

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dutasteride Zentiva, 0,5 mg, kapsułki, miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 0,5 mg dutasterydu (*Dutasteridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka zawiera śladowe ilości lecytyny (może zawierać olej sojowy) (E322) oraz 299,46 mg glikolu propylenowego monokaprylanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, miękka.

Kapsułki miękkie Dutasteride Zentiva to jasnożółte, podłużne, żelatynowe kapsułki miękkie o wymiarach około 16,5 x 6,5 mm, wypełnione przezroczystym płynem.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. benign prostatic hyperplasia - BPH).

Zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Informacje dotyczące wyników leczenia i populacji pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dutasteride Zentiva można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z tamsulosyną (0,4 mg), produktem leczniczym blokującym receptory alfa-adrenergiczne (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Dawkowanie

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku)

Zalecana dawka produktu leczniczego Dutasteride Zentiva to jedna kapsułka (0,5 mg) przyjmowana doustnie, raz na dobę. Kapsułki należy połykać w całości, nie należy ich rozgryzać ani otwierać, ponieważ kontakt z zawartością kapsułki może powodować podrażnienie błony śluzowej jamy ustnej i gardła. Kapsułki można zażywać zarówno z posiłkiem, jak i niezależnie od posiłku. Pierwsze efekty działania leczniczego mogą wystąpić we wczesnym okresie stosowania, jednak może upłynąć do 6 miesięcy od początku leczenia zanim osiągnięta zostanie odpowiedź terapeutyczna. Nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę dutasteredu. Nie przewiduje się konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę dutasteredu, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie dutasteredu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.3 Przeciwwskazania

Dutasteride Zentiva jest przeciwwskazany:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną, inne inhibitory 5-alfa reduktazy, soję, orzeszki ziemne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- u kobiet, dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.6),
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Ten produkt leczniczy zawiera lecytynę (może zawierać olej sojowy). Pacjenci z nadwrażliwością na orzeszki ziemne lub soję nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Terapię skojarzoną należy zalecać wyłącznie po starannej analizie stosunku korzyści do ryzyka, ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka działań niepożądanych (w tym niewydolności serca) oraz po rozważeniu wszystkich opcji terapeutycznych, w tym również monoterapii (patrz punkt 4.2).

Działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego

W dwóch, trwających 4 lata badaniach klinicznych, częstość występowania niewydolności serca (wspólna nazwa określająca zgłoszone zdarzenia, głównie niewydolność serca i zastoinową niewydolność serca) była nieznacznie większa wśród pacjentów przyjmujących w skojarzeniu dutasteryd i produkty lecznicze o działaniu alfa-adrenolitycznym, głównie tamsulosynę, niż wśród pacjentów, u których nie stosowano leczenia skojarzonego. Jednakże częstość występowania niewydolności serca w tych badaniach była niższa we wszystkich aktywnie leczonych grupach w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, i inne dostępne dane dla dutasteredu lub produktów leczniczych o działaniu alfa-adrenolitycznym nie potwierdzają zwiększania ryzyka chorób układu krążenia. (patrz punkt 5.1).

Swoisty antygen sterczowy (PSA)

Przed rozpoczęciem leczenia dutasterydem należy wykonać badanie *per rectum* oraz inne badania w kierunku raka gruczołu krokowego. Badania te należy powtarzać okresowo w trakcie leczenia.

Oznaczenie stężenia swoistego antygeny sterczowego (ang. prostate specific antygen – PSA) jest ważnym elementem diagnostyki raka gruczołu krokowego. Po 6 miesiącach przyjmowania dutasteredu dochodzi do zmniejszenia średniego stężenia PSA o około 50%.

Po 6 miesiącach leczenia dutasterydem należy wyznaczyć nowe stężenie wyjściowe PSA. Zaleca się monitorowanie stężenia PSA regularnie w trakcie późniejszego leczenia. Każde potwierdzone zwiększenie stężenia PSA, w odniesieniu do stężenia najniższego, w trakcie stosowania dutasteredu może sygnalizować obecność raka stercza lub nieprzestrzeganie przez pacjenta zaleceń dotyczących leczenia. Wymaga to dokładnej oceny, nawet jeżeli wartości te wciąż znajdują się w zakresie normy dla pacjentów nieprzyjmujących inhibitorów 5-alfa reduktazy (patrz punkt 5.1). W ocenie wartości

stężenia PSA u pacjentów przyjmujących dutasteryd, należy wziąć pod uwagę wcześniejsze wartości stężenia PSA.

Leczenie dutasterylem nie wpływa na możliwość wykorzystywania stężenia PSA w celu rozpoznania raka gruczołu krokowego po wyznaczeniu nowego stężenia wyjściowego .

Po upływie 6 miesięcy od przerwania leczenia dutasterylem całkowite stężenie PSA powraca do wartości wyjściowych. Stosunek stężeń wolnego do całkowitego PSA nie zmienia się pod wpływem dutasterylem. Zastosowanie oznaczenia zawartości procentowej wolnego PSA w diagnostyce raka gruczołu krokowego u pacjentów leczonych dutasterylem nie wymaga korygowania otrzymanych wartości.

Rak gruczołu krokowego i nowotwory o wysokim stopniu złośliwości (ang. high grade tumors)

W 4-letnim, wieloośrodkowym, randomizowanym, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu REDUCE, oceniano wpływ stosowania dutasterylem w dawce 0,5 mg raz na dobę u pacjentów z wysokim ryzykiem raka gruczołu krokowego (w badaniu brali udział mężczyźni w wieku od 50 do 75 lat z poziomem PSA od 2,5 do 10 ng/ml i negatywnym wynikiem biopsji gruczołu krokowego wykonanej 6 miesięcy przed włączeniem do badania) w porównaniu z grupą placebo. Wyniki badania wykazały większą częstość występowania raka gruczołu krokowego o sumie 8-10 w skali Gleasona u pacjentów leczonych dutasterylem (n=29, 0,9%) w porównaniu z grupą placebo (n=19, 0,6%). Związek pomiędzy dutasterylem, a rakiem gruczołu krokowego o sumie 8-10 w skali Gleasona nie jest jasny. W związku z tym pacjenci przyjmujący dutasteryd powinni być regularnie badani pod kątem występowania raka stercza (patrz punkt 5.1).

