
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dutamsol Mono, 0,5 mg, kapsułki, miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka miękka zawiera 0,5 mg dutasterydu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka miękka zawiera lecytynę (która może zawierać olej sojowy).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, miękka

Kapsułki miękkie to nieprzejryste, żółte, podłużne, miękkie kapsułki żelatynowe, wypełnione oleistą, żółtawą cieczą, bez nadruku.

Wymiary kapsułek miękkich: $19 \pm 0,8$ mm x $6,9 \pm 0,4$ mm

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. *benign prostatic hyperplasia* - BPH) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrego zatrzymania moczu (ang. *acute urinary retention* - AUR) oraz konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego u pacjentów z objawami BPH o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Informacje dotyczące skutków leczenia oraz populacji pacjentów uwzględnionych w badaniach klinicznych, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dutamsol Mono można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z alfa-adrenolitykiem tamsulosyną (0,4 mg) (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku):

Zalecana dawka produktu leczniczego Dutamsol Mono to jedna kapsułka (0,5 mg) przyjmowana doustnie raz na dobę. Chociaż we wczesnej fazie stosowania można zaobserwować poprawę, osiągnięcie odpowiedzi na leczenie może zająć nawet 6 miesięcy. W przypadku osób w podeszłym wieku dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano, jaki jest wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę dutasterydu. Nie przewiduje się konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano, jaki jest wpływ zaburzeń czynności wątroby farmakokinetykę dutasterydu, zatem należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (patrz punkt 4.4 oraz punkt 5.2). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie dutasterydu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Kapsułki należy połykać w całości, nie należy ich gryźć ani otwierać, ponieważ kontakt z zawartością kapsułki może spowodować podrażnienie błony śluzowej jamy ustnej i gardła. Kapsułki można przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Dutamsol Mono jest przeciwwskazany do stosowania u:

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Terapię skojarzoną należy przepisywać wyłącznie po starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka, ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (w tym niewydolności serca) oraz po rozważeniu alternatywnych opcji leczenia, w tym monoterapii (patrz punkt 4.2).

Działania niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym

W dwóch 4-letnich badaniach klinicznych częstość występowania niewydolności serca (wspólna nazwa obejmująca zgłoszone zdarzenia, przede wszystkim niewydolność serca oraz zastoinową niewydolność serca) była większa wśród pacjentów przyjmujących dutasteryd w skojarzeniu z alfa-adrenolitykiem, głównie tamsulosyną, niż wśród pacjentów nie przyjmujących tego skojarzenia leków.

Niemniej jednak, częstość występowania niewydolności serca w tych badaniach była mniejsza we wszystkich aktywnie leczonych grupach w porównaniu go grupy przyjmującej placebo, a inne dostępne dane dotyczące stosowania dutasterydu lub alfa-adrenolityków nie potwierdzają twierdzenia, że ryzyko zachorowania na choroby układu sercowo-naczyniowego jest zwiększone (patrz punkt 5.1).

Rak gruczołu krokowego oraz nowotwory o wysokim stopniu złośliwości

Badanie REDUCE, 4-letnie, wielośrodkowe, randomizowane badanie kontrolowane placebo, z podwójnie ślepą próbą, badające wpływ dutasterydu w dawce 0,5 mg na dobę na pacjentów w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia raka gruczołu krokowego (w tym mężczyzn w wieku od 50 do 75 lat, ze stężeniem PSA wynoszącym od 2,5 do 10 ng/ml oraz ujemnym wynikiem biopsji gruczołu krokowego przeprowadzonej 6 miesięcy przed zakwalifikowaniem do badania) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. Wyniki tego badania wykazały większą częstość występowania raka gruczołu krokowego o

sumie Gleasona 8-10 punktów w grupie mężczyzn przyjmujących dutasteryd (n=29; 0,9%) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (n=19; 0,6%). Związek pomiędzy przyjmowaniem dutasterydu i występowaniem raka gruczołu krokowego o sumie Gleasona 8-10 punktów nie jest jasny. Z tego względu, mężczyźni przyjmujący Dutamsol Mono należy regularnie oceniać pod kątem występowania raka gruczołu krokowego (patrz punkt 5.1).

Swoisty antygen sterczowy (ang. prostate specific antigen - PSA)

Oznaczenie stężenia swoistego antygeny sterczowego (PSA) jest ważnym wskaźnikiem w wykrywaniu raka gruczołu krokowego. Dutasteryd powoduje obniżenie średniego stężenia PSA o około 50% po 6 miesiącach kuracji.

U pacjentów otrzymujących dutasteryd, po 6 miesiącach terapii produktem Dutamsol Mono, należy ponownie wyznaczyć wyjściowe stężenie PSA. Od tego momentu zaleca się regularnie monitorować wartości PSA. Jakikolwiek potwierdzony wzrost w porównaniu do najniższego stężenia PSA podczas przyjmowania produktu Dutamsol Mono może sygnalizować obecność raka gruczołu krokowego lub niestosowanie się do zaleceń terapii produktem Dutamsol Mono. Taki przypadek należy starannie ocenić, nawet jeśli wartości PSA pozostają w granicach normy dla mężczyzn nie przyjmujących inhibitora 5-alfa reduktazy (patrz punkt 5.1). Podczas interpretacji wartości PSA w przypadku pacjenta przyjmującego produkt Dutamsol Mono, należy wziąć pod uwagę jego wcześniejsze wyniki PSA.

Terapia produktem Dutamsol Mono nie koliduje ze stosowaniem PSA jako narzędzia wspomagającego diagnozowanie raka gruczołu krokowego po ustaleniu nowego stężenia wyjściowego.

Całkowite stężenie PSA w surowicy powraca do wartości wyjściowej w ciągu 6 miesięcy od zaprzestania leczenia. Stosunek wolnego PSA do całkowitego PSA pozostaje stały nawet pod wpływem dutasterydu. Jeśli lekarz zdecyduje się zastosować wartość wolnego PSA wyrażoną w procentach w diagnostyce raka gruczołu krokowego u mężczyzn poddawanych terapii produktem Dutamsol Mono, skorygowanie otrzymanej wartości nie jest konieczne.

