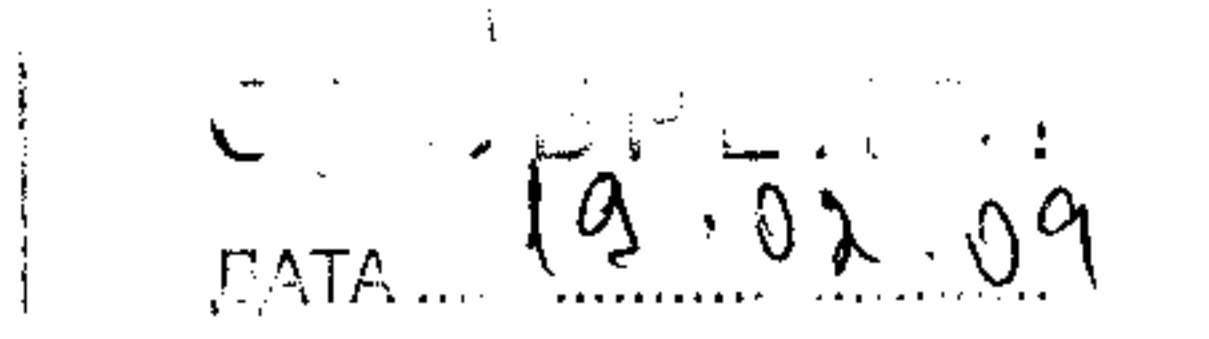


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 0,5 mg дутастерид (*dutasteride*).
За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, мека.

Капсулите са непрозрачни, продълговати, жълти на цвят меки желатинови капсули с надпис GX CE2 с червено мастило от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Възрастни (включително пациенти в напреднала възраст):

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

Бъбречно увреждане

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



Чернодробно увреждане

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

4.3 Противопоказания

Avodart е противопоказан при:

- жени, деца и подрастващи (вж. точка 4.6).
- пациенти със свръхчувствителност към дутастерид, към други инхибитори на 5-алфа редуказата или към някое от помощните вещества.
- пациенти с тежко чернодробно увреждане.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

При пациентите с ДПХ 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.

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

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).

Серумната концентрация на простатно-специфичния антиген (PSA) е важен компонент за откриването на карцином на простатата. Като цяло серумна концентрация на PSA по-висока от 4 ng/mL (Hybritech) изисква по-насочени изследвания и евентуално извършване на биопсия на простатата. Лекарите трябва да имат предвид, че изходни нива на PSA под 4 ng/mL при пациенти, приемащи Avodart, не изключват диагнозата карцином на простатата. При пациенти с ДПХ, след 6-месечен прием Avodart води до намаляване на серумните нива на PSA с приблизително 50%, дори при наличие на карцином на простатата. Въпреки възможните индивидуални вариации, понижаването на PSA с приблизително 50% е предвидимо, тъй като е 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 да могат да се сравнят с нормалните стойности при нелекувани мъже. Тази корекция запазва чувствителността и специфичността на PSA-изследването и запазва способността му да установява карцином на простатата. Всяко стабилно повишаване на нивата на PSA по време на лечението с Avodart трябва да се оценява внимателно, като се разглежда и възможността за лош отговор към лечението с Avodart.

Общите серумни нива на PSA се връщат към изходните стойности до 6 месеца след преустановяване на лечението. Съотношението между свободния и общия PSA остава постоянно дори под влияние на 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 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

За информация относно понижаването на стойностите на серумния PSA по време на лечение с дутастерид и насоки за откриване на карцином на простатата, моля вижте точка 4.4.