Uszkodzone kapsułki

Dutasteryd wchłaniany jest przez skórę, dlatego kobiety oraz dzieci i młodzież muszą unikać kontaktu z uszkodzonymi kapsułkami (patrz punkt 4.6). W przypadku kontaktu z uszkodzonymi kapsułkami, powierzchnię kontaktu należy natychmiast przemyć wodą z mydłem.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano działania dutasterylem u pacjentów z chorobami wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania dutasterylem u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2, 4.3 i 5.2).

Nowotwory gruczołu sutkowego

Zgłaszano rzadkie przypadki raka gruczołu sutkowego u mężczyzn przyjmujących dutasteryd podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Jednak badania epidemiologiczne nie wykazały zwiększonego ryzyka rozwoju raka gruczołu sutkowego u mężczyzn stosujących inhibitory 5-alfa reduktazy (patrz punkt 5.1). Należy zalecić pacjentom niezwłoczne zgłaszanie każdej zmiany w tkance sutka takiej jak guzki czy wydzielinę z brodawki sutkowej.

Ten produkt leczniczy zawiera 299,46 mg glikolu propylenowego monokaprylanu w każdej kapsułce.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Informacje dotyczące zmniejszenia stężenia PSA w surowicy w trakcie przyjmowania dutasterylem oraz zalecenia dotyczące diagnostyki raka gruczołu krokowego przedstawiono w punkcie 4.4.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę dutasterylem

Stosowanie jednocześnie z inhibitorami CYP3A4 i (lub) inhibitorami glikoproteiny P

Dutasteryd jest eliminowany głównie przez przemiany metaboliczne. Badania *in vitro* wykazały, że głównymi enzymami uczestniczącymi w metabolizowaniu dutasterylem są CYP3A4 i CYP3A5. Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji produktu leczniczego z silnymi inhibitorami CYP3A4. Jednak w populacyjnym badaniu farmakokinetycznym stwierdzono

zwiększenie stężenia dutasterydu w surowicy odpowiednio o około 1,6 do 1,8-krotnie u niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących równocześnie werapamil lub diltiazem (umiarkowane inhibitory CYP3A4 i inhibitory glikoproteiny P) w porównaniu z innymi pacjentami.

Długotrwałe stosowanie dutasterydu jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np.: rytonawir, indynawir, nefazodon, itrakonazol, ketokonazol podawane doustnie) może spowodować zwiększenie stężenia dutasterydu w surowicy. Zwiększona ekspozycja na dutasteryd prawdopodobnie nie powoduje dalszego zahamowania 5-alfa reduktazy. Należy jednak brać pod uwagę zmniejszenie częstości podawania dutasterydu w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Należy zauważyć, że zahamowanie enzymów może powodować dalsze wydłużenie okresu półtrwania, w wyniku czego uzyskanie stanu stacjonarnego w leczeniu skojarzonym może trwać dłużej niż 6 miesięcy.

Przyjęcie 12 g cholestyraminy godzinę po podaniu pojedynczej dawki 5 mg dutasterydu nie wpływa na farmakokinetykę dutasterydu.

Wpływ dutasterydu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Dutasteryd nie wpływa na farmakokinetykę warfaryny i digoksyny. To wskazuje, że dutasteryd nie hamuje i (lub) nie indukuje CYP2C9 ani glikoproteiny P. W badaniach *in vitro* oceniających interakcje wykazano, że dutasteryd nie hamuje enzymów CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.

W niewielkim badaniu z udziałem zdrowych mężczyzn (n = 24) dutasteryd stosowany przez dwa tygodnie w dawce 0,5 mg na dobę nie wywierał wpływu na farmakokinetykę tamsulosyny ani terazosyny. W badaniu tym nie stwierdzono również oznak interakcji farmakodynamicznych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Dutasteryd jest przeciwwskazany u kobiet.

Ciąża

Podobnie jak inne inhibitory 5-alfa reduktazy, dutasteryd hamuje przekształcanie testosteronu do dihydrotestosteronu, i może, jeśli jest podawany kobietom w ciąży, hamować rozwój zewnętrznych narządów płciowych u płodu płci męskiej (patrz punkt 4.4). Niewielkie stężenia dutasterydu stwierdzono w nasieniu pacjentów przyjmujących dutasteryd w dawce 0,5 mg na dobę. Nie wiadomo, czy dojdzie do niekorzystnego wpływu na płód płci męskiej, jeśli kobieta w ciąży ma kontakt z nasieniem pacjenta leczonego dutasterydem (największe ryzyko występuje w pierwszych 16 tygodniach ciąży).

Tak jak w przypadku stosowania wszystkich inhibitorów 5-alfa reduktazy, w celu uniknięcia kontaktu z nasieniem, zalecane jest stosowanie prezerwatywy przez pacjenta, którego partnerka jest lub może być w ciąży.

Aby uzyskać informacje na temat danych przedklinicznych, patrz punkt 5.3.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy dutasteryd przenika do mleka kobiecego.

Płodność

Zgłaszano przypadki wpływu dutasterydu na właściwości nasienia (zmniejszenie ilości plemników, objętości nasienia i ruchliwości plemników) u zdrowych mężczyzn (patrz punkt 5.1). Nie można wykluczyć możliwości zmniejszenia płodności u mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie farmakodynamicznych właściwości dutasterydu nie przewiduje się wpływu leczenia dutasterydem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Monoterapia dutasterydem

