

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дуталан 0,5 mg меки капсули  
Dutalan 0,5 mg soft capsules

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие: лецитин (може да съдържа соево масло).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, мека. Капсулите са непрозрачни, жълти на цвят, продълговати меки желатинови капсули, изпълнени с маслена и жълтеникова течност, без принтиран надпис.

Размерите на меките капсули са:  $19 \pm 0,8 \text{ mm} \times 6,9 \pm 0,4 \text{ mm}$

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

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

Намаляване на риска от остра ретенция на урината (ОРУ) и хирургична намеса при пациенти с умерено тежка до тежка симптоматика на ДПХ. За информация относно ефектите от лечението и популациите пациенти, проучени в клиничните изпитвания, моля вижте точка 5.1.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Дутастерид 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):*

Препоръчителната доза дутастерид е една капсула (0,5 mg), приета перорално веднъж дневно. Въпреки че може да се наблюдава подобреие на ранен етап от 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.

### Специални популации

#### *Пациенти с бъбречно увреждане*

Ефектът на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на дутастерид не е изучаван. Се очаква необходимост от регулиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

|  |          |
|--|----------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА              |          |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |          |
| Към Рег. № .....                                 | 2016-337 |
| Разрешение № .....                               |          |
| Одобрение № .....                                |          |



### ***Пациенти с чернодробно увреждане***

Ефектът на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на дутастерид не е проучван, затова дутастерид трябва да се прилага внимателно при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане (вжте точки 4.4 и 5.2). При пациенти с тежко чернодробно увреждане употребата на дутастерид е противопоказана (вж. точка 4.3).

### **Начин на приложение**

Капсулите трябва да се поглъщат цели и не трябва да се дъвчат или отварят, тъй като контактът със съдържанието им може да предизвика дразнене на орофарингеалната лигавица. Капсулите могат да се приемат със или без храна.

### **4.3 Противопоказания**

Дутастерид е противопоказан при:

- жени, деца и юноши (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**

Комбинирана терапия трябва да се предписва след внимателна оценка на съотношението ползариск 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, приемащи комбинацията от дутастерид и алфа-блокер, главно тамсулозин, отколкото сред лицата, които не приемат 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 простатата:***

При пациентите с ДПХ трябва да се направи ректално туширане на простатата, както и други изследвания за диагностика на простатен карцином, преди да се започне терапия с дутастерид и периодично след това.

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

При пациентите, приемащи дутастерид, би трябвало да се установи нова изходна стойност на PSA, след 6 месеца на лечение с дутастерид. Препоръчва се редовно мониториране на стойностите на PSA след това. Всяко потвърдено повишаване спрямо най-ниското ниво на PSA по време на лечението с дутастерид, може да е белег за наличие на карцином на простатата (особено високостепенен карцином) или за неповлияване от терапията с дутастерид и трябва да се оценява внимателно, дори ако тези стойности все още са в рамките на нормите за стойности за мъже, които не приемат инхибитор на 5-алфа-редуктаза (вж. точка 4.2). При



интерпретирането на стойността на PSA за пациент, който приема дутастерид, за сравнение трябва да се потърсят предишни стойности на PSA.

Лечението с дутастерид не влияе на използването на PSA като помошно 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 в рамките на 6 месеца след преустановяване на лечението. Съотношението на свободния към общия PSA антиген остава постоянно, дори под влияние на дутастерид. Ако лекарят избере да използва относителния дял на свободния PSA като помошно средство за установяване на карцином на простатата при мъже, лекувани с дутастерид, 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 дутастерид, 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, зоната на контакт трябва незабавно да се измие със сапун и вода.

#### *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 съобщават веднага за 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.

Този лекарствен продукт съдържа лецитин, извлечен от соево масло. Ако сте алергичен към фъстъци или соя, не го използвайте (вж. точка 4.3).