Ефекти на други лекарства върху фармакокинетиката на дутастерид

Едновременна употреба с инхибитори на CYP3A4 и/или на 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 за взаимодействия с мощни инхибитори на CYP3A4. Въпреки това, при популационно фармакокинетично проучване концентрациите на серумния дутастерид са били съответно средно 1,6 до 1,8 пъти по-високи при малък брой пациенти, при които едновременно с дутастерид са прилагани верапамил или дилтиазем (умерени инхибитори на CYP3A4 и инхибитори на 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 повишена експозиция на дутастерид е малка. Ако обаче се установят нежелани лекарствени реакции, може да се обсъди намаляване на честотата на приема на дутастерид. Трябва да се отбележи, че в случай на ензимно инхибиране, дълготното време на полуживот може да се удължи допълнително и достигането на ново стабилно състояние може да се постигне след повече от 6 месеца едновременно лечение.

Приложението на 12 g холестирамин един час преди прием на единична доза от 5 mg дутастерид не е повлияло фармакокинетиката на дутастерид.

Ефекти на дутастерид върху фармакокинетиката на други лекарства

Дутастерид не повлиява фармакокинетиката на варфарин или дигоксин. Това показва, че дутастерид не инхибира/индуцира CYP2C9 или транспортната молекула P-гликопротеин. *In vitro* проучванията за взаимодействия показват, че дутастерид не инхибира ензимите CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4.

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

4.6 Бременност и кърмене

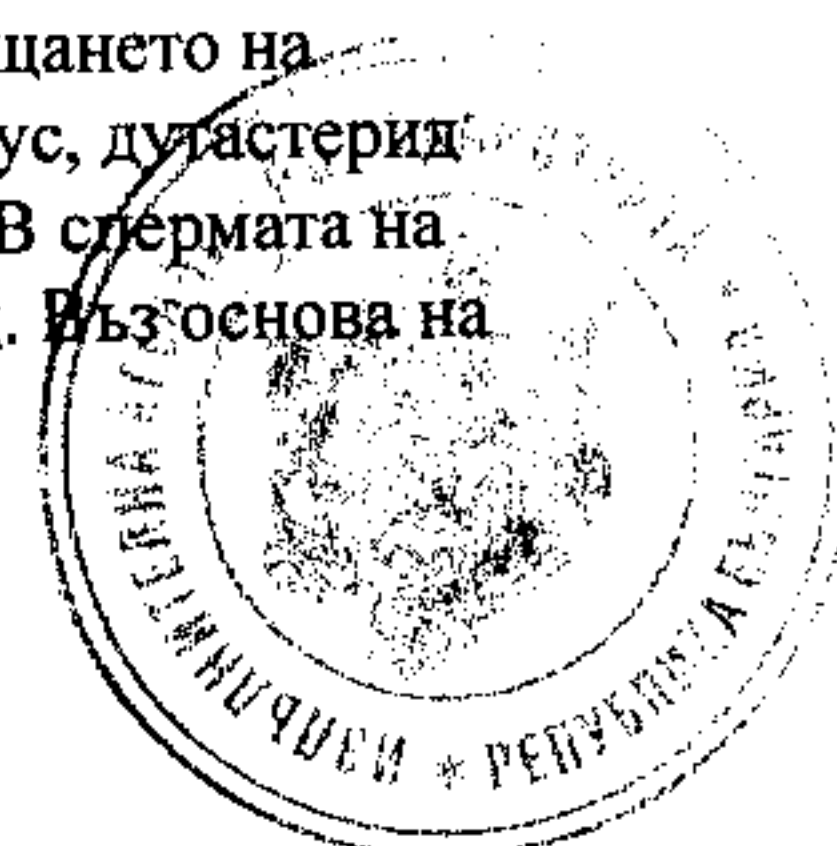
Avodart е противопоказан за приложение при жени.

Фертилитет

Има съобщения, че дутастерид повлиява характеристиките на спермата (намаляване на броя на сперматоозидите, 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 превръщането на тестостерон в дихидротестостерон и ако е приложен на жена, бременна с мъжки фетус, дутастерид може да подтисне развитието на външните полови органи на фетуса (вж. точка 4.4). В спермата на лица, приемащи 0,5 mg Avodart дневно, се установяват малки количества дутастерид. Въз основа на



проучвания при животни е малко 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 да се използва презерватив по време на полов акт с цел да се избегне контакт на партньорката със спермата на пациента.