U około 19% spośród 2167 pacjentów, którzy otrzymywali dutasteryd podczas trwających dwa lata badań III fazy kontrolowanych placebo, wystąpiły działania niepożądane w pierwszym roku leczenia. W większości były to objawy o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i dotyczyły one układu rozrodczego. W kolejnych dwóch latach, podczas kontynuacji badań prowadzonych na zasadzie otwartej próby, nie stwierdzono zmian w profilu działań niepożądanych.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane pochodzące z kontrolowanych badań klinicznych oraz zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Wymienione działania niepożądane, występujące w trakcie badań klinicznych, to działania uznane przez badacza za związane z leczeniem (występujące z częstością większą lub równą 1%), które wystąpiły częściej u pacjentów przyjmujących dutasteryd niż w grupie placebo w pierwszym roku leczenia. Informacje na temat działań niepożądanych występujących po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu pochodzą ze zgłoszeń spontanicznych, dlatego rzeczywista częstość występowania tych działań jest nieznana: *Bardzo często* ($\geq 1/10$); *Często* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); *Niezbyt często* ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); *Rzadko* ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); *Bardzo rzadko* ($< 1/10\ 000$); *nieznana* (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja narządów i układów	Działania niepożądane	Częstość występowania w badaniach klinicznych	
		Częstość występowania w pierwszym roku leczenia (n=2167)	Częstość występowania w drugim roku leczenia (n=1744)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	impotencja*	6,0%	1,7%
	zaburzenia (zmniejszenie) libido*	3,7%	0,6%
	zaburzenia wytrysku nasienia*^	1,8%	0,5%
	zaburzenia piersi ⁺	1,3%	1,3%
		Częstość oceniana na podstawie danych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu	
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje alergiczne, w tym wysypka, świąd, pokrzywka, miejscowy obrzęk i obrzęk naczyńioruchowy	nieznana	
Zaburzenia psychiczne	depresja	nieznana	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie (głównie utrata owłosienia ciała), nadmierne owłosienie	niezbyt często	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	bolesność i obrzęk jąder	nieznana	

* Wskazane działania niepożądane dotyczące aktywności seksualnej są powiązane z terapią przy użyciu dutasterydu (włączając zarówno monoterapię, jak i leczenie w skojarzeniu z tamsulosyną). Działania te mogą utrzymywać się po zaprzestaniu leczenia. Znaczenie dutasterydu dla tego zjawiska jest nieznane.

^ w tym zmniejszona objętość nasienia

+ w tym tkliwość i (lub) powiększenie piersi.

Dutasteryd w skojarzeniu z produktem leczniczym blokującym receptory alfa - adrenergiczne – tamsulosyną

Dane pochodzące z trwającego 4 lata badania CombAT, w którym porównywano dutasteryd w dawce 0,5 mg (n=1623) i tamsulosynę w dawce 0,4 mg (n=1611) stosowane raz na dobę w monoterapii lub w terapii skojarzonej (n=1610) wykazały, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych, uznanych przez badacza za związane ze stosowanym leczeniem wynosiła w pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku terapii odpowiednio 22%, 6%, 4% i 2% dla terapii skojarzonej dutasterydem + tamsulosyną, 15%, 6%, 3% i 2% dla monoterapii dutasterydem oraz 13%, 5%, 2% i 2% dla monoterapii tamsulosyną. Większa częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie terapii skojarzonej w pierwszym roku leczenia wynikała z większej liczby zaburzeń układu rozrodczego, zwłaszcza zaburzeń wytrysku nasienia, stwierdzanych w tej grupie.

Na podstawie analizy danych uzyskanych w czasie trwania badania CombAT stwierdzono, że następujące zdarzenia niepożądane, uznane przez badacza za związane z leczeniem, wystąpiły z częstością większą lub równą 1% podczas pierwszego roku leczenia; w poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania tych działań niepożądanych podczas czterech lat leczenia:

Klasyfikacja narządów i układów	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania w okresie leczenia			
		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
Zaburzenia układu nerwowego	Terapia skojarzona ^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	Dutasteryd	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Tamsulosyna	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
	Zawroty głowy				
Zaburzenia serca	Terapia skojarzona ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,20%
	Dutasteryd	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Tamsulosyna	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
	Niewydolność serca (nazwa wspólna ^b)				
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Terapia skojarzona ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Dutasteryd	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Tamsulosyna	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
	Impotencja ^c				
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Terapia skojarzona ^a	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Dutasteryd	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Tamsulosyna	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	Zaburzenia (zmniejszenie) libido ^c				
	Terapia skojarzona ^a	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Dutasteryd	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Tamsulosyna	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
	Zaburzenia wytrysku nasienia ^{c^}				
	Terapia skojarzona ^a	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%

	Dutasteryd	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Tamsulosyna	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	Zaburzenia piersi ^d				
	Terapia skojarzona ^a	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%
	Dutasteryd	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%
	Tamsulosyna	0,8%	0,4%	0,2%	0%

^a Terapia skojarzona = dutasteryd 0,5 mg raz na dobę i tamsulosyna 0,4 mg raz na dobę.

^b Niewydolność serca jest wspólną nazwą obejmującą zastoinową niewydolność serca, niewydolność serca, niewydolność lewokomorową, ostrą niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, ostrą niewydolność lewokomorową, niewydolność prawokomorową, ostrą niewydolność prawokomorową, niewydolność komorową, niewydolność krążeniowo-oddechową, kardiomiopatię zastoinową.

^c Wskazane działania niepożądane dotyczące aktywności seksualnej są powiązane z terapią przy użyciu dutasterydu (włączając zarówno monoterapię, jak i leczenie w skojarzeniu z tamsulosyną). Działania te mogą się utrzymywać po zaprzestaniu leczenia. Znaczenie dutasterydu dla tego zjawiska jest nieznane.

^d W tym tkliwość i (lub) powiększenie piersi.

[^] W tym zmniejszona objętość nasienia.

Inne dane

Badanie REDUCE wykazało większą częstość występowania raka stercza o sumie 8-10 w skali Gleasona u pacjentów leczonych dutasterydem w porównaniu z grupą placebo (patrz punkt 4.4 i 5.1). Nie ustalono czy na wyniki badania miało wpływ działanie dutasterydu prowadzące do zmniejszenia objętości stercza czy czynniki związane z badaniem.

Zgłaszano następujące przypadki podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu: rak gruczołu sutkowego u mężczyzn (patrz pkt. 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C

02 - 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

E-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach na ochotnikach podawanie dutasterydu w pojedynczej dawce dobowej do 40 mg (80 – krotność dawki leczniczej) przez 7 dni nie wywołało istotnych działań niepożądanych. W badaniach klinicznych dawka 5 mg na dobę stosowana przez 6 miesięcy nie powodowała innych zdarzeń niepożądanych niż obserwowane w grupie przyjmującej produkt leczniczy w dawce 0,5 mg na dobę. Nie ma specyficznego antidotum, dlatego w przypadku podejrzenia przedawkowania zaleca się zastosowanie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory 5-alfa reduktazy testosteronu;
Kod ATC: G04C B02.

