметри за клинична ефикасност са били Симптоматичен индекс на Американската урологична асоциация (American Urological Association Symptom Index, AUA-SI), максимален уринен дебит (Q_{max}) и честотата на остро задържане на урина и хирургическа намеса, свързана с ДПХ.

AUA-SI представлява 7-точков въпросник за свързаната с ДПХ симптоматика с максимален скор от 35. Средният изходен скор е бил приблизително 17. След 6 месеца, една и две години лечение пациентите в групата на плацебо са имали средно подобрение със съответно 2,5, 2,5 и 2,3 точки докато в групата на дутастерид подобрението е било съответно с 3,2, 3,8 и 4,5 точки. Разликите между групите са били статистически значими. Подобрението по AUA-SI, наблюдавано през първите две години от двойно-сляпо лечение, е продължило и по време на двете допълнителни години на открито удължаване на проучванията.

Q_{max} (максимален уринен дебит)

Средният изходен Q_{max} в изпитванията е бил приблизително 10 ml/sec (нормален $Q_{max} \geq 15$ ml/sec). След една и две години лечение максималният уринен дебит в групата на плацебо е бил подобрен съответно с 0,8 и 0,9 ml/sec, а в групата на дутастерид - съответно с 1,7 и 2,0 ml/sec. Разликата между групите е била статистически значима за месеците от 1 до 24. Повишаването на максималния уринен дебит, наблюдавано през първите 2 години на двойно-сляпото лечение, е продължило и през двете допълнителни години на открито проследяване.

Остра ретенция на урина (ОРУ) и хирургична интервенция

След двугодишно лечение честотата на случаите с ОРУ е 4,2 % в групата на плацебо спрямо 1,8 % в групата на дутастерид (57 % намаление на риска). Тази разлика е статистически значима и означава, че за да се избегне един случай на ОРУ 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 дутастерид (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.

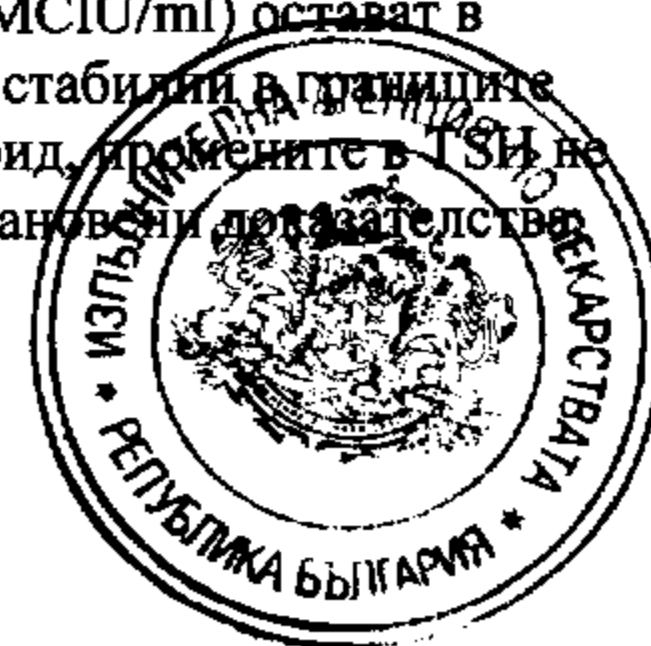
Разпределение на окосмяването

Ефектът на дутастерид върху разпределението на окосмяването не е проучен формално в клинични изпитвания от фаза III, но инхибиторите на 5-алфа редуктазата могат да намаляват косопада и да индуцират растежа на коса 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. Въпреки това, тъй като нивата на TSH са вариабилни, 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, промените в TSH не се считат за клинично значими. При всички клинични изпитвания не са установени доказателства че дутастерид повлиява неблагоприятно тиреоидната функция.