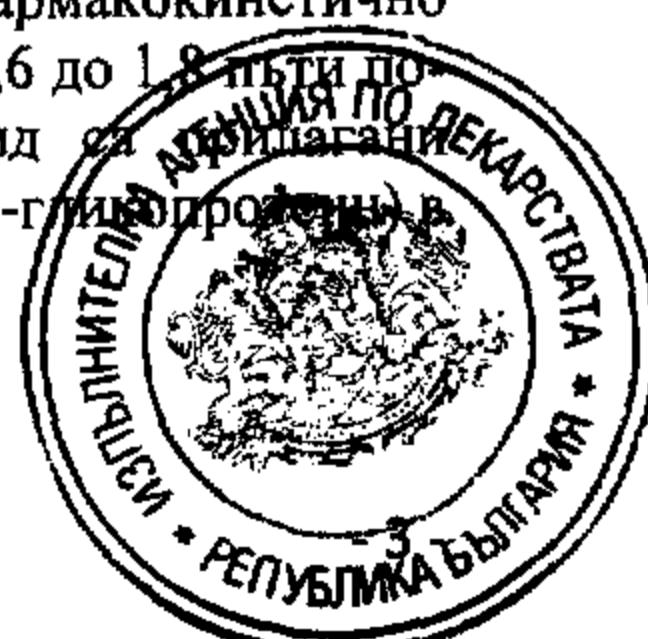
### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

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 P-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 с мощни инхибитори на CYP3A4. Въпреки това, при популационно фармакокинетично проучване серумните концентрации на 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 P-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 повищена 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 дългото време на полуживот може да се удължи допълнително и достигането на ново стабилно състояние може да се постигне след повече от 6 месеца на 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 няма ефект върху 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) с продължителност две седмици при здрави мъже, дутастерид (0,5 mg дневно) не е окказал ефект върху фармакокинетиката на тамсулозин или теразозин. Също така, в това проучване не е установено фармакодинамично взаимодействие.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Дутастерид е противопоказан за приложение при жени.

##### *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.

##### *Бременност*

Както и останалите инхибитори на 5-алфа редуктазата, дутастерид инхибира превъръщането на тестостерон в дихидротестостерон и ако се приложи на жена, която износва плод от мъжки пол, може да потисне развитието на външните полови органи на плода (вж. точка 4.4). В спермата на лица, приемащи 0,5 mg дутастерид 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 (рисът за плода е най-голям през първите 16 седмици от 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 преклиничните данни, вижте точка 5.3.

##### *Кърмене*

Не е известно дали дутастерид се ескретира в човешката кърма.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Въз основа на фармакодинамичните свойства на дутастерид, не се очаква дутастерид да повлияе способността за шофиране или работата 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 изпитвания, са развили нежелани лекарствени реакции през първата година от лечението. Повечето от реакциите са били леки или умерено тежки и са били от страна на репродуктивната система. Не е наблюдавана промяна в профила на нежеланите лекарствени реакции през следващите 2 години при открити разширени проучвания.

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 ( $\geq 1/100$  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 (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

| Системно-органен клас                              | Нежелана реакция   | Честота от данните от клиничните 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 | Импотенция*  | 6,0%   | 1,7%   |
|  | Променено (намалено) либидо*   | 3,7%   | 0,6%   |
|  | Нарушения на еякулацията*  | 1,8%   | 0,5%   |
|  | Нарушения на гърдата <sup>+</sup>  | 1,3%   | 1,3%   |
| Нарушения на имунната система                      | Алергични реакции включително обрив, сърбеж, уртикария, локализиран оток и ангиоедем | Честота, изчислена от постмаркетингови данни             |  |
| Психични нарушения                                 | Депресивно настроение  | Неизвестна   |  |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан             | Алопеция (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 продължаването на нежеланите реакции е неизвестна.

+ включва напрежение и уголемяване на гърдите

#### ДУТАСТЕРИД 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 или в комбинация (n=1 610) показват, че честотата на всичките оценени от изследователя лекарствено-свързани нежелани лекарствени реакции по време на първата, втората, третата и четвъртата години 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 еякуляцията, наблюдавани в тази група.

