

80
12.12.030

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. **Търговско име на лекарствения продукт**
AVODART

2. **Количествен и качествен състав**

Всяка капсула Avodart съдържа 0,5 mg dutasteride.

За помощните вещества виж 6.1.

3. **Лекарствена форма**

Меки капсули.

Меки желатинови капсули с продълговата форма, матови, жълти на цвят, с червен надпис "GX CE2" от едната страна.

4. **Клинични данни**

4.1. **Показания**

Лечение на умерено тежка до тежка симптоматика на доброкачествена простатна хиперплазия.

Намаляване на риска от остро задържане на урина и хирургическа намеса при пациенти с умерено тежка до тежка симптоматика на доброкачествена простатна хиперплазия.

За информация относно ефектите от лечението и проучената популация в условията на клинични изпитвания виж 5.1. Фармакодинамични свойства - Клинични изпитвания.

4.2. **Дозировка и начин на приложение**

Възрастни (вкл. пациенти в напреднала възраст)

Препоръчаната дозировка на Avodart е една капсула (0,5 mg) перорално веднъж дневно. Капсулите трябва да се поглъщат цели и може да се приемат както с храна, така и на гладно. Въпреки че е възможно да се наблюдава подобрене още в ранен стадий, може да изминат до 6 месеца, преди да се постигне повлияване от лечението. При пациентите в напреднала възраст не е необходимо коригиране на дозировката.

Пациенти с бъбречно увреждане

Влиянието на увредената бъбречна функция върху фармакокинетиката на dutasteride не е проучено. Не се очаква необходимост от коригиране на дозировката при пациенти с бъбречно увреждане (виж 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Влиянието на увредената чернодробна функция върху фармакокинетиката на dutasteride не е проучено. Dutasteride трябва да се прилага внимателно при пациенти с леко до умерено тежко нарушение на чернодробната функция (виж 4.4 и 5.2). При пациенти с тежко чернодробно увреждане употребата на dutasteride е противопоказана (виж 4.3).

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложена към разрешение за употреба № 4-8674/08.03.04г.	
650/10.02.07	<i>Amelof</i>



4.3. Противопоказания

Avodart е противопоказан при жени, деца и подрастващи (виж 4.6).

Avodart е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към dutasteride, други инхибитори на 5-алфа редуказата или някое от помощните вещества на продукта.

Avodart е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

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

Dutasteride се резорбира през кожата и поради това жените, децата и подрастващите трябва да избягват контакт с повредени капсули (виж 4.6). При контакт с повредени капсули контактната област трябва да се измие незабавно със сапун и вода.

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

Серумната концентрация на простатно-специфичния антиген (PSA) е важен компонент при установяването на карцином на простатата. Серумни концентрации на PSA по-високи от 4 ng/ml (Hybritech) изискват по-нататъшна оценка и обсъждане извършването на биопсия на простатата. Лекарите трябва да имат предвид, че изходни нива на PSA по-ниски от 4 ng/ml при пациенти, приемащи Avodart, не изключват диагноза карцином на простатата. При пациенти с доброкачествена простатна хиперплазия шестмесечно приложение на Avodart води до понижение на серумните нива на PSA с приблизително 50 % дори при наличие на карцином на простатата. Въпреки възможните индивидуални вариации намалението на PSA с приблизително 50 % е предсказуемо, тъй като е било наблюдавано в целия диапазон на изходни стойности на PSA (от 1,5 до 10 ng/ml). Поради това при интерпретирането на изолирана стойност на PSA при мъж, лекуван с Avodart в продължение на 6 или повече месеца, стойностите на PSA трябва да се удвоят за сравнение с нормалните стойности на нелекувани лица. Този коректив запазва чувствителността и специфичността на анализа на PSA и съхранява способността му да установява карцином на простатата. Всяко стабилно повишение на нивата на PSA по време на лечението с Avodart трябва внимателно да се оценява, като се разглежда и възможността за лош отговор към лечението с Avodart.