Badanie prostaty przez odbyt, jak również inne badania pod kątem obecności raka gruczołu krokowego należy przeprowadzać zanim pacjent rozpocznie terapię produktem Dutamsol Mono, a następnie regularnie w określonych odstępach czasu.

Uszkodzone kapsułki

Dutasteryd jest wchłaniany przez skórę, w związku z czym kobiety, dzieci oraz młodzież muszą unikać kontaktu z uszkodzonymi kapsułkami (patrz punkt 4.6). Jeśli dojdzie do kontaktu z uszkodzonymi kapsułkami, miejsce kontaktu należy natychmiast umyć wodą z mydłem.

Zaburzenia czynności wątroby

Działanie dutasterydu nie było badane u pacjentów z chorobami wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania dutasterydu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (patrz punkt 4.2, punkt 4.3 oraz punkt 5.2).

Nowotwór gruczołu sutkowego

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu dutasterydu do obrotu odnotowano rzadkie przypadki zgłoszeń wystąpienia nowotworów gruczołu sutkowego u mężczyzn przyjmujących dutasteryd. Jednakże, badania epidemiologiczne nie wykazały wzrostu ryzyka rozwoju nowotworu gruczołu sutkowego u mężczyzn, którzy stosują inhibitory 5-alfa reduktazy (patrz punkt 5.1). Lekarze powinni informować pacjentów aby niezwłocznie zgłaszali jakiegokolwiek zmiany w tkance sutka, takie, jak grudki lub wydzielina z brodawki sutkowej.

Ten produkt leczniczy zawiera lecytynę pozyskiwaną z oleju sojowego. Jeśli pacjent ma alergię na orzeszki ziemne lub soję, nie powinien stosować tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.3).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi oraz inne rodzaje interakcji

Informacje na temat zmniejszenia stężenia PSA w surowicy w trakcie terapii dutasterydem oraz wytyczne dotyczące wykrywania raka gruczołu krokowego, patrz punkt 4.4.

Wpływ innych leków na farmakokinetykę dutasterydu

Stosowanie razem z CYP3A4 oraz inhibitorami P-glikoproteiny:

Dutasteryd jest eliminowany głównie poprzez przemiany metaboliczne. Badania w warunkach *in vitro* wskazują, że metabolizm jest katalizowany przez CYP3A4 oraz CYP3A5. Nie przeprowadzono żadnych formalnych badań interakcji z silnymi inhibitorami CYP3A4. Jednak w populacyjnym badaniu farmakokinetycznym stwierdzono, że stężenie dutasterydu w surowicy było średnio od 1,6 do 1,8 razy większe u niewielkiej liczby pacjentów leczonych jednocześnie werapamilem lub diltiazemem (umiarkowane inhibitory CYP3A4 oraz inhibitory P-glikoproteiny) niż u innych pacjentów.

Długotrwałe jednoczesne stosowanie dutasterydu z lekami, które są silnymi inhibitorami enzymu 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- α reduktazy. Niemniej jednak, można rozważyć zmniejszenie częstotliwości podawania dutasterydu, jeśli zaobserwowane zostaną działania niepożądane. 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, 5 mg dawki dutasterydu nie miało wpływu na farmakokinetykę dutasterydu.

Wpływ dutasterydu na farmakokinetykę innych leków

Dutasteryd nie ma żadnego wpływu na farmakokinetykę warfaryny oraz digoksyny. Wskazuje to, że dutasteryd nie hamuje ani nie indukuje aktywności CYP2C9 lub transportera P-glikoproteiny. W badaniach nad interakcjami różnych leków przeprowadzonych w warunkach *in vitro* wykazano, że dutasteryd nie hamuje aktywności enzymów CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP3A4.

W niewielkim badaniu (n = 24) trwającym dwa tygodnie, przeprowadzonym na zdrowych mężczyznach, wykazano, że dutasteryd (0,5 mg na dobę) nie miał wpływu na farmakokinetykę tamsulosyny ani terazosyny. Badanie to nie wykazało żadnych interakcji farmakodynamicznych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu Dutamsol Mono jest przeciwwskazane u kobiet.

Płodność

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

Ciąża

Podobnie jak inne inhibitory 5-alfa reduktazy, dutasteryd hamuje konwersję testosteronu do dihydrotestosteronu i jeśli zostanie podany kobiecie w ciąży, może zahamować rozwój zewnętrznych narządów płciowych płodu płci męskiej (patrz punkt 4.4). Z nasienia pacjentów przyjmujących dutasteryd w dawce 0,5 mg na dobę odzyskano niewielkie ilości dutasterydu. Nie wiadomo, czy dojdzie do szkodliwego wpływu na płód płci męskiej, jeśli kobieta w ciąży ma kontakt z nasieniem pacjenta, który jest leczony dutasterydem (największe ryzyko występuje w czasie pierwszych 16 tygodni ciąży).

Podobnie jak w przypadku stosowania wszystkich inhibitorów 5-alfa reduktazy, w celu uniknięcia kontaktu z nasieniem, zaleca się, aby pacjent stosował prezerwatywę, jeśli partnerka pacjenta 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 ludzkiego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie właściwości farmakokinetycznych dutasterydu, nie przewiduje się, aby terapia dutasterydem miała wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

DUTASTERYD W MONOTERAPII

U około 19% z 2167 pacjentów, którym podawano dutasteryd w trwających 2 lata badaniach fazy III kontrolowanych placebo, wystąpiły działania niepożądane podczas pierwszego roku leczenia. Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i dotyczyła układu rozrodczego.