Новообразувания на млечната жлеза



В 2-годишни клинични изпитвания с експозиция на дутастерид 3 374 пациентогодини, и по време на регистрацията в 2-годишното открито продължение, са докладвани 2 случая на карцином на гърдата при пациентите, лекувани с дутастерид и 1 случай при пациент, който е приемал плацебо. В 4-годишните клинични проучвания CombAT и REDUCE с експозиция на дутастерид 17 489 пациентогодини и експозиция на комбинацията дутастерид и тамсулозин 5027 пациентогодини, няма докладвани случаи на карцином на гърдата в нито една от терапевтичните 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 качествата на спермата са оценявани при здрави доброволци на възраст между 18 и 52 години (n=27, приемащи дутастерид и n=23 плацебо) по време на лечение в продължение на 52 седмици и 24 седмици проследяване след лечението. На 52-та седмица е наблюдавано средно процентно намаляване спрямо изходните стойности на общия брой сперматозоиди, количеството 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 седмици на проследяване, средната процентна промяна в общия брой на сперматозоидите при групата, приемала дутастерид, остава с 23% по-ниска от изходната. Въпреки, че 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.

ДУТАСТЕРИД В КОМБИНАЦИЯ С АЛФА БЛОКЕРА ТАМСУЛОЗИН

Дутастерид 0,5 mg/дневно (n = 1 623), тамсулозин 0,4 mg/дневно (n = 1 611) или комбинацията от дутастерид 0,5 mg плюс тамсулозин 0,4 mg (n = 1 610) са оценени при мъже с умерено тежка до тежка симптоматика на ДПХ с размер на простатата ≥ 30 ml и стойности на PSA в границите от 1,5 – 10 ng/ml в многоцентрово, мултинационално, рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно групово изпитване (изпитването CombAT). Приблизително 53% от участниците имат предишна експозиция с 5-алфа редуктазен инхибитор или лечение с 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 максимален уринен дебит (Qmax) и размер на простатата. Комбинацията е постигнала значимост за IPSS от Месец 3 в сравнение с дутастерид и от Месец 9 в сравнение с тамсулозин. За Qmax комбинацията е постигнала значимост от Месец 6 в сравнение както с дутастерид, така и с тамсулозин.

Първичната крайна точка за ефикасност при 4 годишно лечение е била времето до първия случай на ОРУ или хирургична намеса, свързана с ДПХ. След 4 годишно лечение, комбинираната терапия статистически значимо намалява риска от ОРУ или хирургична намеса, свързана с ДПХ (намаляние на риска $p < 0,001$ [95% CI 54,7% до 74,1%]) в сравнение с монотерапията с тамсулозин. Случаите на ОРУ или хирургична намеса, свързана с ДПХ до Година 4 са били 11,9% за комбинираната терапия и 11,9% за тамсулозин ($p < 0,001$). В сравнение с монотерапията с дутастерид комбинираната терапия намалява риска от ОРУ или хирургична намеса, свързана с ДПХ с 19,6%.



($p=0,18$ [95% CI -10,9% до 41,7%]). Случаите на ОРУ или хирургична намеса, свързана с ДПХ до Година 4 са били 4,2% при комбинираната терапия и 5,2% при дутастерид.

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

Параметър	Момент във времето	Комбинация	Дутастерид	Тамсулозин
ОРУ или хирургична намеса, свързана с ДПХ (%)	Честота в Месец 48	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
Размер 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 (ВП) (единици)	[изходна стойност] Месец 48 (промяна от изходната стойност)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[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] -1,3b	[3,6] -1,1a

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

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

Измерен на определени места (13% от рандомизираните пациенти)

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

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

СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ:

В едно 4-годишно проучване при ДПХ с дутастерид 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: дутастерид, (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 дутастерид 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 дутастерид и алфа блокер (12/1 152, 1,0%), в сравнение с участниците, приемащи дутастерид 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 4-годишно сравнение на плацебо и дутастерид 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 тънкоигленна биопсия на простатата (предимно според протокола на проучването) за анализ, за да се определи скората по Gleason. 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 (5-6 степен по Gleason, 70%).

