

## Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

### ПРОСТІД капсули м'які (дутастерид)

#### VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

*Лікування симптомів середнього та тяжкого ступеня доброякісної гіперплазії (розростання тканин) передміхурової залози;*

Доброякісне розростання тканин передміхурової залози (гіперплазія) є одним з найбільш поширених захворювань чоловіків похилого віку і діагностується більш ніж у 40% чоловіків у віці 50 років. Надалі частота її прогресує з віком, досягаючи 90% і більше у чоловіків старше 80 років. Поширеність захворювання в Україні у 2013 р. становила 1132,9 на 100 тис. дорослого чоловічого населення. Серед чоловіків віком 50–60 років захворювання виявляють у близько 20%, 60–70 років — 75%, 90 років — 88% випадків. У осіб пенсійного віку цей показник становить 4434,5 на 100 тис. відповідного населення. Чим старше чоловік, тим вище ризик розвитку недуги. Малорухливий спосіб життя також може сприяти виникненню застійних процесів в органах малого таза, що може спричинити виникнення доброякісної гіперплазії. Лікування пацієнтів з доброякісною гіперплазією передбачає призначення ряду лікарських засобів чи хірургічного лікування.

*Зменшення ризику виникнення гострої затримки сечі та у разі необхідності хірургічного втручання у хворих з симптомами середнього та тяжкого ступеня доброякісної гіперплазії передміхурової залози*

Гострою затримкою сечовипускання називають стан, що характеризується раптово виниклою нездатністю здійснити сечовипускання, яка в більшості випадків супроводжується болями. Недуга досить широко поширена. Так, у віковій групі від 60 до 70 років більш ніж у 10% чоловіків при спостереженні протягом 5 років розвивається цей стан, а якщо період спостереження становить 10 років, то ризик розвитку його зростає до 1 з 3-х. Найбільш важливою причиною розвитку захворювання у чоловіків є доброякісна гіперплазія(розростання) передміхурової залози, що має місце у 50-70% хворих. Для полегшення стану при гострій затримці сечі необхідне введення порожнистої трубки (катетера) в сечовий міхур. Подальше лікування залежить від причини стану. У чоловіків на доброякісну гіперплазію простати, лікарські препарати або хірургічне лікування можуть допомогти зменшити захворювання.

#### VI.2.2. Резюме результатів лікування

*Лікування симптомів середнього та тяжкого ступеня доброякісної гіперплазії (розростання тканин) передміхурової залози;*

Вичерпні дані з безпеки і переносимості дутастериду у хворих з доброякісною гіперплазією (розростанням тканини) передміхурової залози були отримані в ході трьох великих рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень (ARIA 3001, ARIA 3002 і ARIB 3003). У дослідженнях ARIA 3001, ARIA 3002 і ARIB 3003 взяли участь 4325 хворих (2167 - в групі дутастериду, 2158 - в групі плацебо), тривалість терапії склала 2 роки. У трьох основних дослідженнях дутастерид привів до статистично значимого скорочення загального обсягу простати в порівнянні з плацебо при самому ранньому вимірі після початку лікування (1, 3 або 6 місяців терапії). Значно більше зменшення спостерігалось до 24 місяця кожного дослідження. Дутастерид в середньому приводив до скорочення загального обсягу простати на 26% в порівнянні із середнім збільшенням на 1,4% в групі плацебо(речовина, яка не має лікувальних властивостей).

Джерело:

1. Debruyne F, Barkin J, van Erps P, et al. ARIA3001, ARIA3002, ARIB3001 study investigators. Efficacy and safety of along term treatment with the dual 5–(–reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. Eur Urol. 2004, 46:488–494.