W okresie kolejnych 2 lat, podczas kontynuacji badań prowadzonych na zasadzie otwartej próby, nie stwierdzono zmian w profilu zdarzeń niepożądanych.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane pochodzące z kontrolowanych badań klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu dutasterydu do obrotu. Wymienione działania niepożądane, które odnotowano w badaniach klinicznych to zdarzenia niepożądane, na które, w ocenie badacza, wpływ miał stosowany lek (występujące z częstością większą lub równą 1%) a które wystąpiły częściej u pacjentów leczonych dutasterydem, niż u pacjentów leczonych placebo w pierwszym roku terapii. Działania niepożądane odnotowane w okresie po wprowadzeniu dutasterydu do obrotu zidentyfikowano na podstawie spontanicznych zgłoszeń, dlatego rzeczywista częstość występowania tych działań nie jest znana:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania na podstawie danych pochodzących z badań klinicznych	
		Częstość występowania w	Częstość występowania w

		pierwszym roku terapii (n=2167)	drugim roku terapii (n=1744)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja*	6,0%	1,7%
	Zmienione (zmniejszone) libido*	3,7%	0,6%
	Zaburzenia wytrysku nasienia*^	1,8%	0,5%
	Zaburzenia piersi ⁺	1,3%	1,3%
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, świąd, pokrzywkę, miejscowy obrzęk oraz obrzęk naczynioruchowy	Częstość występowania oceniona na podstawie danych pochodzących z okresu po wprowadzeniu dutasterydu do obrotu	
		Nieznana	
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Nieznana	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (przede wszystkim utrata owłosienia ciała), nadmierne owłosienie	Niezbyst często	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ból i obrzęk jąder	Nieznana	

* Wskazane działania niepożądane dotyczące aktywności seksualnej mają związek z terapią dutasterydem (w tym monoterapią oraz leczeniem skojarzonym z tamsulosyną). Działania te mogą utrzymywać się po zakończeniu leczenia dutasterydem. Nie wiadomo, jaka jest rola dutasterydu w utrzymywaniu się działań niepożądanych.

⁺ w tym tkliwość piersi oraz powiększenie piersi.

[^] w tym zmniejszona objętość nasienia.

DUTASTERYD W SKOJARZENIU Z ALFA-ADRENOLITYKIEM TAMSULOSYNĄ

Dane pochodzące z 4-letniego badania CombAT, porównującego stosowanie dutasterydu w dawce 0,5 mg (n=1623) oraz tamsulosyny w dawce 0,4 mg (n=1611) raz na dobę w monoterapii lub w skojarzeniu (n=1610) wykazały, że częstość występowania wszelkich zdarzeń niepożądanych, na które, w ocenie badacza, wpływ miał stosowany lek w czasie pierwszego, drugiego, trzeciego i czwartego roku leczenia wynosiła odpowiednio 22%, 6%, 4% i 2% dla terapii skojarzonej dutasteryd + tamsulosyna, 15%, 6%, 3% i 2% dla monoterapii dutasterydem oraz 13%, 5%, 2% i 2% dla monoterapii tamsulosyną.

Większa częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie poddanej terapii skojarzonej w pierwszym roku leczenia była spowodowana większą częstością występowania zaburzeń układu rozrodczego, zwłaszcza zaburzeń wytrysku nasienia, obserwowaną w tej grupie.

Zgłoszono następujące zdarzenia niepożądane, na które, w ocenie badacza, wpływ miał stosowany lek, których częstość występowania była większa lub równa 1% w czasie pierwszego roku terapii w badaniu CombAT; częstość występowania tych zdarzeń podczas czterech lat terapii przedstawiono w tabeli poniżej:

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania w okresie leczenia			
		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
	Terapia	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)

	skojarzona ^a (n)					
	Dutasteryd	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)	
	Tamsulosyna	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy					
	Terapia skojarzona ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,2%	
	Dutasteryd	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%	
	Tamsulosyna	1,3%	0,4%	<0,1%	0%	
Zaburzenia serca	Niewydolność serca (termin wspólny ^b)					
	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%	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi, choroby psychiczne, badania diagnostyczne	Impotencja ^c					
	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%	
	Zmienione (zmniejszone) 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%	
	Choroby 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%	

^aTerapia skojarzona = dutasteryd 0,5 mg raz na dobę w skojarzeniu z tamsulosyną 0,4 mg raz na dobę.

^b Wspólny termin niewydolność serca obejmuje zastoinową niewydolność serca, niewydolność serca, niewydolność lewokomorową, ostrą niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, ostrą niewydolność lewokomorową, niewydolność prawokomorową, ostrą niewydolność prawokomorową, niewydolność krążeniowo-oddechową, kardiomiopatię zastoinową.

^{c*} Wskazane działania niepożądane dotyczące aktywności seksualnej mają związek z terapią dutasterydem (w tym monoterapią oraz leczeniem skojarzonym z tamsulosyną). Działania te mogą utrzymywać się po zakończeniu leczenia dutasterydem. Nie wiadomo, jaka jest rola dutasterydu w utrzymywaniu się działań niepożądanych.

^d w tym tkliwość piersi oraz powiększenie piersi.

[^]w tym zmniejszona objętość nasienia.

INNE DANE

Badanie REDUCE wykazało większą częstość występowania raka gruczołu krokowego ze złośliwością wyrażoną w skali Gleasona wynoszącą 8-10 w przypadku mężczyzn leczonych dutasterydem, w porównaniu do mężczyzn przyjmujących placebo (patrz punkty 4.4 i 5.1). Nie ustalono, czy na wyniki tego badania miało wpływ działanie dutasterydu prowadzące do zmniejszenia objętości gruczołu krokowego, czy czynniki związane z badaniem.

W badaniach klinicznych oraz okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono następujące zdarzenia niepożądane: rak gruczołów sutkowych u mężczyzn (patrz punkt 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 181C, 02-222 Warszawa, tel. +48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach nad dutasterydem przeprowadzonych na ochotnikach, przez 7 dni podawano pojedyncze dawki dutasterydu wynoszące do 40 mg/dobę (80-krotność dawki leczniczej) i nie wywołało to 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 swoistego antidotum, dlatego w przypadku podejrzenia przedawkowania należy zastosować odpowiednie leczenie objawowe i wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory 5-alfa reduktazy testosteronu

Kod ACT: G04C B02

Dutasteryd zmniejsza stężenie krążącego dihydrotestosteronu (DHT) poprzez hamowanie aktywności obydwu izoenzymów 5- α reduktazy - zarówno typu 1, jak i typu 2, które uczestniczą w konwersji testosteronu w DHT.