Установена е по-висока честота на карциноми на простатата, оценени с 8-10 по Gleason при групата на дутастерид (n=29, 0,9%), сравнена с групата на плацебо (n=19, 0,6%) (p=0,15). В години 1-2, броят на лицата с карциноми оценени с 8-10 по Gleason е сходен при групата на дутастерид (n=17, 0,5%) и групата на плацебо (n=18, 0,5%). В години 3-4, повече карциноми с 8-10 по Gleason са 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 8-10 по Gleason карциноми се запазва в течение на периодите от време в проучването (Години 1-2 и Години 3-4) в групата на дутастерид (0,5% във всеки период от време), докато при плацебо групата, процентът на участниците, диагностицирани с карциноми 8-10 по Gleason 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 карциномите оценени с 7-10 по Gleason (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 карцином с 8-10 по Gleason са (n=8, 0,5%) за дутастерид, (n=11, 0,7%) за тамсулозин и (n=5, 0,3%) за комбинираната терапия.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорален прием на единична доза дутастерид от 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 ежедневно приложение серумните концентрации на дутастерид достигат 65% от концентрацията в стационарно състояние след 1 месец и приблизително 90% след 3 месеца.

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



Елиминиране

Дутастерид се метаболизира екстензивно *in vivo*. *In vitro* дутастерид се метаболизира от цитохром Р450 3А4 и 3А5 до три монохидроксилирани метаболити и един дихидроксилиран метаболит.

След перорален прием на дутастерид в доза от 0,5 mg дневно до достигането на стационарна концентрация, 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 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 при 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 полуживот от 3 до 9 дни.

При терапевтични концентрации след многократен прием на 0,5 mg дневно по-бавният, линеен път на елиминиране е доминиращ, а полуживотът е приблизително 3-5 седмици.

Пациенти в старческа 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 времето на полуживот е било по-кратко. При сравнение между пациенти на възраст 50-69 години с пациенти над 70-годишна възраст не е установена статистическа разлика между стойностите на полуживота.

Бъбречно увреждане

Влиянието на увредената бъбречна функция върху фармакокинетиката на дутастерид не е проучено. Въпреки това, в човешката урина се установяват по-малко от 0,1 % от равновесните концентрации на доза дутастерид от 0,5 mg, така 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 се очаква плазмените концентрации на дутастерид при тези пациенти да бъдат повишени, а полуживотът да бъде удължен (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Настоящите проучвания за обща токсичност, генотоксичност и канцерогенност не показват особен риск за хора.

Проучвания за репродуктивна токсичност при мъжки плъхове показват намаление на теглото на простатата и семенните везикули, намалена секреция от акцесорните полови жлези и намаление на



индексите на фертилитета (вследствие на фармакологичния ефект на дутастерид). Клиничната релевантност на тези находки е неизвестна.

Както и при други инхибитори на 5-алфа редуктазата при приложение на дутастерид по време на гестацията е наблюдавано феминизиране на фетуси от мъжки пол при плъхове и зайци. Дутастерид се открива в кръвта на женски плъхове след чифтосване с мъжки плъхове, третирани с дутастерид. Когато дутастерид се прилага 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:

глицеролов монокаприлокапрат, тип I, (сартул MCM, NF (моно- и диглицериди, NF)
бутилхидрокситолуен (E321)

Състав на капсулата:

желатин (E441)
глицерол (E422)
титанов диоксид (E171)
жълт железен оксид (E172)
соев лецитин (E322)
шеллак гланц в етанол
черен железен оксид (E172)
пропиленгликол (E1520)
амониев хидроксид (E527)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия за съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Каминард 0,5 mg меки капсули са опаковани в PVC/PVDC/алуминиеви блистери.
Видове опаковки: 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 абсорбира през кожата, поради което трябва да избягва контакт с повредени



капсули. При контакт с повредени капсули, контактната зона трябва да се измие веднага с вода и сапун (вж. точка 4.4).

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Исландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