Кърмене

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

AVODART, ПРИЛОЖЕН КАТО МОНОТЕРАПИЯ

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

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

Орган, система	Нежелана лекарствена реакция	Честота според данните от клиничните изпитвания	
		Честота през първата година от лечението (n=2 167)	Честота през втората година от лечението (n=1 744)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Импотентност	6,0%	1,7%
	Променено (потиснато) либидо	3,7%	0,6%
	Нарушения на еякулацията	1,8%	0,5%
	Нарушения на гърдите (включително уголемяване и/или напрежение в млечните жлези)	1,3%	1,3%
Нарушения на имунната система	Алергични реакции, включително обрив, сърбеж, уртикария, локализиран оток и ангиоедем	Честота, изчислена от постмаркетингови данни	
		Неизвестна	



AVODART В КОМБИНАЦИЯ С АЛФА-БЛОКЕРА ТАМСУЛОЗИН

Данните от година 2 на изпитването CombAT, сравняващо дутастерид 0,5 mg (n=1 623) и тамсулозин 0,4 mg (n=1 611), приложени веднъж дневно самостоятелно и в комбинация (n=1 610) показват, че честотата на всичките, оценени от изследователя лекарствено-свързани нежелани реакции по време на първата и втората година от лечението, са били съответно 22% и 5% за комбинираната терапия дутастерид/тамсулозин, 14% и 5% за монотерапията с дутастерид, и 13% и 4% за монотерапията с тамсулозин. По-високата честота на нежелани лекарствени реакции в групата на комбинираната терапия през първата година от лечението е свързана с по-висока честота на нарушения на възпроизводителната система, по специално на нарушения на еякулацията, наблюдавани при тази група.

Следните оценени от изследователя лекарствено-свързани нежелани реакции са съобщавани с честота от 1% или повече по време на първата година от лечението при анализа, направен през Година 2 на изпитването CombAT; честотата на тези нежелани реакции през първата и втората година на лечението е показана в таблицата по-долу:

Системо-органични класове	Нежелана лекарствена реакция	Честота през първата година от лечението			Честота през втората година от лечението		
		Дутастерид + Тамсулозин (n=1 610)	Дутастерид (n=1 623)	Тамсулозин (n=1 611)	Дутастерид + Тамсулозин (n=1 424)	Дутастерид (n=1 457)	Тамсулозин (n=1 468)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата, Психични нарушения и изследвания	Импотентност	6,5%	4,9%	3,3%	1,1%	1,3%	0,7%
	Променено (потиснато) либидо	5,2%	3,8%	2,5%	0,4%	0,9%	0,6%
	Нарушения на еякулацията	8,9%	1,6%	2,7%	0,5%	0,3%	0,5%
	Нарушения на гърдите (включително уголемяване и/или напрежение в млечните жлези)	2,0%	1,8%	0,8%	0,9%	1,2%	0,3%
Нарушения на нервната система	Замайване	1,4%	0,6%	1,3%	0,2%	0,1%	0,4%

4.9 Предозиране

При изпитвания с Avodart при доброволци са прилагани единични дневни дози дутастерид до 40 mg дневно (80 пъти терапевтичната доза) в продължение на 7 дни без значителни проблеми с безопасността. При клиничните изпитвания на лицата са прилагани дози от 5 mg дневно за 6 месеца без допълнителни нежелани реакции спрямо наблюдаваните при терапевтични дози от 0,5 mg. Няма специфичен антидот за 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 редуктазата.
АТС код: G04C B02

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

AVODART ПРИЛОЖЕН КАТО МОНОТЕРАПИЯ

Ефекти върху ДХТ/тестостерон:

Ефектът на ежедневни дози Avodart върху намаляването на ДХТ е дозозависим и се наблюдава след 1-2 седмици (съответно 85% и 90% понижаване).
При пациенти с ДПХ, лекувани с дутастерид 0,5 mg/дневно, е установено средно намаление на серумния ДХТ с 94 % на първата година и 93 % на втората година, и средно увеличение на серумния тестостерон с 19 % както след първата, така и след втората година.