DUTAMSOL MONO JAKO MONOTERAPIA

Wpływ na DHT i (lub) testosteron:

Wpływ dobowej dawki dutasterydu na zmniejszenie stężenia DHT zależy od dawki i obserwuje się go w ciągu 1-2 tygodni (zmniejszenie odpowiednio o 85% oraz 90%).

U pacjentów z BPH leczonych dutasterydem w dawce 0,5 mg/dobę, uśrednione zmniejszenie stężenia DHT w surowicy wynosiło 94% w 1. roku oraz 93% w 2. roku, a uśredniony wzrost stężenia testosteronu

w surowicy wynosił 19% w roku 1. jak i 2.

Wpływ na objętość gruczołu krokowego:

Zaobserwowano znaczne zmniejszenie objętości gruczołu krokowego już w miesiąc po rozpoczęciu terapii i objętość ciągle malała do miesiąca 24. ($p < 0,001$). Stosowanie dutasterydu prowadziło do średniego zmniejszenia objętości gruczołu krokowego wynoszącego 23,6% (z 54,9 ml w punkcie początkowym do 42,1 ml) w miesiącu 12. w porównaniu do średniego zmniejszenia objętości wynoszącego 0,5% (z 54,0 ml do 53,7 ml) w grupie pacjentów przyjmujących placebo. Znaczne ($p < 0,001$) zmniejszenie zaobserwowano również w objętości strefy przejściowej gruczołu krokowego począwszy już od pierwszego miesiąca i postępujące przez 24 miesiące, w którym w miesiącu 12. średnie zmniejszenie objętości strefy przejściowej gruczołu krokowego wynosiło 17,8% (z 26,8 ml w punkcie początkowym do 21,4 ml) w grupie pacjentów otrzymujących dutasteryd, w porównaniu do średniego zwiększenia o 7,9% (z 26,8 ml do 27,5 ml) w grupie przyjmującej placebo. Zmniejszenie objętości gruczołu krokowego w czasie pierwszych 2 lat badania z podwójnie ślepą próbą, utrzymywało się przez kolejne 2 lata podczas kontynuacji tych badań na zasadzie próby otwartej. Zmniejszenie wymiarów gruczołu krokowego prowadzi do poprawy w zakresie objawów oraz do zmniejszenia ryzyka konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego związanego z AUR oraz BPH.

Skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne

U 4325 uczestników badania płci męskiej z objawami BPH o nasileniu od umiarkowanego do ostrego, u których objętość gruczołu krokowego wynosiła ≥ 30 ml a wartości PSA znajdowały się w zakresie od 1,5 do 10 ng/ml, obserwowano wpływ dutasterydu w dawce 0,5 mg/dobę lub placebo w trzech dwuletnich, wieloośrodkowych, międzynarodowych badaniach kontrolowanych placebo z podwójnie ślepą próbą, badających skuteczność. Następnie badania kontynuowano na zasadzie próby otwartej przez okres do 4 lat, a wszyscy uczestnicy tej fazy otrzymywali taką samą dawkę dutasterydu wynoszącą 0,5 mg. Czteroletni okres badania ukończyło 37% pacjentów pierwotnie przydzielonych do grupy placebo oraz 40% pacjentów pierwotnie przyjmujących dutasteryd. Większość (71%) z 2340 pacjentów uczestniczących w badaniach prowadzonych na zasadzie próby otwartej ukończyło dodatkowy dwuletni okres obserwacji.

Najważniejsze parametry skuteczności klinicznej obejmowały Indeks objawów Amerykańskiego Stowarzyszenia Urologicznego (ang. American Urological Association Symptom Index - AUA-SI), maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max}) oraz częstość występowania ostrego zatrzymania moczu oraz leczenia zabiegowego związanego z BPH.

AUA-SI jest kwestionariuszem punktowej oceny dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów, składającym się z 7 pytań (maksymalny wynik 35 punktów). Wyjściowa wartość AUA-SI wynosiła średnio 17 punktów. Po upływie 6 miesięcy, 1 roku i 2 lat leczenia w grupie pacjentów przyjmujących 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 pomiędzy grupami były istotne statystycznie. Poprawa wartości AUA-SI, stwierdzona w pierwszych dwóch latach podczas badań z podwójnie ślepą próbą, utrzymywała się w kolejnych dwóch latach podczas kontynuacji tych badań na zasadzie próby otwartej.

Q_{max} (maksymalny przepływ cewkowy):

Średnia wartość Q_{max} w punkcie początkowym badań wynosiła ok. 10 ml/sek (prawidłowa wartość $Q_{max} \geq 15$ ml/sek). Po jednym roku i po dwóch latach terapii przepływ w grupie przyjmującej placebo poprawił się odpowiednio o 0,8 i 0,9 ml/sek oraz odpowiednio o 1,7 oraz 2,0 ml/sek w grupie przyjmującej dutasteryd. Różnica pomiędzy grupami była statystycznie istotna począwszy od miesiąca 1. do miesiąca

24. Poprawa tempa maksymalnego przepływu cewkowego zaobserwowana w ciągu pierwszych 2 lat badania z podwójnie ślepą utrzymywało się w kolejnych dwóch latach podczas kontynuacji tych badań na zasadzie próby otwartej.

Ostre zatrzymanie moczu oraz interwencja chirurgiczna

Po dwóch latach terapii, częstość występowania AUR wynosiła 4,2% w grupie pacjentów przyjmującej placebo, w porównaniu do 1,8% w grupie pacjentów przyjmującej dutasteryd (57% zmniejszenie ryzyka). Różnica jest statystycznie istotna i oznacza, że 42 pacjentów (95% PU 30-73) należy leczyć przez dwa lata aby uniknąć wystąpienia jednego epizodu AUR.

