CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Davoster, 0,5 mg, kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 0,5 mg dutasterydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda kapsułka zawiera lecytynę sojową oraz 299,46 mg glikolu propylenowego monokaprylanu.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka

Kapsułki miękkie Davoster to podłużne, miękkie kapsułki żelatynowe (ok. 16,5 x 5,6 mm) koloru jasnożółtego, wypełnione przezroczystym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. benign prostatic hyperplasia, BPH).
Zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich 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

Davoster można stosować w monoterapii lub razem z tamsulozyną (0,4 mg), produktem blokującym receptory α (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Dawkowanie
Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku):
Zalecana dawka produktu Davoster (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 działanie lecznicze może wystąpić we wczesnym okresie stosowania, jednak może upłynąć do 6 miesięcy od początku leczenia zanim osiągnięta zostanie skuteczność terapeutyczna. Nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę dutasterydu, 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 ciężką niewydolnością wątroby stosowanie dutasterydu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Davoster jest przeciwwskazany:
- u pacjentów z nadwrażliwością na dutasteryd, inne inhibitory 5α-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 ciężką niewydolnością wątroby.

Ten produkt leczniczy zawiera lecytynę (może zawierać olej sojowy). Nie stosować w razie stwierdzonej nadwrażliwości na orzeszki ziemne albo soję.

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 związane z układem sercowo-naczyniowym
W dwóch, trwających 4 lata badaniach klinicznych, częstość występowania niewydolności serca (wspólna nazwa określająca zgłoszone zdarzenia, głównie niewydolność serca i zastoinową niewydolność serca) była większa wśród pacjentów przyjmujących w skojarzeniu dutasteryd i lek blokujący receptory α-adrenolityczne, głównie tamsulozynę, 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 stosującą placebo, a inne dostępne dane dotyczące stosowania dutasterydu lub antagonistów receptora α_1-adrenergicznego nie potwierdzają twierdzenia o zwiększonym ryzyku dla układu sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1).

Swoisty antygen sterczowy (PSA)
Oznaczenie stężenia swoistego antygenu sterczowego (ang. Prostate Specific Antygen, PSA) w surowicy jest ważnym elementem diagnostyki raka gruczołu krokowego. Po 6 miesiącach przyjmowania dutasterydu dochodzi do zmniejszenia średniego stężenia PSA w surowicy o około 50%.

Po 6 miesiącach leczenia za pomocą dutasterydu 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 dutasterydu może sygnalizować obecność raka gruczołu krokowego (szczególnie o dużym stopniu złośliwości) lub nieprzestrzeganie przez pacjenta zaleceń dotyczących stosowania dutasterydu. Powoduje to konieczność dokładnej oceny, nawet jeżeli wartości te wciąż znajdują się w zakresie normy dla mężczyzn nieprzyjmujących inhibitorów 5α-reduktazy (patrz punkt 5.1). W ocenie wartości stężenia PSA u pacjentów przyjmujących dutasteryd, należy wziąć pod uwagę wcześniejsze wartości stężenia PSA.

Stosowanie dutasterydu nie wpływa na wykorzystanie stężenia PSA jako narzędzia pomocniczego w rozpoznaniu raka gruczołu krokowego po wyznaczeniu nowego stężenia wyjściowego (patrz punkt 5.1).

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

Przed rozpoczęciem leczenia za pomocą dutasterydu należy wykonać badanie per rectum oraz inne badania wykrywające raka gruczołu krokowego. Badania te należy powtarzać okresowo w trakcie leczenia.