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

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

За информация относно понижението на нивата на серумния PSA по време на лечение с dutasteride и насоки за установяване на карцином на простатата виж 4.4.

Влияние на други лекарства върху фармакокинетиката на dutasteride

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



Dutasteride се елиминира предимно по метаболитен път. Проучвания *in vitro* показват, че този метаболизъм се катализира от CYP3A4 и CYP3A5. Не са провеждани проучвания за взаимодействия с мощни инхибитори на CYP3A4. В популационно фармакокинетично проучване концентрациите на серумния dutasteride са били средно 1,6 до 1,8 пъти по-високи при малък брой пациенти при едновременно приложение съответно на verapamil или diltiazem (умерени инхибитори на CYP3A4 и инхибитори на Р-гликопротеин) в сравнение с останалите пациенти.

Продължителното комбиниране на dutasteride с лекарства, които са мощни инхибитори на ензима CYP3A4 (като перорални форми на ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol, ketokonazol) може да повиши серумните концентрации на dutasteride. По-нататъшно инхибиране на 5-алфа редуказата при увеличена експозиция на dutasteride не е вероятно. Ако обаче се установят нежелани реакции, може да се обсъди намаление на честотата на приема на dutasteride. Трябва да се отбележи, че в случай на ензимно инхибиране продължителното време на полувелиминиране може да се увеличи още и достигането на нова равновесна (steady state) концентрация да отнеме повече от 6 месеца при комбинирано лечение.

Приложението на 12 g cholestiramine един час преди прием на единична доза от 5 mg dutasteride не се отразява на фармакокинетиката на dutasteride.

Влияние на dutasteride върху фармакокинетиката на други лекарства:

Dutasteride не повлиява фармакокинетиката на warfarin или digoxin. Това показва, че dutasteride не инхибира/индуцира CYP2C9 или транспортния Р-гликопротеин. *In vitro* проучвания за взаимодействия показват, че dutasteride не инхибира ензимите CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4.

В малко изпитване (N=24) с продължителност 2 седмици при здрави мъже не са наблюдавани фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия между dutasteride и tamsulosin или terazosin.

В клинично изпитване с 327 пациента с продължителност до 9 месеца, при което dutasteride е прилаган успоредно с tamsulosin, не са установени обективни данни за взаимодействие.

4.6. Бременност и кърмене

Avodart е противопоказан за приложение при жени.

Бременност

Както и останалите инхибитори на 5-алфа редуказата, dutasteride инхибира превръщането на тестостерон в дихидротестостерон и ако е приложен на жена, бременна с мъжки фетус, dutasteride може да инхибира развитието на външните полови органи на фетуса (виж 4.4). Малки количества dutasteride се установяват в спермата на лица, приемащи 0,5 mg Avodart дневно. Въз основа на проучвания при животни не е вероятно мъжки фетус да бъде повлиян негативно, ако майката има контакт със сперма на пациент, лекуван с Avodart (рискът за плода е най-голям през първите 16 седмици на бременността). Както при всички останали инхибитори на 5-алфа редуказата, когато партньорката на пациента е бременна или е възможно да забременее се препоръчва по време на полов акт да се използва презерватив с цел да се избегне контакт на бременната жена със спермата на пациента.



Кърмене

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

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичните свойства на продукта не се очаква лечението с dutasteride да повлияе способността за шофиране или работата с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Приблизително 19 % от 2167 пациента, приемали dutasteride в контролирани с плацебо клинични изпитвания фаза III са развили нежелани лекарствени реакции. Повечето реакции са били леки до умерено тежки и са били от страна на репродуктивната система.

В контролирани клинични изпитвания през първата година лечение с по-висока честота в сравнение с групата на плацебо са докладвани следните нежелани реакции:

Орган/система	Нежелана реакция	Честота
Репродуктивна система и млечни жлези	Импотентност	6,0 %
	Променено (потиснато) либидо	3,7 %
	Смущения в еякулацията	1,8 %
	Гинекомастия*	1,3 %

* Включва уголемяване и/или чувствителност на млечните жлези.