Prawdopodobieństwo zabiegu chirurgicznego związanego z BPH po dwóch latach wynosił 4,1% w grupie przyjmującej placebo oraz 2,2% w grupie przyjmującej dutasteryd (48% zmniejszenie ryzyka). Różnica jest statystycznie istotna i oznacza, że 51 pacjentów (95% PU 33-109) należy leczyć przez dwa lata aby uniknąć jednego zabiegu chirurgicznego.

Wpływ na włosy

Wpływ dutasterydu na włosy formalnie nie był przedmiotem badań w trakcie programu III fazy, jednakże inhibitory 5-alfa-reduktazy mogły hamować wypadanie włosów oraz powodować wzrost włosów u uczestników badania, u których występowało łysienie typu męskiego (łysienie androgenowe).

Wpływ na czynność tarczycy

Wpływ na czynność tarczycy oceniano u zdrowych mężczyzn w badaniu trwającym jeden rok. Stężenie wolnej tyroksyny było stabilne podczas terapii dutasterydem, jednak stężenie TSH było nieznacznie podwyższone (o 0,4 MCIU/ml) w porównaniu do grupy stosującej placebo na koniec terapii trwającej jeden rok. Niemniej jednak, stężenie TSH było zmienne, uśrednione zakresy TSH (1,4 - 1,9 MCIU/ml) pozostawały w normie (0,5 - 5/6 MCIU/ml), stężenie wolnej tyroksyny było stabilne, w ramach normy zarówno w grupie przyjmującej placebo, jak i w grupie przyjmującej dutasteryd, zmian stężenia TSH nie uznano klinicznie istotne. W żadnym z badań klinicznych nie stwierdzono niekorzystnego wpływu dutasterydu na czynność tarczycy.

Nowotwór 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 dodatkowych przypadków zachorowań na nowotwór gruczołu sutkowego w żadnej z leczonych grup.

Dwa kliniczno-kontrolne, epidemiologiczne badania, jedno przeprowadzone na podstawie danych z bazy danych w Stanach Zjednoczonych (n=339 przypadki nowotworu piersi oraz n=6 780 pacjentów z grupy kontrolnej), a drugie w Zjednoczonym Królestwie (n=398 przypadków nowotworu gruczołu sutkowego oraz n=3 930 pacjentów z grupy kontrolnej) nie wykazały podwyższonego ryzyka rozwoju nowotworu gruczołu sutkowego u mężczyzn podczas stosowania inhibitorów 5-alfa reduktazy (patrz punkt 4.4). Wyniki z pierwszego badania nie wykazały powiązania pomiędzy występowaniem nowotworu gruczołu sutkowego u mężczyzn (ryzyko względne przez okres stosowania wynoszący ≥ 1 rok przed rozpoznaniem nowotworu gruczołu sutkowego w porównaniu do okresu stosowania wynoszącego < 1 rok: 0,70: 95% PU 0,34; 1,45). W drugim badaniu szacunkowy iloraz szans rozwoju nowotworu gruczołu sutkowego mającego związek ze stosowaniem inhibitorów 5-alfa reduktazy, w porównaniu do pacjentów

niestosujących inhibitorów 5-alfa reduktazy, wynosił 1,08: 95% PU 0,62; 1,87).

Nie ustalono związku przyczynowego pomiędzy występowaniem nowotworu gruczołu sutkowego u mężczyzn a długotrwałym stosowaniem dutasterydu.

Wpływ na płodność mężczyzn

Wpływ dutasterydu w dawce 0,5 mg/dzień na właściwości nasienia oceniono u zdrowych ochotników w wieku od 18 do 52 lat (n=27 dutasteryd, n=23 placebo) w okresie terapii trwającej 52 tygodnie oraz okresu obserwacji trwającego 24 tygodnie. W 52 tygodniu, średni odsetek zmniejszenia w porównaniu do wartości początkowej całkowitej ilości plemników, objętości nasienia oraz ruchliwości plemników wynosił odpowiednio 23%, 26% oraz 28% w grupie przyjmującej dutasteryd, kiedy wartości skorygowano pod kątem zmian od wartości początkowej w grupie przyjmującej placebo. Stężenie plemników oraz ich morfologia nie były zmienione. Po 24 tygodniach okresu obserwacji, średnia procentowa zmiana całkowitej liczby plemników w grupie przyjmującej dutasteryd była o 23% niższa od wartości początkowej. Chociaż średnie wartości wszystkich parametrów we wszystkich punktach czasowych pozostawały w granicach normy i nie spełniły określonych wcześniej kryteriów dla klinicznie istotnej zmiany (30%), u dwóch uczestników badania z grupy przyjmującej dutasteryd w 52 tygodniu zaobserwowano zmniejszenie liczby plemników większe niż 90% w porównaniu do wartości początkowej, a po 24 tygodniach okresu obserwacji nastąpiła u nich częściowa poprawa. Nie można wykluczyć zmniejszenia płodności u mężczyzn.

DUTASTERYD W SKOJARZENIU Z ALFA-ADRENOLITYKIEM TAMSULOSYNĄ

W wieloośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, prowadzonym w grupach równoległych, oceniono stosowanie dutasterydu w dawce 0,5 mg/dobę (n=1 623), tamsulosyny w dawce 0,4 mg/dobę (n=1 611) lub skojarzenia dutasterydu w dawce 0,5 mg z tamsulosyną w dawce 0,4 mg (n = 1 610) u pacjentów z objawami BPH o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których prostata miała objętość ≥ 30 ml a wartość PSA była w granicach normy wynoszącej od 1,5 do 10 ng/l (badanie CombAT). Około 53% uczestników badania przechodziło wcześniej terapię inhibitorem 5-alfa reduktazy lub alfa-adrenolitykiem. Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności w ciągu pierwszych 2 lat terapii była zmiana w skali nasilenia objawów związanych z gruczołem krokowym (ang. International Prostate Symptom Score - IPSS), narzędziu składającym się z ośmiu punktów, które powstało w oparciu o AUA-SI i zawiera dodatkowe pytanie dotyczące 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 istotność w skali IPSS od 3 miesiąca w porównaniu do dutasterydu i od 9 miesiąca w porównaniu do tamsulosyny. Dla terapii skojarzonej uzyskano znamienność dla Q_{max} od 6 miesiąca w porównaniu do zarówno dutasterydu jak i tamsulosyny.