Ефект върху обема на простатата:

Значително намаляване на обема на простатата е установено още на първия месец след началото на лечението, като намалението е продължило до 24-ия месец ($p < 0,001$). Avodart води до средно намаление на общия обем на простатата с 23,6 % (от изходен размер 54,9 ml до 42,1 ml) на 12-ия месец в сравнение със средно намаление с 0,5 % (от 54,0 ml на 53,7 ml) в групата на плацебо. Значително ($p < 0,001$) намаление в обема на транзиторната зона на простатата настъпва още на първия месец и продължава до 24-ия месец, като на 12-ия месец е установено средно намаление на обема на транзиторната зона на простатата в групата на Avodart със 17,8 % (от изходен размер 26,8 ml на 21,4 ml) в сравнение със средно увеличение от 7,9 % (от 26,8 ml на 27,5 ml) в групата на плацебо. Намалението на обема на простатата, наблюдавано по време на първите две години от двойно-сляпото лечение, е задържано и по време на допълнителните 2 години на изпитванията при отвореното проследяване. Намалението на обема на простатата води до подобрене на симптоматиката и намаляване на риска от ОЗУ и хирургическа намеса, свързана с ДПХ.

КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ

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

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

AUA-SI представлява 7-точков въпросник за ДПХ-свързаната симптоматика. Максималният скоростен поток е 35. Средният изходен скоростен поток 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. Подобренето по AUA-SI, наблюдавано през първите две



години от двойно-сляпо лечение, е продължило и по време на двете допълнителни години на отвореното удължаване на проучванията.

Q_{max} (максимална скорост на уринния ток)

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

Остро задържане на урина и хирургическа намеса

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

Честотата на свързаната с ДПХ хирургична намеса след две години е била 4,1% в групата на плацебо и 2,2% в групата на 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 пациенти (95% CI 33 - 109) в продължение на две години.

Разпределение на окосмяването

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

Тиреоидна функция

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

Новообразувания на млечната жлеза

В двугодишни клинични изпитвания, осигуряващи 3 374 пациент-години експозиция към дутастерид, и по време на регистрацията в двугодишното открито продължение, са докладвани 2 случая на карцином на гърдата при пациентите, лекувани с дутастерид, и 1 случай при пациент на плацебо. Връзката между карцинома на гърдата и дутастерид не е ясна.

Повлияване на мъжкия фертилитет

Ефектите на дутастерид, прилаган в доза 0,5 mg/дневно, върху характеристиките на спермата са оценявани при здрави доброволци на възраст между 18 и 52 години (27, приемащи дутастерид и 23 плацебо), в продължение на 52 седмици прием и 24 седмици допълнително след прекратяване приема на дутастерид. На 52-та седмица е наблюдавано средно процентно намаляване спрямо изходните на общия брой сперматозоиди, обема на спермата и на подвижността на сперматозоидите – съответно 23%, 26% и 18% в групата, приемаща дутастерид, след коригиране спрямо отклоненията



изходните стойности при групата, приемаща плацебо. Концентрацията и морфологията на спермата не се повлияват. След 24-те седмици на проследяването, средната процентната промяна в общия брой на сперматозоидите при групата, приемала дугастерид, остава с 23% по-ниска от изходната. Докато средните стойности на всички параметри през цялото време остават в нормални граници и не достигат предварително определените критерии за клинично значима промяна (30%), при двама от мъжете, приемали дугастерид, 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.