Следните оценени от изследователя лекарствено-свързани нежелани лекарствени 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 от лечението е показана на таблицата по-долу:

| Системно-органични класове  | Нежелана лекарствена реакция                       | Честота по време на периода на лечение |          |          |          |
|---|--|--|----------|----------|----------|
|   |  | Година 1                               | Година 2 | Година 3 | Година 4 |
| Нарушения на нервната система   | Комбинация <sup>a</sup> (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) |
| Сърдечни нарушения  | Замаяност  |  |          |          |          |
|   | Комбинация <sup>a</sup>                            | 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%       |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата, психични нарушения, Изследвания | Сърдечна недостатъчност (общ термин <sup>b</sup> ) |  |          |          |          |
|   | Комбинация <sup>a</sup>                            | 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%     |
|   | Импотенция <sup>c</sup>                            |  |          |          |          |
|   | Комбинация <sup>a</sup>                            | 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 <sup>c</sup>           |  |          |          |          |
|   | Комбинация <sup>a</sup>                            | 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 еякуляцията <sup>c</sup>              |  |          |          |          |
|   | Комбинация <sup>a</sup>                            | 9,0%                                   | 1,0%     | 0,5%     | 0%       |
|   | Дутастерид   | 1,5%                                   | 0,5%     | 0,2%     | 0%       |
|   | Тамсулозин   | 2,7%                                   | 0,5%     | 0,2%     | 0%       |
| Нарушения на гърдата  |  |  |          |          |          |



|  |                         |      |      |      |      |
|--|-------------------------|------|------|------|------|
|  | Комбинация <sup>a</sup> | 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%   |

<sup>a</sup>Комбинация = дутастерид 0,5 mg веднъж дневно плюс тамсулозин 0,4 mg веднъж дневно.

<sup>b</sup>Сърдечната недостатъчност е общ термин, включващ 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.

<sup>c</sup>Тези нежелани реакции от страна на половата система са свързани с лечението с дутастерид (включително монотерапия и комбинация с тамсулозин). Тези нежелани реакции могат да продължат след преустановяване на лечението. Ролята на дутастерид при продължаване на тези събития е неизвестна.

<sup>d</sup>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 на обема на простата или свързани с проучването фактори, са повлияли 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 се продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9 Предозиране

При изпитвания с дутастерид 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. Не съществува специфичен антидот за дутастерид и следователно при съмнение за предозиране трябва да се назначи подходящо симптоматично и поддържащо лечение.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: урологични лекарствени продукти; инхибитори на тестостерон-5-алфа редуктазата

ATC код: G04C B02

Дутастерид понижава циркулиращите нива на дихидротестостерона (ДХТ), инхибиране едновременно на изoenзимите 5-алфа-редуктаза типове 1 и тип 2, които са отговорни за превръщането на тестостерон в ДХТ.



## ДУТАСТЕРИД КАТО МОНОТЕРАПИЯ

### *Ефекти върху ДХТ/тестостерон:*

Ефектът на дневните дози на 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, средното намаление на серумния ДХТ е 94% на първата година и 93% на втората година, като средното увеличение на серумния тестостерон е 19% както на първата, така и на втората година.

### *Ефект върху обема на простатата:*

Значително намаляване на обема на простатата е установено още на първия месец след началото на лечението, като намалението е продължило до 24-ия месец ( $p<0,001$ ). Дутастерид 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 намалени 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 тарнзиторната зона на простатата в групата с Дутастерид със 17,8% (от изходен размер 26,8 ml до 21,4 ml) в сравнение със средно увеличени от 7,9% (от 26,8 ml на 27,5 ml) в плацебо групата. Намалението на обема на простатата, наблюдавано през първите две години от двойно-сляпото лечение е задържано и по време на допълнителните 2 години на откритите разширени изпитвания. Редукцията на размера на простатата води до подобрене на симптомите и намаляване на риска от ОРУ и хирургическа намеса, свързани с ДПХ.

## КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ

В три двугодишни многоцентрови, много национални, контролирани с плацебо двойно-слепи клинични изпитвания за оценка на ефикасността са сравнявани Дутастерид 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.

Изпитванията са продължили впоследствие с отворено удължаване за 4 години при всички пациенти, останали в проучването и получаващи дутастерид в същата доза от 0,5 mg. 37% от първоначално рандомизираните на плацебо пациенти и 40% от пациентите, рандомизирани на дутастерид, са останали в проучването за 4 години. Мнозинството (71%) от 2 340 лица с 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 случаи с остра ретенция на урина и хирургическа намеса, свързана с ДПХ.