Pierwszorzędowny punkt końcowy dotyczący skuteczności w 4. roku terapii obejmował czas do pierwszego wystąpienia AUR lub konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego związanego z BPH. Po 4 latach terapii, terapia skojarzona w sposób istotny statystycznie zmniejszyła ryzyko wystąpienia AUR lub konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego związanego z BPH (65,8% zmniejszenie ryzyka $p < 0,001$ [95% PU 54,7% do 74,1%]) w porównaniu do monoterapii tamsulosyną. Częstość występowania AUR lub konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego związanego z BPH do roku 4. wynosiła 4,2% dla terapii skojarzonej i 11,9% dla tamsulosyny ($p < 0,001$). W porównaniu do monoterapii dutasterydem, terapia skojarzona zmniejszyła ryzyko występowania AUR lub konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego związanego z BPH o 19,6% ($p = 0,18$ [95% PU - 10,9% do 41,7%]). Częstość występowania ostrego zatrzymania moczu (AUR) 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 terapii obejmowały czas do progresji klinicznej (na którą, zgodnie z definicją, składają się: pogorszenie wyniku IPSS o ≥ 4 punkty, zdarzenia AUR mające związek z BPH, nietrzymanie moczu, zakażenie układu moczowego (ang. urinary tract infection - UTI), oraz niewydolność nerek) zmiana w skali nasilenia objawów związanych z gruczołem krokowym (IPSS), maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max}) oraz objętość prostaty. Wyniki po 4 latach terapii zostały przedstawione poniżej:

Parametr	Punkt czasowy	Terapia skojarzona	Dutasteryd	Tamsulosyna
AUR lub konieczność przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego związanego z BPH (%)	Występowanie w miesiącu 48.	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 w porównaniu do wartości początkowej)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^b	[16,4] -3,8 ^a
Q_{max} (ml/sek)	[Wartość początkowa] Miesiąc 48 (zmiana w porównaniu do wartości początkowej)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a
Objętość gruczołu krokowego (ml)	[Wartość początkowa] Miesiąc 48 (zmiana w porównaniu do wartości początkowej)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
Strefa przejściowa gruczołu krokowego (ml)#	[Wartość początkowa] Miesiąc 48 (zmiana w porównaniu do wartości początkowej)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
Indeks wpływu BPH (BII) (jednostki)	[Wartość początkowa] Miesiąc 48 (zmiana w porównaniu do wartości początkowej)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a
IPSS pytanie 8 (stan zdrowia mający związek z BPH) (jednostki)	[Wartość początkowa] Miesiąc 48 (zmiana w porównaniu do wartości początkowej)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

Wartości początkowe to średnie wartości a zmiany w porównaniu do wartości początkowej to korygowane średnie zmiany.

* Na progresję kliniczną, zgodnie z definicją, składają się: Pogorszenie wyniku IPSS o ≥ 4 punkty, zdarzenia AUR mające związek z BPH, UTI oraz niewydolność nerek.

Zmierzone w wybranych ośrodkach (13% losowo przydzielonych pacjentów)

a. Znaczenie osiągnięte w skojarzeniu ($p < 0,001$) wobec tamsulosyny w miesiącu 48

b. Znaczenie osiągnięte w skojarzeniu ($p < 0,001$) wobec dutasterydu w miesiącu 48

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE Z UKŁADEM SERCOWO-NACZYNIOWYM:

W 4 letnim badaniu BPH nad dutasterydem w skojarzeniu z tamsulosyną przeprowadzonym na 4844 mężczyznach (badanie CombAT), częstość występowania zdarzeń objętych wspólną nazwą *niewydolność serca* w grupie pacjentów, w której stosowano terapię skojarzoną (14/1610; 0,9%) była większa niż w przypadku grupy, w której stosowano monoterapię: dutasterydem, (4/1623; 0,2%) oraz tamsulosyną, (10/1611; 0,6%).

W oddzielnym 4-letnim badaniu obejmującym 8231 mężczyzn w wieku od 50 do 75 lat, u których przeprowadzono wcześniej biopsję pod kątem obecności nowotworu prostaty oraz wartości początkowej PSA wynoszącej od 2,5 ng/ml do 10,0 ng/ml w przypadku mężczyzn w wieku od 50 do 60 lat lub od 3 ng/ml do 10,0 ng/ml w przypadku mężczyzn w wieku starszym niż 60 lat) (badanie REDUCE), częstość występowania zdarzeń objętych wspólną nazwą *niewydolność serca* u uczestników badania przyjmujących dutasteryd w dawce 0,5 mg raz na dobę (30/4105; 0,7%) była większa w porównaniu do uczestników badania przyjmujących placebo (16/4126; 0,4%). Analiza post-hoc tego badania wykazała większą częstość występowania zdarzeń objętych wspólną nazwą *niewydolność serca* u uczestników badania równocześnie przyjmujących dutasteryd oraz alfa-adrenolityk (12/1152; 1,0%), w porównaniu do uczestników badania przyjmujących dutasteryd bez alfa-adrenolityku (18/2953; 0,6%), placebo oraz alfa-adrenolityk (1/1399; $< 0,1\%$), lub placebo bez alfa-adrenolityku (15/2727; 0,6%) (patrz punkt 4.4).

W metaanalizie 12 randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych użyciem placebo lub komparatora ($n=18\ 802$), w której porównywano ryzyko rozwoju zdarzeń niepożądanych mających związek z układem krążenia, powstałych w wyniku stosowania dutasterydu (poprzez porównanie z osobami z grupy kontrolnej), nie odnotowano spójnego, statystycznie istotnego wzrostu ryzyka wystąpienia niewydolności serca (RR 1,05; 95% PU 0,71; 1,57), ostrego zawału mięśnia sercowego (RR 1,00; 95% PU 0,77; 1,30) lub udaru (RR 1,20; 95% PU 0,88; 1,64).