Dutasteryd zmniejsza stężenie dihydrotestosteronu (DHT) w surowicy poprzez hamowanie obu typów izoenzymów (1 i 2) 5-alfa reduktazy, które biorą udział w konwersji testosteronu do DHT.

Dutasteryd w monoterapii

Wpływ na DHT i (lub) testosteron

Wpływ dobowych dawek dutasterydu na zmniejszenie stężenia DHT jest uzależniony od stosowanej dawki produktu leczniczego i obserwowany w ciągu 1 – 2 tygodni (zmniejszenie odpowiednio o 85% i 90%).

W grupie chorych na łagodny rozrost gruczołu krokowego przyjmujących dutasteryd w dawce 0,5 mg na dobę, średnie zmniejszenie stężenia DHT w surowicy w pierwszym roku wyniosło 94%, a w drugim 93%. Równocześnie obserwowano jednakowe, 19% zwiększenie stężenia testosteronu w pierwszym i drugim roku.

Wpływ na objętość gruczołu krokowego

Już po upływie 1 miesiąca od rozpoczęcia leczenia dutasterydem obserwowano znamienne zmniejszenie objętości gruczołu krokowego, które postępowało w kolejnych 24 miesiącach ($p < 0,001$). W 12. miesiącu stosowania dutasterydu uzyskano zmniejszenie objętości gruczołu krokowego o 23,6% (z 54,9 ml do 42,1 ml) w porównaniu ze zmniejszeniem o 0,5% (z 54,0 ml do 53,7 ml) w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Równocześnie obserwowano znamienne ($p < 0,001$) wczesne (1 miesiąc) zmniejszanie objętości strefy przejściowej gruczołu krokowego postępujące przez 24 miesiące, które w 12 miesiącu wyniosło średnio 17,8% (z 26,8 ml do 21,4 ml) w grupie pacjentów przyjmujących dutasteryd w porównaniu ze zwiększeniem o 7,9% (z 26,8 ml do 27,5 ml) w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Zmniejszenie objętości gruczołu krokowego stwierdzone w pierwszych dwóch latach podczas badań prowadzonych na zasadzie podwójnie ślepej próby, utrzymywało się w kolejnych dwóch latach podczas kontynuacji tych badań na zasadzie próby otwartej. Zmniejszenie wymiarów gruczołu krokowego doprowadziło do złagodzenia objawów i zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu oraz konieczności leczenia zabiegowego łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność dutasterydu w dawce 0,5 mg na dobę w porównaniu z placebo oceniono w 3 dwuletnich, wieloośrodkowych, wielonarodowych badaniach podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo. W badaniach tych uczestniczyło 4325 mężczyzn zgłaszających umiarkowane lub ciężkie objawy łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, z objętością gruczołu krokowego nie mniejszą niż 30 ml i stężeniem PSA w surowicy w zakresie 1,5 – 10,0 ng/ml. U wszystkich pacjentów, którzy ukończyli tę fazę badań kontynuowano je następnie na zasadzie próby otwartej przez kolejne dwa lata, stosując taką samą dawkę 0,5 mg dutasterydu. Czteroletni (łącznie) okres obserwacji ukończyło 37% pacjentów pierwotnie przydzielonych do grupy placebo oraz 40% pacjentów pierwotnie przyjmujących dutasteryd. Większość (71%) spośród 2340 pacjentów uczestniczących w badaniach prowadzonych na zasadzie próby otwartej ukończyło dwuletni okres obserwacji.

Skuteczność produktu leczniczego oceniono głównie na podstawie następujących mierników: nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych mierzonego na podstawie kwestionariusza AUA–SI (American Urological Association Symptom Index), maksymalnego przepływu cewkowego (Qmax) oraz częstości występowania ostrego zatrzymania moczu i wskazań do leczenia zabiegowego.

AUA–SI jest kwestionariuszem punktowej oceny dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów, składającym się z 7 pytań (maksymalny wynik 35 punktów). Wyjściowa wartość AUA–SI wyniosła

średnio 17 punktów. Po upływie 6 miesięcy, 1 roku i 2 lat leczenia w grupie pacjentów otrzymujących placebo obserwowano zmniejszenie nasilenia objawów średnio odpowiednio o 2,5; 2,5 i 2,3 punktu, a w grupie pacjentów otrzymujących dutasteryd odpowiednio o 3,2; 3,8 i 4,5 punktu. Uzyskane różnice były znamienne statystycznie. Poprawa wartości AUA-SI, stwierdzona w pierwszych dwóch latach podczas badań prowadzonych na zasadzie podwójnie ślepej próby, utrzymywała się w kolejnych dwóch latach podczas kontynuacji tych badań na zasadzie próby otwartej.

Q_{max} (maksymalny przepływ cewkowy)

Średnia wyjściowa wartość maksymalnego przepływu cewkowego wyniosła około 10 ml/s, (wartość prawidłowa \geq 15 ml/s). U pacjentów leczonych dutasterydem stwierdzono większą poprawę średniej wartości maksymalnego przepływu cewkowego po upływie roku i dwóch lat, odpowiednio o 1,7 ml/s i 2,0 ml/s, niż w grupie przyjmującej placebo – odpowiednio o 0,8 ml/s i 0,9 ml/s. Uzyskane wartości były statystycznie znamienne w czasie od 1 do 24 miesięcy. Zwiększenie maksymalnego przepływu cewkowego, stwierdzone w pierwszych dwóch latach podczas badań prowadzonych na zasadzie podwójnie ślepej próby, utrzymywało się w kolejnych dwóch latach podczas kontynuacji tych badań na zasadzie próby otwartej.

Ostre zatrzymanie moczu i interwencje chirurgiczne

Po upływie 2 lat leczenia częstość występowania ostrego zatrzymania moczu u pacjentów przyjmujących placebo wyniosła 4,2% w porównaniu z częstością 1,8% u pacjentów leczonych dutasterydem (57% zmniejszenie ryzyka). Uzyskane różnice są znamienne statystycznie i oznaczają, że w celu uniknięcia jednego epizodu ostrego zatrzymania moczu należy leczyć 42 pacjentów przez dwa lata (95% przedział ufności: 30–73).