AUA-SI е въпросник, съдържащ 7 подточки относно симптоми, свързани с ДПХ с максимален брой точки от 35. Средният изходен Qmax в изпитванията е бил приблизително 10 ml/sec (нормален 15 ml/sec). След една или две години лечение максималната скорост на уринния ток в групата с плацебо се е подобрila съответно с 0,8 и 0,9 ml/sec, и съответно с 1,7 и 2,0 ml/sec в групата с дутастерид. Разликата между групите е била статистически значима за месеците от 1 до 24. Повишаването на максималната скорост на уринния ток, наблюдавано през първите две години

### *Qmax (максимална скорост на уринния ток)*

Средният изходен Qmax в изпитванията е бил приблизително 10 ml/sec (нормален 15 ml/sec). След една или две години лечение максималната скорост на уринния ток в групата с плацебо се е подобрila съответно с 0,8 и 0,9 ml/sec, и съответно с 1,7 и 2,0 ml/sec в групата с дутастерид. Разликата между групите е била статистически значима за месеците от 1 до 24. Повишаването на максималната скорост на уринния ток, наблюдавано през първите две години



на двойно-сляпото лечение, е продължило и през двете допълнителните години на отворено проследяване.

#### *Остра задръжка на урина и хирургична интервенция*

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

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

#### *Разпределение на окосмяването*

Ефектът от дутастерид върху разпределението на окосмяването не е проучен формално в клинични изпитвания от фаза III, но инхибиторите на 5-алфа редуктазата могат да намалят загубата на окосмяване и да индуцират развитие на 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 едногодишното 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 рамките на нормата и сходни в двете терапевтични групи – на плацебо и на дутастерид, промените в TSH не са разглеждани като клинично значими. При всички клинични изпитвания не са открити обективни данни, че дутастерид повлиява неблагоприятно тиреоидната функция.

#### *Новообразования 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 два случая на карцином на гърдата при пациентите, лекувани с дутастерид и един случай при пациент, който е приемал плацебо. При четиригодишните клинични проучвания CombAT и REDUCE, осигуряващи при 17 489 пациент-години експозиция към дутастерид и при 5 027 пациент-години експозиция към комбинация от дутастерид и тамсулозин, няма докладвани случаи на карцином на гърдата в третираните групи.

По настоящем не е ясно дали има причинно-следствена връзка между честотата на карцином на гърдата при мъже и дългосрочното приложение на дутастерид.

#### *Ефекти върху мъжкия фертилитет*

Ефектите на дутастерид 0,5 mg/дневно върху характеристиката на спермата са оценявани при здрави доброволци на възраст от 18 до 52 години (27, приемащи дутастерид и 23 плацебо) в продължение на 52 седмици прием и 24 седмици след прекратяване на приема на дутастерид. На 52-ата седмица средният процент намаление спрямо изходната стойност на общия брой сперматозоиди, обемът на спермата и подвижността на сперматозоидите са съответно 23%, 26% и 18% в групата, приемаща дутастерид, след коригиране спрямо отклоненията от изходните стойности при плацебо групата. Концентрацията и морфологията на спермата не се повлияват. След 24 седмици на проследяване, средната процентна промяна в общия брой на сперматозоидите в групата с дутастерид остава с 23% по-ниска от изходната. Докато преди приема в стойности на всички параметри при цялото време остават в нормални граници и не достигат предварително определените критерии за клинично значима промяна (30%), при дълготраен прием в групата с дутастерид броят на сперматозоидите е намалял повече от 90% от изходната стойност.



на 52-ата седмица, с частично възстановяване на 24-та седмица от периода на проследяване. Възможността за намалена на мъжкия фертилитет не може да се изключи.

## 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 и тамсулозин 0,4 mg (n=1 610) са оценени при мъже с умерено тежка до тежка симптоматика на ДПХ, с обем на простатата  $\geq 30$  ml и стойности на PSA 1,5 - 10 ng/mL в мултицентрово, мултинационално, рандомизирано двойно-сляпо, паралелно-групов изпитване (CombAT изпитване). Приблизително 53% от лицата са били лекувани в миналото с 5-алфа редуктазен инхибитор или с алфа-блокер. Първичната крайна точка на 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 относно качеството на живот. Вторичните крайни точки за ефикасност през 2-те години са включвали максимална скорост на уринния ток (Qmax) и обем на простатата.