Rak gruczołu krokowego oraz nowotwory o wysokim stopniu złośliwości

W 4-letnim badaniu porównującym zastosowanie placebo oraz dutasterydu u 8231 mężczyzn w wieku od 50 do 75 lat, u których przeprowadzono wcześniej biopsję pod kątem obecności nowotworu prostaty, której wynik był ujemny, oraz wartości początkowej PSA wynoszącej od 2,5 ng/ml do 10,0 ng/ml w przypadku mężczyzn w wieku od 50 do 60 lat lub od 3 ng/ml do 10,0 ng/ml w przypadku mężczyzn w wieku starszym niż 60 lat) (badanie REDUCE), udostępniono do analizy dane 6706 uczestników badania, u których przeprowadzono biopsje (zgodnie z protokołem badania), aby określić wynik w skali Gleasona. U 1517 uczestników badania tego badania zdiagnozowano raka gruczołu krokowego. W większości przypadków raka gruczołu krokowego, którego można było wykryć za pomocą biopsji w obydwu grupach badania stwierdzono niską złośliwość (wynik w skali Gleasona 5-6, 70%).

Odsetek przypadków raka gruczołu krokowego o sumie Gleasona 8-10 był większy w grupie przyjmującej dutasteryd ($n=29$; 0,9%) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo ($n=19$; 0,6%) ($p=0,15$). W latach 1-2, liczba uczestników badania uczestników badania, u których zdiagnozowano raka gruczołu krokowego o sumie Gleasona 8-10 była podobna w grupie przyjmującej dutasteryd ($n=17$; 0,5%)

i w grupie przyjmującej placebo (n=18; 0,5%). W latach 3-4, zdiagnozowano więcej przypadków raka gruczołu krokowego o sumie Gleasona 8-10 w grupie przyjmującej dutasteryd (n=12; 0,5%) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (n=1; 0,1%) (p=0,0035). Brak jest dostępnych danych dotyczących działania dutasterydu w okresie dłuższym niż 4 lata u mężczyzn w grupie ryzyka rozwoju raka gruczołu krokowego. Odsetek uczestników badania, u których zdiagnozowano raka gruczołu krokowego o sumie Gleasona 8-10 był spójny we wszystkich okresach badania (lata 1-2 i lata 3-4) w grupie przyjmującej dutasteryd (0,5% w każdym okresie), natomiast w grupie przyjmującej placebo odsetek uczestników badania, u których zdiagnozowano raka gruczołu krokowego o sumie Gleasona 8-10 był niższy w latach 3-4 niż w latach 1-2 (odpowiednio <0,1% wobec 0,5%) (patrz punkt 4.4). Nie wykazano żadnej różnicy we odsetku przypadków raka gruczołu krokowego o sumie Gleasona 7-10 (p=0,81).

W dodatkowym dwuletnim okresie obserwacji w badaniu REDUCE nie zaobserwowano żadnych nowych przypadków raka gruczołu krokowego o sumie Gleasona 8-10.

W 4-letnim badaniu BPH (CombAT) nie wykonano żadnych biopsji zgodnie z protokołem, a wszystkie rozpoznania przypadków raka gruczołu krokowego postawiono w oparciu o biopsje potwierdzające diagnozę, odsetek przypadków raka gruczołu krokowego o sumie Gleasona 8-10 (n=8; 0,5%) dla dutasterydu, (n=11; 0,7%) dla tamsulosyny oraz (n=5; 0,3%) dla terapii skojarzonej.

Cztery różne badania epidemiologiczne obejmujące populacje (dwa z nich opierały się na populacji ogółem wynoszącej 174 895, jedno na populacji wynoszącej 13 892 i jedno na populacji wynoszącej 38 058) wykazały, że stosowanie inhibitorów 5-alfa reduktazy nie ma związku z występowaniem raka gruczołu krokowego o dużej złośliwości, rak gruczołu krokowego ani z ogólną śmiertelnością.

Związek pomiędzy stosowaniem dutasterydu a występowaniem raka gruczołu krokowego o dużej złośliwości nie jest jasny.

Wpływ na funkcje seksualne:

Wpływ stosowania terapii skojarzonej dutasteryd-tamsulosyna w stałej dawce na funkcje seksualne został oceniony w badaniu kontrolowanym placebo z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym na aktywnych seksualnie mężczyznach z BPH (n=243 skojarzenie dutasteryd-tamsulosyna, n=246 placebo).

Zaobserwowano statystycznie istotne (p<0,001) zmniejszenie (pogorszenie) wyniku liczbowego w Kwestionariuszu dotyczącym zdrowia seksualnego mężczyzn (ang. Men's Sexual Health Questionnaire - MSHQ) w miesiącu 12 w grupie przyjmującej terapię skojarzoną. Zmniejszenie wiązało się głównie z pogorszeniem kwestii związanych z wytryskiem oraz ogólną satysfakcją, a nie z erekcją. Takie działanie nie miało wpływu na postrzeganie terapii skojarzonej przez uczestników badania, którą oceniono jako przynoszącą statystycznie istotnie więcej zadowolenia w trakcie trwania badania w porównaniu do placebo (p<0,05). W badaniu tym, zdarzenia niepożądane mające związek z funkcjami seksualnymi wystąpiły w trakcie 12 miesięcy trwania terapii i około połowa z nich ustąpiła w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia.

Wiadomo jest, że skojarzenie dutasteryd-tamsulosyna oraz monoterapia dutasterydem powodują działania niepożądane związane z funkcjami seksualnymi (patrz punkt 4.8).

Jak zaobserwowano w innych badaniach klinicznych, w tym w badaniach CombAT oraz REDUCE, częstość występowania zdarzeń niepożądanych powiązanych z funkcjami seksualnymi maleje z czasem podczas ciągłego stosowania terapii.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia dutasterydu w surowicy po podaniu doustnym pojedynczej dawki dutasterydu wynoszącej 0,5 mg wynosi od 1 do 3 godzin. Całkowita dostępność biologiczna wynosi około 60%. Spożycie posiłku nie ma na nią wpływu.