Prawdopodobieństwo zabiegu chirurgicznego z powodu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w grupie przyjmującej placebo wyniosło po 2 latach 4,1%, natomiast w grupie leczonej dutasterydem – 2,2% (48% zmniejszenie ryzyka). Uzyskane różnice są znamienne statystycznie i oznaczają, że w celu uniknięcia jednego zabiegu chirurgicznego należy leczyć 51 pacjentów przez dwa lata (95% przedział ufności: 33–109).

Wpływ na włosy

W badaniach III fazy formalnie nie oceniano wpływu dutasterydu na wzrost włosów, jednakże inhibitory 5-alfa reduktazy mogą zmniejszyć utratę i indukować wzrost włosów w typowym męskim łysieniu androgenowym.

Wpływ na czynność tarczycy

Wpływ dutasterydu oceniono w grupie zdrowych mężczyzn w rocznym badaniu klinicznym. Przyjmowanie dutasterydu nie wpłynęło na stężenie wolnej tyroksyny, jednak pod koniec rocznego okresu leczenia obserwowano umiarkowane zwiększenie (o 0,4 MCIU/ml) stężenia TSH w porównaniu z placebo. Pomimo zmienności wartości stężenia TSH, średnie stężenia (1,4–1,9 MCIU/ml) mieściły się w zakresie wartości prawidłowych (0,5–5/6 MCIU/ml). Stężenie wolnej tyroksyny było prawidłowe i porównywalne w obu grupach mężczyzn, przyjmujących dutasteryd lub placebo. Zmiany stężenia TSH nie były istotne klinicznie. W żadnym z badań klinicznych nie stwierdzono niekorzystnego wpływu dutasterydu na czynność gruczołu tarczowego.

Nowotwory gruczołu sutkowego

Przez dwa lata zebrano dane dotyczące 3374 pacjento-lat leczenia dutasterydem w badaniach klinicznych oraz dane z dwuletniego otwartego badania, w których rozpoznano 2 przypadki raka gruczołu sutkowego u mężczyzn przyjmujących dutasteryd i jeden przypadek u pacjenta otrzymującego placebo. W ciągu czterech lat badań klinicznych CombAT i REDUCE, podczas których zebrano dane dotyczące 17489 pacjento-lat leczenia dutasterydem i 5027 pacjento-lat leczenia dutasterydem w skojarzeniu z tamsulosyną, nie odnotowano przypadków raka gruczołu sutkowego w żadnej z badanych grup.

Dwa kliniczno-kontrolne badania epidemiologiczne, jedno przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych (n=339 przypadków raka gruczołu sutkowego i n=6780 przypadków kontrolnych), drugie w Wielkiej

Brytanii (n=398 przypadków raka gruczołu sutkowego i n=3930 przypadków kontrolnych) na podstawie informacji uzyskanych z baz danych opieki zdrowotnej, nie wykazały wzrostu ryzyka rozwoju raka gruczołu sutkowego u mężczyzn stosujących inhibitory 5-alfa reduktazy (patrz punkt 4.4). Wyniki z pierwszego badania nie wykazały pozytywnej zależności między wystąpieniem raka gruczołu sutkowego u mężczyzn a stosowaniem inhibitorów 5-alfa reduktazy (względne ryzyko dla ≥ 1 roku stosowania przed diagnozą raka gruczołu sutkowego w porównaniu z < 1 rok stosowania: 0,70; 95% przedział ufności: 0,34-1,45). W drugim badaniu, szacowany iloraz szans wystąpienia raka gruczołu piersiowego związanego ze stosowaniem inhibitorów 5-alfa reduktazy w stosunku do nie stosowania tych produktów leczniczych wynosił 1,08; 95% przedział ufności: 0,62-1,87). Związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy wystąpieniem raka gruczołu piersiowego u mężczyzn, a długotrwałym stosowaniem dutasteredu nie został wykazany.

Wpływ na płodność u mężczyzn

Wpływ stosowania dutasteredu w dawce 0,5 mg na dobę na nasienie oceniany był u zdrowych ochotników w wieku 18-52 lat (n=27 dutasteryd, n=23 placebo) w okresie 52 tygodni podawania produktu leczniczego i w kolejnych 24 tygodniach okresu obserwacji. W 52 tygodniu, średnie procentowe zmniejszenie liczebności plemników, objętości nasienia i ruchliwości plemników w porównaniu do wartości początkowych w grupie pacjentów otrzymujących dutasteryd wynosiło odpowiednio 23%, 26% i 18%, po uwzględnieniu różnic w stosunku do wartości początkowych w grupie placebo. Koncentracja i morfologia plemników nie uległy zmianie. Po 24 tygodniach okresu obserwacji, średnie procentowe zmniejszenie całkowitej liczby plemników w grupie pacjentów otrzymujących dutasteryd wynosiło 23% w porównaniu do wartości początkowych. Średnie wartości wszystkich parametrów nasienia w trakcie całego badania mieściły się w granicach normy i nie spełniały wcześniej zdefiniowanych kryteriów zmiany statystycznie znamiennej (30%), jednakże u dwóch pacjentów z grupy dutasteredu w 52 tygodniu nastąpiło zmniejszenie liczebności plemników większe niż 90% w porównaniu do wartości początkowych, które było częściowo odwracalne w trakcie 24 tygodniowego okresu obserwacji. Nie można zatem wykluczyć zmniejszenia płodności u mężczyzn.