*Зменшення ризику виникнення гострої затримки сечі та у разі необхідності хірургічного втручання у хворих з симптомами середнього та тяжкого ступеня доброякісної гіперплазії передміхурової залози*

Було проведено обстеження і лікування 80 пацієнтів з доброякісною гіперплазією передміхурової залози, що мали і не мали гостру затримку сечі(ГЗС). Пацієнти були розділені на дві однорідні групи по 40 чоловік: I - без ГЗС, II - з епізодом ГЗС. Вік пацієнтів варіював від 55 до 77 років, середній - 66 років. Період спостереження склав 3 роки. В якості основної терапії призначався дутастерид. В обох групах відбулося значиме поліпшення якості життя пацієнтів, зменшення симптомів нижніх сечових шляхів, покращилися параметри сечовипускання - пікова швидкість потоку сечі, знизився обсяг залишкової сечі. У групі II всіх пацієнтів вдалося позбавити від дренажу сечового міхура протягом 6 міс. При подальшому спостереженні протягом 1 року необхідності в оперативному лікуванні не виникло ні у одного пацієнта.

Джерело:

1. Альтернативный подход в терапии острой задержки мочи при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Н. И. Симченко, М. Б. Лемтюгов, О. О. Быкова, Гомельский государственный медицинский университет

### VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Заявник не володіє інформацією щодо ефективності та умов безпечності застосування препарату за наступних умов:

- застосування у чоловіків з печінковою недостатністю.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності застосування препарату за даних умов. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

### VI.2.4. Резюме проблем безпеки

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
1.сексуальні побічні явища зміненого (зниженого) лібідо(статевий потяг), імпотенції (статеве безсилля), розладу еякуляції(сім'явипорскування), які можуть зберігатися після відміни лікарського засобу	Побічні реакції, пов'язані з порушенням сексуальної функції такі як зниження сексуального потягу (лібідо), статевого безсилля, розладу сім'явипорскування(еякуляції) асоціюються з лікуванням дутастеридом.	Докладно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування ЛЗ.  Пацієнти, які в даний час приймають будь-які ліки повинні проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати ЛЗ.  Якщо пацієнт має симптоми порушення сексуальної функції такі як зниження сексуального потягу (лібідо), статевого безсилля, розладу сім'явипорскування(еякуляції) повинен негайно повідомити лікаря.  Лікар порадить пацієнтам припинити застосування засобів для лікування.

2.розлади грудної залози (болісність грудної залози та її збільшення об'єму і ваги молочної залози (гіпертрофія))	Побічні реакції такі як болісність грудної залози та її збільшення об'єму і ваги молочної залози (гіпертрофія) асоціюються з лікуванням дутастеридом.	Докладно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування ЛЗ.  Пацієнтів слід попередити, що у випадку болісності та збільшення об'єму грудної залози застосування ЛЗ слід припинити та негайно звернутися до лікаря.
реакції гіперчутливості (реакції підвищеної чутливості)	Повідомлялося про алергічні реакції, включаючи висипання, свербіж, кропив'янку, локалізований набряк та масивний набряк слизових оболонок, шкіри і підшкірної жирової клітковини (ангіоневротичний набряк).	Докладно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування ЛЗ.  Простід протипоказаний хворим з підвищеною чутливістю до дутастериду, сої, арахісу або інших компонентів препарату.  Лікарям слід порадити пацієнтам припинити застосування лікарського засобу та негайно звернутися за медичною допомогою.
серцева недостатність	Повідомлялося про підвищену частоту виникнення серцевої недостатності при застосуванні дутастериду.	Докладно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування ЛЗ.  Перш ніж приймати Простід необхідно повідомити лікаря про наявну серцеву недостатність.  Лікарям слід порадити пацієнтам припинити застосування лікарського засобу при наявності серцевої недостатності та негайно звернутися за медичною допомогою.
депресивний настрій	При застосуванні дутастериду повідомлялося про почуття пригніченості, втрати інтересу до занять, які раніше приносили задоволення, а також про неможливість робити повсякденні справи(депресивний настрій).	Докладно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування ЛЗ.  Лікарям слід порадити пацієнтам припинити застосування лікарського засобу при наявності депресивного настрою та негайно звернутися за медичною допомогою.

### ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі причини, чому вважається потенційним ризиком)
-------	---

<p>низькодиференційований рак простати</p>	<p>у 4-річному порівняльному дослідженні плацебо та дутастериду в групі дутастериду зареєстровано більш високу частоту низькодиференційованого раку простати в порівнянні з групою плацебо.</p>
<p>втручання у формування зовнішніх статевих органів у плода</p>	<p>за даними доклінічного вивчення було припущено, що пригнічення рівня циркулюючого дигідротестостерону може гальмувати розвиток зовнішніх статевих органів у плода чоловічої статі, який виношує жінка</p>
<p>серцево-судинні явища, крім серцевої недостатності</p>	<p>В 4-річному клінічному дослідженні застосування дутастериду в поєднанні з тамсулозином для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози у 4844 чоловіків (дослідження CombAT) частота виникнення серцевої недостатності (збірне поняття) в групі комбінованої терапії (14/1610, 0,9%) була вищою, ніж у будь-якій групі монотерапії дутастеридом (4/1623, 0,2%) або тамсулозином (10/1611, 0,6%).</p> <p>В окремому 4-річному клінічному порівняльному дослідженні плацебо з хіміопрофілактикою дутастеридом за участю 8231 чоловіка віком від 50 до 75 років з попередньо негативним результатом біопсії стосовно раку простати і вихідним рівнем PSA між 2,5 нг/мл і 10,0 нг/мл у чоловіків від 50 до 60 років або 3 нг/мл і 10,0 нг/мл у чоловіків віком від 60 років (дослідження REDUCE) було встановлено, що частота виникнення серцевої недостатності у пацієнтів, які приймали дутастерид 0,5 мг один раз на день (30/4105, 0,7%), вища порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо (16/4126, 0,4%). У ретроспективному аналізі цього дослідження показана вища частота серцевої недостатності у пацієнтів, які приймали дутастерид і альфа-блокатор одночасно (12/1152, 1,0%), у порівнянні з суб'єктами, які приймали дутастерид без альфа-блокатора (18/2953, 0,6%), плацебо і альфа-блокатор (1/1399, &lt; 0,1%) або плацебо без альфа-блокатора (15/2727, 0,6%). Причинного зв'язку між застосуванням дутастериду (окремо або у комбінації з альфа-блокаторами) та виникненням серцевої недостатності встановлено не було.</p>
<p>рак грудної залози у чоловіків</p>	<p>Два випадок-контрольовані епідеміологічні дослідження, одне проведено у США (n = 339 випадків раку грудної залози і n = 6780 у групі контролю), а інше у Великій Британії (n= 398 випадків раку молочної залози і n = 3930 у групі контролю), не показали ніякого збільшення ризику розвитку раку грудної залози у чоловіків при застосуванні інгібіторів 5<math>\alpha</math>-редуктази. Результати першого дослідження не виявили зв'язку з раком грудної залози (відносний ризик у разі застосування <math>\square</math> 1 року до встановлення діагнозу раку молочної залози в порівнянні із застосуванням &lt; 1 року: 0,70: 95% ДІ 0,34, 1,45). У другому дослідженні відносний ризик раку молочної залози, пов'язаний зі застосуванням інгібіторів 5<math>\alpha</math>-редуктази в порівнянні з відсутністю застосування, становив 1,08: 95% ДІ 0,62, 1,87).</p> <p>Причинний зв'язок між випадками раку грудної залози у чоловіків та довготривалим застосуванням дутастериду не встановлено.</p>

## ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
застосування у чоловіків з печінковою недостатністю	Вплив печінкової недостатності на фармакокінетику дутастериду не вивчався. Простід протипоказаний хворим з тяжкою печінковою недостатністю. Оскільки дутастерид інтенсивно метаболізується і має період напіввиведення 3-5 тижнів, препарат слід з обережністю призначати пацієнтам з легким та помірним ступенем печінкової недостатності Фармакокінетика дутастериду у хворих з печінковою недостатністю не вивчалась, тому з обережністю слід застосовувати при легкій та помірній печінковій недостатності.
безпечне застосування у чоловіків з нестабільними захворюваннями, такими як недавній інфаркт міокарда, коронарне шунтування, нестабільна стенокардія, серцеві аритмії, клінічно виражена застійна серцева недостатність або цереброваскулярні травми; рак; або неконтрольований діабет або виразкова хвороба	В даний час немає конкретних даних.

### VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для всіх проблем безпеки ЛЗ, які описані в цьому документі, достатніми є запобіжні заходи, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

У всіх лікарських засобах є інструкції для медичного застосування, в яких лікарі, фармацевти та інші спеціалісти охорони здоров'я мають докладну інформацію про те, як використовувати ліки, ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Заходи в цих документах відомі як звичайні заходи з мінімізації ризику.

Простід не має додаткових заходів мінімізації ризику.

### VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

#### Перелік досліджень в плані післяреєстраційного розвитку

Не застосовно.

Дослідження/ захід (включаючи номер дослідження)	Мета	Вивчаема проблема безпеки / ефективності	Статус	Дата надання (проміжних) або заключного звітів
---				

### ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не застосовано.

### VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Не застосовно (перша версія ПУР).

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
--------	------	------------------	----------

	На момент реєстрації дд/мм/рррр	Ідентифіковані ризики Потенційні ризики Відсутня інформація	
01	Реєстрація-08.2019	<p><u>Ідентифіковані ризики:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. сексуальні побічні явища зміненого (зниженого) лібідо, імпотенції, розладу еякуляції, які можуть зберігатися після відміни лікарського засобу</li> <li>2. розлади грудної залози(болісність грудної залози та її гіпертрофія)</li> <li>3. реакції гіперчутливості</li> <li>4. серцева недостатність</li> <li>5. депресивний настрій</li> </ol> <p><u>Потенційні ризики:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.низькодиференційований рак простати</li> <li>2.втручання у формування зовнішніх статевих органів у плода</li> </ol> <p><u>Відсутня інформація:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.застосування у чоловіків з печінковою недостатністю</li> <li>діабет або виразкова хвороба</li> </ol>	
02	Реєстрація-12.2019	<p><u>Ідентифіковані ризики:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. сексуальні побічні явища зміненого (зниженого) лібідо, імпотенції, розладу еякуляції, які можуть зберігатися після відміни лікарського засобу</li> <li>2. розлади грудної залози(болісність грудної залози та її гіпертрофія)</li> <li>3. реакції гіперчутливості</li> <li>4. серцева недостатність</li> <li>5. депресивний настрій</li> </ol> <p><u>Потенційні ризики:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.низькодиференційований рак простати</li> <li>2.втручання у формування зовнішніх статевих органів у плода</li> <li>3.серцево-судинні явища, крім серцевої недостатності</li> <li>4.рак грудної залози у чоловіків</li> </ol> <p><u>Відсутня інформація:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.застосування у чоловіків з печінковою недостатністю</li> <li>2.безпечне застосування у чоловіків з нестабільними захворюваннями, такими як недавній інфаркт міокарда, коронарне шунтування,</li> </ol>	<p>Зауваження ДЕЦ від 12.2019: Додано до: <u>Потенційні ризики:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.серцево-судинні явища, крім серцевої недостатності</li> <li>2.рак грудної залози у чоловіків</li> </ol> <p><u>Відсутня інформація:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.безпечне застосування у чоловіків з нестабільними захворюваннями, такими як недавній інфаркт міокарда, коронарне шунтування, нестабільна стенокардія, серцеві аритмії, клінічно виражена застійна серцева недостатність або цереброваскулярні</li> </ol>

		нестабільна стенокардія, серцеві аритмії, клінічно виражена застійна серцева недостатність або цереброваскулярні травми; рак; або неконтрольований діабет або виразкова хвороба	травми; рак; або неконтрольований
--	--	---	-----------------------------------