Dystrybucja

Dutasteryd charakteryzuje się dużą objętością dystrybucji (od 300 do 500 l) i w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (>99,5%) Standardowe dobowe doustne dawkowanie dutasterydu umożliwia uzyskanie stężenia dutasterydu w surowicy stanowiącego 65% stanu ustalonego po 1 miesiącu i około 90% po 3 miesiącach.

Stężenie w stanie ustalonym (CSS) wynoszące około 40 ng/ml, osiągane jest po 6 miesiącach przyjmowania dawki wynoszącej 0,5 mg na dobę. Stężenie dutasterydu w nasieniu stanowi około 11,5% stężenia w surowicy krwi.

Transformacja biologiczna

Dutasteryd jest w znacznym stopniu metabolizowany *in vivo*. W warunkach *in vitro*, dutasteryd jest metabolizowany przez cytochrom P450 3A4 oraz 3A5 do trzech metabolitów monohydroksylowych oraz jednego metabolitu dihydroksylowego.

Po podawaniu doustnym dutasterydu w dawce 0,5 mg/dobę aż do uzyskania stanu ustalonego, od 1,0% do 15,4% (średnia wynosząca 5,4%) podanej dawki jest wydalana w niezmienionej formie z kałem. Pozostała część jest wydalana z kałem w formie 4 głównych metabolitów obejmujących 39%, 21%, 7% i 7% wszystkich produktów przemiany dutasterydu oraz 6 pozostałych metabolitów (każdy z nich stanowi mniej niż 5% produktów przemiany). W ludzkim moczu wykrywa się tylko śladowe ilości niezmienionego dutasterydu (mniej niż 0,1% dawki).

Eliminacja

Eliminacja dutasterydu zależy od przyjętej dawki, a sam proces przebiega równolegle przez dwie drogi metaboliczne - jedną, która ulega wysyceniu po osiągnięciu istotnych klinicznie stężeń oraz drugą, która nie ulega wysyceniu.

Przy niskim stężeniu w surowicy (mniejszym niż 3 ng/ml) jest szybko eliminowany poprzez obie drogi metaboliczne: zależną i niezależną od stężenia. Wykazano, że pojedyncze dawki w wysokości 5 mg lub mniejsze ulegają szybkiej eliminacji i mają krótki czas półtrwania wynoszący od 3 do 9 dni.

Przy osiągnięciu stężenia terapeutycznego, po wielokrotnym przyjęciu dawki w wysokości 0,5 mg/dobę, przeważa powolna liniowa droga eliminacji z czasem połowicznego rozpadu wynoszącym ok. 3-5 tygodni.

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka dutasterydu oceniano u 36 zdrowych uczestników badania płci męskiej w wieku od 24 do 87 lat po podaniu pojedynczej dawki tego leku wynoszącej 5 mg. Nie odnotowane żadnego istotnego wpływu wieku na metabolizm leku, jednak czas połowicznego rozpadu był krótszy u mężczyzn poniżej 50 roku życia. Porównując grupę badanych w wieku 50-69 lat z grupą badanych w wieku powyżej 70 roku życia, czas połowicznego rozpadu nie różnił się statystycznie.

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano, jaki jest wpływ farmakokinetyki dutasterydu na zaburzenia czynności nerek. Jednakże, mniej niż 0,1% dawki stale przyjmowanego dutasterydu 0,5 mg jest wydalane z moczem. Nie przewiduje się więc klinicznie istotnego zwiększenia stężenia dutasterydu w osoczu u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ farmakokinetyki dutasterydu na niewydolność wątroby nie był przedmiotem badań (patrz punkt 4.3). Jako że dutasteryd jest eliminowany głównie przez metabolizm, przewiduje się, że jego stężenie w osoczu będzie podniesione u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby a czas półtrwania będzie wydłużony (patrz punkt 4.2 i punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Aktualne badania dotyczące ogólnej toksyczności, genotoksyczności oraz rakotwórczości nie wykazały żadnego zagrożenia dla ludzi.

Badania nad szkodliwym działaniem na rozrodczość u szczurów płci męskiej wykazały mniejszą wagę gruczołu krokowego oraz pęcherzyków nasiennych, mniejsze wydzielanie z gruczołów płciowych dodatkowych oraz zmniejszenie wskaźników płodności (spowodowane farmakologicznym wpływem dutasterydu). Znaczenie kliniczne tych ustaleń nie jest znane.

Podobnie, jak w przypadku innych inhibitorów 5-alfa reduktazy, zaobserwowano feminizację płodów męskich szczurów i królików, gdy dutasteryd był podawany w trakcie ciąży. Dutasteryd wykryto we krwi samic szczurów po kopulacji z samcami szczurów leczonych dutasterydem. Gdy dutasteryd podawano naczelnym w ciąży, przy stężeniach leku we krwi znacznie większych niż stężenie, które może wystąpić w nasieniu mężczyzn, nie odnotowano feminizacji płodów męskich. Jest mało prawdopodobne, aby kontakt z dutasterydem w nasieniu miał negatywny wpływ na płód płci męskiej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wypełnienie kapsułki:

Butylohydroksytoluen (E 321)

Glicerolu monokaprylokapronian typ I

Otoczka kapsułki:

Żelatyna

Glicerol

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Inne składniki:

Triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

Lecytyna sojowa (E 322)

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe, nieprzejrzyste blistry z foliiPVC/PVDC/Aluminium zawierające 10, 30, 50, 60 lub 90 kapsułek miękkich.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Dutasteryd jest wchłaniany przez skórę. Z tego względu należy unikać kontaktu z uszkodzonymi kapsułkami. Jeśli dojdzie do kontaktu z uszkodzonymi kapsułkami, miejsce kontaktu należy natychmiast umyć 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

Solinea Sp. z o.o. Sp. K.

Elizówka 65

21-003 Ciecierzyn

Tel. 81-4634882

Faks 81-4634886

e-mail: info@solinea.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

26347

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

09-04-2021

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

12-08-2021