Dutasteryd w terapii skojarzonej z produktem leczniczym blokującym receptory alfa-adrenergiczne - tamsulosyna

Przeprowadzono wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne, prowadzone w równoległych grupach na zasadzie podwójnie ślepej próby, w którym oceniano dutasteryd w dawce 0,5 mg/dobę (n=1623) lub tamsulosyny w dawce 0,4 mg/dobę (n=1611) w monoterapii lub w terapii skojarzonej (n=1610) u mężczyzn z umiarkowanym i ciężkim nasileniem objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH), z objętością gruczołu ≥ 30 ml i wartością PSA w granicach 1,5 – 10 ng/ml (badanie CombAT). Około 53% pacjentów uczestniczących w badaniu stosowało wcześniej produkty lecznicze z grupy inhibitorów 5-alfa reduktazy lub produktów leczniczych blokujących receptory alfa-adrenergiczne. Głównym punktem końcowym skuteczności w pierwszych dwóch latach terapii była zmiana wartości wskaźnika w skali IPSS (ang. International Prostate Symptom Score), kwestionariusz zawierający 8 pytań, oparty na kwestionariuszu AUA-SI z dodatkowym pytaniem dotyczącym jakości życia. Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności w pierwszych dwóch latach terapii obejmują zmiany maksymalnego przepływu cewkowego (Q_{max}) i zmiany objętości gruczołu krokowego. Dla terapii skojarzonej uzyskano znamienność w skali IPSS od 3 miesiąca w porównaniu do dutasteredu i od 9 miesiąca w porównaniu do tamsulosyny. Dla terapii skojarzonej uzyskano znamienność dla Q_{max} od 6 miesiąca w porównaniu zarówno do dutasteredu jak i tamsulosyny.

Głównym punktem końcowym skuteczności w okresie 4 lat leczenia był czas do pierwszego przypadku ostrego zatrzymania moczu lub konieczności leczenia zabiegowego związanego z BPH. Po 4 latach leczenia, stosowanie terapii skojarzonej statystycznie istotnie zmniejszało ryzyko ostrego zatrzymania moczu lub konieczności leczenia zabiegowego związanego z BPH (65,8% zmniejszenie ryzyka $p \leq 0,001$ [95% CI 54,7-74,1%]) w porównaniu do tamsulosyny stosowanej w monoterapii. Częstość występowania ostrego zatrzymania moczu lub leczenia zabiegowego związanego z BPH do 4 roku wynosiła 4,2% dla terapii skojarzonej i 11,9% dla tamsulosyny ($p \leq 0,001$). W porównaniu do

monoterapii dutasterydem, leczenie skojarzone zmniejszało ryzyko ostrego zatrzymania moczu lub konieczności leczenia zabiegowego związanego z BPH o 19,6% ($p = 0,18$ [95% CI -10,9-41,7%]). Częstość występowania ostrego zatrzymania moczu lub leczenia zabiegowego związanego z BPH do 4 roku wynosiła 4,2% dla terapii skojarzonej i 5,2% dla monoterapii dutasterydem.

Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności po 4 latach leczenia obejmowały czas do wystąpienia progresji klinicznej (zdefiniowana jako złożenie: pogorszenia IPSS o ≥ 4 punkty, wystąpienia związanych z BPH przypadków ostrego zatrzymania moczu, nietrzymania moczu, zakażeń układu moczowego i niewydolność nerek) zmiana w skali IPSS, zmiany maksymalnego przepływu cewkowego (Q_{max}) i zmiany objętości gruczołu krokowego. Wyniki po 4 latach leczenia przedstawiono poniżej:

Parametr	Punkt czasowy	Terapia skojarzona	Dutasteryd	Tamsulosyna
Ostre zatrzymanie moczu (AUR) lub leczenie zabiegowe związane z BPH (%)	Występowanie w 48. miesiącu	4,2	5,2	11,9 ^a
Progresja kliniczna* (%)	Miesiąc 48	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a
IPSS (jednostki)	[Wartość początkowa] Miesiąc 48 (zmiana względem wartości początkowej)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^b	[16,4] -3,8 ^a
Q_{max} (ml/s)	[Wartość początkowa] Miesiąc 48 (% zmiana względem wartości początkowej)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a
Objętość gruczołu krokowego (ml)	[Wartość początkowa] Miesiąc 48 (% zmiana względem wartości początkowej)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
Objętość strefy przejściowej w obrębie gruczołu krokowego (ml) [#]	[Wartość początkowa] Miesiąc 48 (% zmiana względem wartości początkowej)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
Wskaźnik wpływu BPH (BII) (jednostki)	[Wartość początkowa] Miesiąc 48 (zmiana względem wartości początkowej)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a
Pytanie 8 w IPSS (Stan zdrowia w związku z BPH) (jednostki)	[Wartość początkowa] Miesiąc 48 (zmiana względem wartości początkowej)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

Wartości początkowe są wartościami średnimi i zmiany względem wartości początkowej są również uśrednione.

* Progresja kliniczna została zdefiniowana jako połączenie: pogorszenia IPSS o ≥ 4 punkty, wystąpienia związanych z BPH przypadków ostrego zatrzymania moczu, nietrzymania moczu, zakażeń układu moczowego i niewydolności nerek.

[#] Mierzone w wybranych ośrodkach (13% z losowo dobranych pacjentów).

^a Dla terapii skojarzonej uzyskano znamienność statystyczną ($p < 0,001$) w porównaniu do tamsulosyny w 48. miesiącu.

^b Dla terapii skojarzonej uzyskano znamienność statystyczną ($p < 0,001$) w porównaniu do dutasterydu w 48. miesiącu.

Działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego

W czteroletnim badaniu BPH z zastosowaniem dutasterydu w skojarzeniu z tamsulosyną z udziałem 4844 mężczyzn (badanie CombAT), częstość występowania zdarzeń określonych wspólną nazwą -

niewydolność serca w grupie poddanej terapii skojarzonej była większa (14 na 1610 badanych, 0,9%) niż w grupach poddanych monoterapii: dutasteryd (4 na 1623 badanych, 0,2%) i tamsulosyna (10 na 1611 badanych, 0,6%).