Честотата на нежеланите реакции намалява във времето.

Честотата на по-редките нежелани реакции или нежеланите реакции, които може да настъпят след продължително лечение, понастоящем не е известна.

4.9. Предозиране

В изпитвания с Avodart при доброволци са прилагани единични дневни дози dutasteride до 40 mg дневно (80 пъти терапевтичната доза) в продължение на 7 дни без значимо отражение върху безопасността. В клинични изпитвания 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 за Avodart, поради това при подозрение за предозиране трябва да се назначи подходящо симптоматично и поддържащо лечение.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

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

Dutasteride понижава нивата на циркулиращия дихидротестостерон (DHT) чрез инхибиране на изоензимите 5 α -редуктаза 1 и 2, които отговарят за превръщането на тестостерон в 5 α -DHT.

Ефекти на DHT/тестостерон:

Ефектът на дневни дози Avodart върху понижението на DHT е дозозависим.



седмици се наблюдава понижение (съответно 85 % и 90 %).

При пациенти с доброкачествена простатна хиперплазия, лекувани с dutasteride в доза от 0,5 mg дневно, е установено средно намаление на серумния ДНТ с 94 % на първата година и 93 % на втората година, и средно увеличение на серумния тестостерон с 19 % на първата и втората година.

Ефект върху размера на простатата:

Значимо намаление на размера на простатата е установено още на първия месец след началото на лечението, като намалението е продължило до 24-ия месец ($p < 0,001$). Avodart води до средно намаление на общия размер на простатата с 23,6 % (от изходен размер 54,9 cm^3 до 42,1 cm^3) на 12-ия месец в сравнение със средно намаление с 0,5 % (от 54,0 cm^3 на 53,7 cm^3) в групата на плацебо. Значимо ($p < 0,001$) 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 Avodart със 17,8 % (от изходен размер 26,8 cm^3 на 21,4 cm^3) в сравнение със средно увеличение от 7,9 % (от 26,8 cm^3 на 27,5 cm^3) в групата на плацебо. Намалението на размера на простатата води до подобрене на симптоматиката и намаляване на риска от остро задържане на урина и хирургическа намеса, свързана с доброкачествената простатна хиперплазия.

КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ:

В три двугодишни многоцентрови, многонационални, контролирани с плацебо двойно-слепи клинични изпитвания за първична ефикасност са сравнявани Avodart 0,5 mg дневно или плацебо при 4325 мъже с умерено тежка до тежка симптоматика на доброкачествена простатна хиперплазия, с размер на простатата $\geq 30 \text{ cm}^3$ и стойност на PSA в диапазона 1,5 - 10 ng/ml. Докладвани са резултатите от обобщаващи анализи.

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 (Q_{max}) и честотата на остро задържане на урина и хирургическа намеса, свързана с доброкачествената простатна хиперплазия.

AUA-SI представлява 7-точков въпросник за свързаната с доброкачествената простатна хиперплазия симптоматика. Максималният сбор е 35. Средният изходен сбор е бил приблизително 17. След 6 месеца, една и две години лечение пациентите в групата на плацебо са имали средно подобрене със съответно 2,5; 2,5 и 2,3 точки, докато в групата на Avodart подобренето е било съответно с 3,2; 3,8 и 4,5 точки. Разликите между групите са били статистически значими.

Q_{max} (максимална скорост на уринния ток)

Средният изходен Q_{max} за изпитванията е бил приблизително 10 ml/sec (нормален $Q_{\text{max}} \geq 5 \text{ ml/sec}$). След една и две години лечение максималната скорост на уринния ток в групата на плацебо е била подобрена съответно с 0,8 и 0,9 ml/sec, а в групата на Avodart - съответно с 1,7 и 2,0 ml/sec. Разликата между групите е била статистически значима за месеците от 1 до 24.