Комбинацията е постигнала значимост по отношение на 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 с едновременния прием на Дутастерид и 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 редуцира риска от ОРУ или хирургична намеса, свързана с ДПХ (65,8% редукция на риска p<0,001 [95% CI 54,7% до 74,1%] в сравнение с монотерапия с тамсулозин. Случаите на ОРУ или свързаната с ДПХ хирургична намеса до Година 4 беше 4,2% при комбинираната терапия и 11,9% за тамсулозин (p<0,001). В сравнение с монотерапията с Дутастерид, комбинираната терапия намалява риска от ОРУ или свързаната с ДПХ хирургична намеса от 19,6% (p=0,18 [95% CI - 10,9% до 41,7%]). Честотата на ОРУ или свързаната с ДПХ хирургична намеса до Година 4 са били 4,2% при комбинираната терапия и 5,2% при Дутастерид.

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

| Параметър                                     | Времева точка  | Комбинация   | Дутастерид    | Тамсулозин    |
|---|--|--------------|---------------|---------------|
| ОРУ или хирургична намеса, свързана с ДПХ (%) | Честота на 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 в основната стойност) | [16,6] - 6,3 | [16,4] - 5,3b | [16,4] - 3,8a |
| Qmax (ml/sec)                                 | [изходна стойност] Месец 48 (промяна в основната стойност) | [10,9] 2,4   | [10,6] 2,0    |               |



|   |   |               |               |              |
|---|---|---------------|---------------|--------------|
| 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) <sup>#</sup> | [изходна стойност] Месец 48 (% промяна в основната 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 в основната 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 в основната стойност)    | [3,6] - 1,5   | [3,6] - 1,3b  | [3,6] - 1,1a |

Изходните стойности са средни стойности, а промените от изходната стойност са коригирани средни промени.

\* Клиничната прогресия се дефинира като съставена от: IPSS влошаване с  $\geq 4$  точки, случаи на ОРУ, свързани с ДПХ, инконтиненция, инфекция на пикочните пътища и бъбречна недостатъчност.

# Измерена на избрани места (13% от рандомизираните пациенти).

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

б. 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, приемаша комбинацията (14/1 610, 0,9%) е по-висока, отколкото при която и да е група с монотерапия: Дутастерид, (4/1 623, 0,2%) и тамсулозин (10/1 611, 0,6%).

В отделно 4-годишно проучване при 8 231 мъже на възраст от 50 до 75 години, с предшестваща негативна биопсия за карцином на простатата и изходни стойности на PSA между 2,5 ng/ml и 10,0 ng/ml при мъже на възраст от 50 до 60 години, или 3 ng/ml и 10,0 ng/ml при мъже на възраст над 60 години) (проучването REDUCE), честота на комбинирания термин сърдечна недостатъчност е по-висока при лица, приемащи дутастерид 0,5 mg веднъж дневно (30/4 105, 0,7%) в сравнение с лица, приемащи плацебо (16/4 126, 0,4%). Post-hoc (последващ) анализ на това проучване доказва по-висока честота на комбинирания термин сърдечна недостатъчност при лица приемащи дутастерид и алфа-блокер едновременно (12/1 152, 1,0%), в сравнение с лица, приемащи дутастерид, без алфа-блокер (18/2 953, 0,6%), плацебо и алфа-блокер (1/1 399, <0,1%) или плацебо, без алфа-блокер (15/2727, 0,6%) (вж. точка 4.4).

#### Карцином на простатата и високостепенни тумори

В едно 4-годишно сравнение на плацебо и Дутастерид при 8 231 мъже на възраст от 50 до 75 години с предшестваща негативна биопсия за карцином на простатата и изходни стойности PSA между 2,5 ng/mL и 10,0 ng/mL в случая с мъже на възраст от 50 до 60 години, или 3 ng/mL и 10,0 ng/mL в случая на мъже по-възрастни от 60 години (проучването REDUCE) са с налични данни от тънкоиглена биопсия на простатата (предимно биопсии по протокола на проучването) за анализ с цел определяне на Gleason резултатите. 11717 лица са диагностицирани с карцином на простатата в проучването. Мнозинството от установените язди