W niezależnym, czteroletnim badaniu z udziałem 8231 mężczyzn w wieku od 50 do 75 lat, z wcześniejszym negatywnym wynikiem biopsji w kierunku raka gruczołu krokowego i wyjściowym stężeniem PSA od 2,5 ng/ml do 10,0 ng/ml u mężczyzn pomiędzy 50 i 60 rokiem życia oraz od 3 ng/ml do 10,0 ng/ml u mężczyzn powyżej 60 lat (badanie REDUCE), odnotowano większą częstość zdarzeń objętych wspólną nazwą niewydolność serca u badanych przyjmujących dutasteryd w dawce 0,5 mg raz na dobę (30 na 4105 badanych, 0,7%) w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (16 na 4129 badanych, 0,4%). Retrospektywna analiza badania wykazała większą częstość występowania zdarzeń pod wspólną nazwą niewydolność serca u badanych przyjmujących dutasteryd w skojarzeniu z produktem leczniczym blokującym receptory alfa (12 na 1152 badanych, 1,0%), w porównaniu z badanymi przyjmującymi dutasteryd bez produktu leczniczego blokującego receptory alfa-adrenergiczne (18 na 2953 badanych, 0,6%), placebo i produkt leczniczy blokujący receptory alfa (1 na 1399 badanych, <0,1%) czy placebo bez produktu leczniczego blokującego receptory alfa-adrenergiczne (15 na 2727 badanych, 0,6%) (patrz punkt 4.4).

W metaanalizie 12 randomizowanych badań klinicznych (n=18802) z grupą kontrolną otrzymującą placebo lub lek porównawczy, oceniającej ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym u pacjentów otrzymujących dutasteryd (w porównaniu do grupy kontrolnej), nie wykazano stałego, istotnego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia niewydolności mięśnia sercowego (RR 1,05; 95% przedział ufności: 0,71-1,57), ostrego zawału mięśnia sercowego (RR 1,00; 95% przedział ufności: 0,77-1,30) lub udaru (RR 1,20; 95% przedział ufności: 0,88-1,64).

Rak gruczołu krokowego i nowotwory o wysokim stopniu złośliwości

W trwającym cztery lata badaniu porównującym placebo z dutasterydem z udziałem 8231 mężczyzn w wieku od 50 do 75 lat, z wcześniejszym negatywnym wynikiem biopsji w kierunku raka gruczołu krokowego oraz wyjściowym stężeniem PSA od 2,5 ng/ml do 10,0 ng/ml u mężczyzn pomiędzy w wieku od 50 do 60 lat i od 3 ng/ml do 10,0 ng/ml u mężczyzn w wieku powyżej 60 lat (badanie REDUCE), dostępne były wyniki przeprowadzonych biopsji igłowych dla 6706 badanych (głównie wymaganych przez protokół) celem określenia stopnia zaawansowania w skali Gleasona. W badaniu zdiagnozowano 1517 przypadków raka gruczołu krokowego. Większość przypadków raka gruczołu krokowego zdiagnozowanego poprzez biopsję, w obu badanych grupach dotyczyła nowotworów o niskim stopniu złośliwości (suma 5-6 w skali Gleasona, 70%).

Większą częstość raka gruczołu krokowego o sumie 8-10 w skali Gleasona odnotowano w grupie otrzymującej dutasteryd (n=29, 0,9%) w porównaniu z grupą placebo (n=19, 0,6%; p=0,15). W latach 1-2 liczba badanych z rakiem o sumie 8-10 w skali Gleasona była podobna zarówno w grupie otrzymującej dutasteryd (n=17, 0,5%) jak i w grupie placebo (n=18, 0,5%). W latach 3-4 zdiagnozowano większą ilość przypadków raka o sumie 8-10 w skali Gleasona w grupie otrzymującej dutasteryd (n=12, 0,5%) w porównaniu z grupą placebo (n=1, <0,1%; p=0,0035). Brak dostępnych danych dotyczących dłuższego niż cztery lata działania dutasterydu u mężczyzn będących w grupie ryzyka raka gruczołu krokowego. Procentowa liczba badanych ze zdiagnozowanym rakiem o sumie 8-10 w skali Gleasona była stała dla badanych okresów czasu (lata 1-2 i lata 3-4) w grupie dutasterydu (0,5% w każdym okresie czasu), podczas gdy w grupie placebo, procentowa liczba badanych ze zdiagnozowanym rakiem o sumie 8-10 w skali Gleasona była niższa w latach 3-4 niż w latach 1-2 (odpowiednio <0,1% wobec 0,5%) (patrz punkt 4.4). Nie odnotowano różnicy w częstości występowania raka o sumie 7-10 w skali Gleasona (p=0,81).

Dodatkowe badanie kontrolne wykonywane po 2 latach w ramach badania REDUCE nie wykazało nowych przypadków raka gruczołu krokowego o sumie 8-10 punktów w skali Gleasona.

W czteroletnim badaniu BPH (CombAT), w którym biopsje nie były wymagane przez protokół i wszystkie diagnozy raka gruczołu krokowego były oparte na biopsjach ze wskazań, odsetek przypadków raka o sumie 8-10 w skali Gleasona wynosił (n=8, 0,5%) dla dutasterydu, (n=11, 0,7%) dla tamsulosyny i (n=5, 0,3%) dla leczenia skojarzonego.

Cztery różne epidemiologiczne badania populacyjne (dwa z nich oparte na całkowitej populacji 174895 pacjentów; jedno na populacji 13892 i jedno na populacji 38058) wykazały, że stosowanie inhibitorów 5-alfa reduktazy nie jest związane z wystąpieniem nowotworów o wysokim stopniu złośliwości, czy rakiem gruczołu krokowego lub ogólną śmiertelnością.

Związek pomiędzy stosowaniem dutasterydu i rakiem gruczołu krokowego o wysokim stopniu złośliwości nie jest jasny.

Wpływ na funkcje seksualne

Wpływ przyjmowania dutasterydu w skojarzeniu z tamsulosyną na funkcje seksualne oceniano w podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, w grupie aktywnych seksualnie mężczyzn z BPH (n=243 dla leczenia skojarzonego dutasterydu z tamsulosyną, n=246 dla placebo). Po 12 miesiącach, zaobserwowano statystycznie istotną ($p < 0,001$), zwiększoną redukcję (pogorszenie) wyników uzyskanych z kwestionariusza MSHQ (ang. Men's Sexual Health Questionnaire), w grupie leczonych dutasterydem w skojarzeniu z tamsulosyną. Redukcja była głównie związana z pogorszeniem wytrysku nasienia i ogólnej satysfakcji, niż z erekcją. Wyniki te nie miały wpływu na to w jaki sposób badani postrzegali skojarzenie dutasterydu i tamsulosyny, co do którego ocena zadowolenia po 12 miesiącach stosowania była statystycznie wyższa w porównaniu z placebo ($p < 0,05$). W tym badaniu działania niepożądane związane z funkcjami seksualnymi pojawiły się podczas 12 miesięcy leczenia i około połowa z nich ustąpiła w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia.