AVODART В КОМБИНАЦИЯ С АЛФА БЛОКЕРА ТАМСУЛОЗИН

Avodart 0,5 mg/дневно (n = 1 623), тамсулозин 0,4 mg/дневно (n = 1 611) или комбинация от Avodart 0,5 mg плюс тамсулозин 0,4 mg (n = 1 610) са оценени при мъже с умерено тежка до тежка симптоматика на ДПХ с обем на простатата ≥ 30 ml и стойности на PSA в границите от 1,5 - 10 ng/mL в мултицентрово, мултинационално, рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно-групово изпитване. Приблизително 52% от участниците са били лекувани в миналото с 5-алфа редуктазен инхибитор или алфа блокер. Критериите за оценка на ефикасността през първите две години са били промяна в International Prostate Symptom Score (IPSS), максимална скорост на уринния ток (Qmax) и обема на простатата. IPSS се състои от 8 точки и се основава на AUA-SI с допълнителен въпрос за качеството на живот.

Резултатите след 2 години лечение са представени по-долу:

Параметър	Момент във времето	Комбинация	Avodart	Тамсулозин
IPSS (единици)	[изходна стойност]	[16,6]	[16,4]	[16,4]
	Месец 24 (промяна от изходната стойност)	-6,2	-4,9 ^а	-4,3 ^б
Qmax (ml/sec)	[изходна стойност]	[10,9]	[10,6]	[10,7]
	Месец 24 (промяна от изходната стойност)	2,4	1,9 ^{в*}	0,9 ^{г*}
Обем на простатата	[изходна стойност] (ml)	[54,7]	[54,6]	[55,8]
	Месец 24 (% промяна от изходната стойност)	-26,9	-28,0	0,0*
Обем на преходната зона на простатата	[изходна стойност] (ml)	[27,7]	[30,3]	[30,5]
	Месец 24 (% промяна от изходната стойност)	-23,4	-22,8	8,8*
Индекс на влияние на ДПХ (ВІІ) (единици)	[изходна стойност]	[5,3]	[5,3]	[5,3]
	Месец 24 (промяна от изходната стойност)	-2,1	-1,7*	-1,5*
IPSS Въпрос 8 (Здравен статус, свързан с ДПХ)	[изходна стойност]	[3,6]	[3,6]	[3,6]
	Месец 24 (промяна от изходната стойност)	-1,4	-1,1*	-1,1*

- а. Комбинацията е постигнала значимост ($p < 0,001$) спрямо Avodart от месец 3
 б. Комбинацията е постигнала значимост ($p < 0,001$) спрямо тамсулозин от месец 9
 в. Комбинацията е постигнала значимост ($p = 0,006$) спрямо Avodart от месец 6
 г. Комбинацията е постигнала значимост ($p < 0,001$) спрямо тамсулозин от месец 6
 * $p < 0,01$



5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

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

Разпределение

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

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

Елиминиране

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

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

Елиминирането на дутастерид е дозозависимо и процесът изглежда се описва с два успоредни пътя на елиминиране - единият насищаем в клинично релевантни концентрации, а другият - ненасищаем. При ниски серумни концентрации (по-малко от 3 ng/ml) дутастерид се елиминира бързо, както по зависим от концентрацията път на елиминиране, така и по независим от концентрацията път на елиминиране. Единичните дози от 5 mg или по-малки показват обективни данни за бърз клирънс и кратък период на полуживот от 3 до 9 дни.

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

Пациенти в напреднала възраст

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

Бъбречно увреждане

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



Чернодробно увреждане

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата:

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

Обвивка на капсулата:

Желатин
Глицерол
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)
Триглицериди, средни вериги
Лецитин.

Червено печатно мастило, съдържащо червен железен оксид (E172) като оцветител, поливинил ацетат фталат, пропилен гликол и макрогол 400.

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

4 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.



6.5 Данни за опаковката

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

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Дутастерид се резорбира през кожата и поради тази причина трябва да се избягва контакт с повредени капсули. При контакт с повредени капсули, областта на контакт трябва да се измие незабавно с вода и сапун (вж. точка 4.4).

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
ул. Димитър Манов бл.10
София 1408, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