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 в групата с Дутастерид ( $n=29$ , 0,9%), в сравнение с плацебо групата ( $n=19$ , 0,6%) ( $p=0,15$ ). През години 1-2, броят на лицата с Gleason 8-10 карциноми е сходен при групата на Дутастерид ( $n=17$ , 0,5%) и плацебо групата ( $n=18$ , 0,5%). През години 3-4, повече Gleason 8-10 карциноми 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 след повече от 4 години при мъжете с риск от карцином на простатата. Процентът на лица, диагностицирани с Gleason 8-10 карциноми се запазва през периодите от време в проучването (Години 1-2 и Години 3-4) в групата на Дутастерид (0,5% от всеки времеви период), докато при плацебо групата, процентът на лица, диагностицирани с Gleason 8-10 карциноми е по-нисък през Години 3-4, отколкото през Години 1-2 (съответно <0,1% в сравнение с 0,5%) (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 карцином на простатата се основават на биопсии извън протокола (при наличие на клинични данни за биопсия) честотите на случаите на Gleason 8-10 карцином 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 перорално приложение на единична доза дутастерид 0,5 mg, времето за достигане на максимални серумни концентрации на дутастерид 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 е свързан във висока степен с плазмените протеини (>99,5%). След прием на дневната доза, серумните концентрации на дутастерид достигат 65% от равновесната концентрация при стабилно след един месец и приблизително 90% след 3 месеца.

Равновесни серумни концентрации (Css) 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 екстензивно *in vivo*. *In vitro* дутастерид се метаболизира от цитохром P450 3A4 и 3A5 до триmonoхидроксилирани метаболити и един дихидроксилиран метаболит.

След перорален прием на дутастерид в доза 0,5 mg/дневно до достигането на равновесна концентрация, от 1,0% до 15,4% (средно 5,4%) от приетата доза се ескретира във фецеса като непроменен дутастерид. Останалата част се ескретира във фецеса под формата на 4 основни метаболита, представляващи 39%, 21%, 7% и 7% свързани с лекарството вещества, и 6 второстепенни метаболита (по-малко от 5% всеки). Само следи от непроменен дутастерид (по-малко от 0,1% от дозата) са установени в човешката урина.



Елиминирането на дутастерид е дозозависимо и процесът изглежда се описва с два паралелни пътя на елиминиране - единият насищаем в клинично релевантни концентрации, а другият - ненасищаем.

При ниски serumни 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 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, пътят на по-бавно линейно елиминиране доминира, а периодът на полуживот е приблизително 3-5 седмици.

#### *Пациенти в напреднала възраст*

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

#### *Бъбречно уреждане*

Ефектът на бъбречното уреждане върху фармакокинетиката на дутастерид не е проучен. Все пак, в човешката урина се установяват по-малко от 0,1% от равновесните концентрации на доза от 0,5 mg дутастерид, така че не се очаква клинично значимо повишение на плазмените концентрации на дутастерид при пациенти с бъбречно уреждане (вж. точка 4.2).

#### *Чернодробно уреждане*

Ефектът на чернодробното уреждане върху фармакокинетиката на дутастерид не е проучен (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 на дутастерид да бъде удължено (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 фертибитета (причинени от фармакологичния ефект на дутастерид). Клиничната релевантност на тези находки не е известна.

Както и при други инхибитори на 5-алфа редуктазата, при прилагане на дутастерид по време на гестационния период, е наблюдавано феминизиране на мъжки фетуси при плъхове и зайци. Дутастерид се установява в кръвта на женски плъхове след чифтосване с мъжки плъхове, третирани с дутастерид. Когато дутастерид е приложен на примати по време на гестацията, не е наблюдавана феминизация на мъжки фетуси при кръвна експозиция, достатъчно надвишаваща тази, която би настъпила чрез човешка сперма. Малко вероятно е мъжки фетус да бъде засегнат негативно след предаване на дутастерид чрез спермата.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

*Съдържание на капсулата:*

Бутилхидрокситолуол (E321)

Глицерол монокаприлкапрат (тип I)

*Обвивка на капсулата:*

Желатин

Глицерол

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

*Други съставки:*

Триглицериди, средни вериги

Лецитин (може да съдържа соево масло) (E322)

Вода, пречистена

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява при температура над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се защити от овлажняване.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бели матови PVC/PE/PCTFE/алуминиеви блистери, съдържащи 10, 30, 40, 50, 60, 80, 90, 100 и 120 капсули.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Дутастерид се резорбира през кожата и затова трябва да се избягва контакт с повредени капсули. Ако се осъществи контакт с повредени капсули, зоната на контакт трябва незабавно да се измие със сапун и вода (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**

G. L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Австрия



**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

08/2016