Остро задържане на урина и хирургическа намеса

След двугодишно лечение честотата на случаите с остро задържане на урина в групата на плацебо спрямо 1,8 % в групата на Avodart (57 % намаление на риска).



разлика е статистически значима и означава, че за да се избегне един случай на остро задържане на урина трябва да се лекуват 42 пациента (95 % доверителен интервал: 30 - 73) в продължение на две години.

Честотата на свързаната с доброкачествена простатна хиперплазия хирургична намеса след двугодишно лечение е 4,1 % в групата на плацебо спрямо 2,2 % в групата на Avodart (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 пациента (95 % доверителен интервал: 33 - 109) в продължение на две години.

Разпределение на окосмяването

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

Тиреоидна функция:

Тиреоидната функция е оценявана в едногодишно изпитване при здрави мъже. При лечение с dutasteride 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. Тъй като нивата на TSH варират, 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 dutasteride, промените в TSH не са счетени за клинично значими. Във всички клинични изпитвания не са установени обективни данни, че dutasteride повлиява неблагоприятно тиреоидната функция.

Новообразувания на млечната жлеза

В двугодишни клинични изпитвания, осигуряващи 3374 пациент-години експозиция към dutasteride, и по време на регистрацията в двугодишното открито продължение, бяха докладвани 2 случая на карцином на гърдата при пациентите, лекувани с dutasteride, и 1 случай при пациент на плацебо.

Връзката между карцинома на гърдата и dutasteride не е ясна.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция

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

Разпределение

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

Равновесни (steady state) серумни концентрации (C_{ss}) от приблизително 400 ng/ml се достигат след 6-месечен прием на 0,5 mg веднъж дневно. Преминаването на dutasteride от



серума в семенната течност е средно 11,5 %.

Елиминиране

Dutasteride се метаболизира продължително *in vivo*. *In vitro* dutasteride се метаболизира от cytochrome P450 3A4 и 3A5 до три монохидроксилирани метаболити и един дихидроксилиран метаболит.

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

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

При ниски серумни концентрации (по-малко от 3 ng/ml) dutasteride се елиминира бързо както по зависим от концентрацията път на елиминиране, така и по независим от концентрацията път на елиминиране. Единичните дози от 5 mg или по-малки показват обективни данни за бърз клирънс и кратък период на полуелиминиране от 3 до 9 дни.

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

Пациенти в напреднала възраст

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

Пациенти с бъбречно увреждане

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

Пациенти с чернодробно увреждане

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



5.3. Предклинични данни за безопасност

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

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

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

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Състав на капсулата:

Mono- and Diglycerides of caprylic/capric acid - 349,5 mg/capsule
Butylated Hydroxytoluene (E 321) - 0,035 mg/capsule

Състав на обвивката:

Gelatin - 157,4 mg/capsule
Glycerol - 89,9 mg/capsule
Titanium dioxide (E 171) - 1,7 mg/capsule
Iron oxide yellow (E 172) - 0,2 mg/capsule
Triglycerides, medium chain - q.s.
Lecithin - q.s.
Red printing ink containing iron oxide red (E172) as the colourant, polyvinyl acetate phthalate, propylene glycol, polyethylene glycol.

6.2. Физикохимични несъвместимости

Не са установени.

6.3. Срок на годност

4 години.

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 30 °С.



6.5. Данни за опаковката

Блистери от матов PVC/PVDC филм, съдържащи по 10 меки желатинови капсули, в опаковка от 30 капсули.

6.6. Препоръки при употреба

Dutasteride се резорбира през кожата, поради това трябва да се избягва контакт с повредени капсули. При контакт с повредени капсули засегнатата област трябва да се измие незабавно със сапун и вода (виж 4.4).

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Glaxo Group Ltd
Greenford, Middlesex UB6 0NN
United Kingdom

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

10. Дата на (частична) актуализация на текста