Leczenie dutasterydem w skojarzeniu z tamsulosyną oraz monoterapia dutasterydem mogą powodować działania niepożądane związane z funkcjami seksualnymi (patrz punkt 4.8).

Jak zaobserwowano w innych badaniach klinicznych, w tym w badaniu CombAT oraz REDUCE, częstość występowania działań niepożądanych związanych z funkcjami seksualnymi zmniejsza się z czasem w trakcie stosowania terapii.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia w surowicy po doustnym przyjęciu jednorazowej dawki 0,5 mg dutasterydu wynosi 1–3 godziny. Całkowita dostępność biologiczna wynosi około 60%. Spożywanie posiłku nie ma na nią wpływu.

Dystrybucja

Dutasteryd charakteryzuje się dużą objętością dystrybucji (300 – 500 l) i jest w większości wiązany przez białka osocza krwi (>99,5%). Standardowe dobowe doustne dawkowanie dutasterydu umożliwia uzyskanie stężenia w surowicy stanowiącego 65% stężenia w stanie stacjonarnym po 1 miesiącu i 90% po 3 miesiącach.

Stężenie w stanie stacjonarnym (C_{ss}) około 40 ng/ml osiągane jest po upływie 6 miesięcy stosowania produktu leczniczego w dawce 0,5 mg na dobę. Stężenie dutasterydu w nasieniu stanowi około 11,5% stężenia w surowicy krwi.

Biotransformacja

Dutasteryd jest intensywnie metabolizowany *in vivo*. *In vitro* dutasteryd jest metabolizowany przez cytochrom P-450 3A4 i 3A5 do trzech monohydroksylowych metabolitów i jednego dihydroksylowego metabolitu.

Podczas stosowania doustnie dutasterydu w dawce dobowej 0,5 mg po uzyskaniu stanu stacjonarnego, od 1,0% do 15,4% (średnio 5,4%) produktu leczniczego jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem. Pozostała część produktu leczniczego jest wydalana z kałem w postaci 4 głównych metabolitów stanowiących odpowiednio 39%, 21%, 7% i 7% wszystkich produktów przemiany

dutasterydu oraz 6 pozostałych metabolitów (każdy z nich stanowi mniej niż 5% produktów przemiany). W moczu wykryto jedynie śladowe ilości niezmienionego dutasterydu (poniżej 0,1% dawki).

Eliminacja

Wydalenie dutasterydu jest uzależnione od dawki i przebiega równolegle poprzez dwie drogi metaboliczne. Jedna droga ulega nasyceniu w stężeniach klinicznie istotnych, druga nie ulega nasyceniu. W przypadku małych stężeń w surowicy (poniżej 3 ng/ml) dutasteryd jest szybko eliminowany poprzez obie drogi metaboliczne: zależną i niezależną od stężenia. Pojedyncze dawki 5 mg lub mniejsze ulegają szybkiej eliminacji z okresem półtrwania od 3 do 9 dni.

W przypadku stężeń terapeutycznych, po wielokrotnym podawaniu dawki 0,5 mg na dobę, przeważa powolna liniowa droga eliminacji z okresem półtrwania od 3 do 5 tygodni.

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetykę dutasterydu, po podaniu jednorazowej doustnej dawki 5 mg, oceniono u 36 zdrowych mężczyzn w wieku 24 – 87 lat. Nie obserwowano znamienego wpływu wieku na metabolizm produktu leczniczego, jednak okres półtrwania był krótszy u mężczyzn w wieku poniżej 50 lat. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic okresu półtrwania dutasterydu w grupie wiekowej 50 - 69 lat w porównaniu z pacjentami w wieku powyżej 70 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę dutasterydu. Ponieważ po uzyskaniu stanu stacjonarnego podczas stosowania dawki 0,5 mg na dobę, jedynie około 0,1% dutasterydu wydalane jest z moczem, nie przewiduje się zwiększenia stężenia dutasterydu w osoczu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę dutasterydu (patrz punkt 4.3). Ponieważ dutasteryd wydalany jest głównie w postaci metabolitów, to w przypadku zaburzeń czynności wątroby można oczekiwać zwiększenia stężenia produktu leczniczego w osoczu i wydłużenia okresu półtrwania (patrz punkt 4.2 i punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Aktualne badania oceniające toksyczność, genotoksyczność i rakotwórczość nie wykazały ryzyka dla ludzi.

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u samców szczurów stwierdzono zmniejszenie masy gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych, zmniejszenie wydzielania przez gruczoły płciowe dodatkowe oraz zmniejszenie wskaźników płodności (spowodowane działaniem farmakologicznym dutasterydu). Znaczenie kliniczne tych objawów nie jest znane.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów 5-alfa reduktazy podanie dutasterydu w czasie ciąży powodowało cechy feminizacji płodów płci męskiej szczurów i królików. We krwi samic szczurów wykrywano dutasteryd po kopulacji z samcami, którym podawano dutasteryd. W przypadku naczelnych nie obserwowano feminizacji płodów płci męskiej w wyniku podawania dutasterydu w czasie ciąży, w dawkach powodujących osiągnięcie we krwi stężenia o wartości przekraczającej stężenie spodziewane u ludzi po ekspozycji na nasienie. Jest mało prawdopodobne, aby kontakt z dutasterydem zawartym w nasieniu powodował szkodliwy wpływ na płód płci męskiej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Butylohydroksytoluen (E 321)

Glikolu propylenowego monokaprylan, Typ II

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Glicerol

Tytanu dwutlenek (E171)

Triglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

Lecytyna sojowa

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste potrójne blistry Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium, pakowane w pudełko zawierające 10, 30, 50, 60 lub 90 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Dutasteryd jest wchłaniany przez skórę, dlatego należy unikać bezpośredniego kontaktu z uszkodzonymi kapsułkami. W przypadku kontaktu z uszkodzonymi kapsułkami powierzchnię kontaktu należy natychmiast przemyć wodą z mydłem (patrz punkt 4.4).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Praga 10, Dolni Měcholupy 102 37, Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23326

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.07.2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

08/2018