Rak gruczołu krokowego i nowotwory o wysokim stopniu złośliwości

Celem badania REDUCE, będącego badaniem 4-letnim, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym i przeprowadzanym z użyciem placebo, było obserwowanie wpływu podawania 0,5 mg dutasterydu na dobę pacjentom z grupy wysokiego ryzyka zachorowania na raka gruczołu krokowego (grupa obejmowała mężczyzn w wieku od 50 do 75 lat z poziomem PSA (z ang. *prostate-specific antigen* – swoisty antygen sterczowy) od 2,5 do 10 ng/ml oraz negatywną biopsją gruczołu krokowego wykonaną 6 miesięcy przed włączeniem pacjenta do badania klinicznego) w stosunku do placebo. Wyniki tego badania wykazały zwiększoną częstotliwość występowania raka gruczołu krokowego, w stopniu 8-10 punktów w skali Gleasona, wśród mężczyzn stosujących dutasteryd (n=29, 0,9%) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (n=19, 0,6%). Związek pomiędzy przyjmowaniem dutasterydu i występowaniem raka gruczołu krokowego, w stopniu 8-10 punktów w skali Gleasona, jest niejasny. Dlatego też, mężczyźni przyjmujący dutasteryd, powinni być regularnie monitorowani pod względem możliwości wystąpienia raka gruczołu krokowego (patrz punkt 5.1).

Uszkodzone kapsułki
Dutasteryd wchłaniany jest przez skórę, dlatego kobiety, 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 dutasterydu u pacjentów z chorobami wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania dutasterydu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2, punkt 4.3 i punkt 5.2).

Nowotwory gruczołów sutkowych
W trakcie badań klinicznych oraz w okresie po rejestracji produktu leczniczego zanotowano rzadkie przypadki zgłoszeń wystąpienia nowotworów gruczołu sutkowego u mężczyzn stosujących dutasteryd. Jednakże badania epidemiologiczne nie wykazały wzrostu ryzyka zachorowania na nowotwór gruczołu sutkowego u mężczyzn przyjmujących antagonistów receptora α_1-adrenergicznego (patrz punkt 5.1). Lekarz powinien poinstruować pacjenta, że należy niezwłocznie zgłosić wszelkie zmiany zauważone w tkance sutka, takie jak pojawienie się guzków czy też wydzielina z brodawki sutkowej.

Davoster zawiera 299,46 mg glikolu propylenowego monokaprylanu w każdej kapsułce.

Zmiany nastroju i depresja

U pacjentów przyjmujących inny doustny inhibitor 5-alfa reduktazy zgłaszano zmiany nastroju, w tym nastrój depresyjny, depresję oraz rzadziej myśli samobójcze. Pacjentom należy zalecić zasięgnięcie porady lekarza w przypadku wystąpienia powyższych objawów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Wpływ innych produktów na farmakokinetykę dutasterydu

Stosowanie jednocześnie z inhibitorami CYP3A4 i (lub) inhibitorami P-glikoproteiny
Dutasteryd jest eliminowany głównie przez przemiany metaboliczne. W badaniach *in vitro* wykazano, że głównymi enzymami uczestniczącymi w metabolizowaniu dutasterydu są CYP3A4 oraz CYP3A5. Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji produktu leczniczego z silnymi inhibitorami CYP3A4. Jednakże w populacyjnym badaniu farmakokinetycznym stwierdzono zwiększenie stężenia dutasterydu w surowicy odpowiednio o około 1,6 do 1,8 razy u niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących równocześnie werapamil lub diltiazem (umiarkowane inhibitory CYP3A4 i inhibitory P-glikoproteiny) w porównaniu z innymi pacjentami.

Długotrwałe stosowanie dutasterydu jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np.: rytonawir, indynawir, nefazodon, itrakonazol, ketokonazol przyjmowane doustnie) może spowodować zwiększenie stężenia dutasterydu w surowicy. Zwiększona ekspozycja na dutasteryd prawdopodobnie nie powoduje dalszego zahamowania 5α-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 przed podaniem pojedynczej dawki 5 mg dutasterydu nie wpływa na farmakokinetykę dutasterydu.

Wpływ dutasterydu na farmakokinetykę innych produktów
Dutasteryd nie wpływa na farmakokinetykę warfaryny i digoksyny. Zjawisko to wskazuje, że dutasteryd nie hamuje i (lub) nie indukuje CYP2C9 ani P-glikoproteiny. W badaniach *in vitro* oceniających interakcje wykazano, że dutasteryd nie hamuje enzymów CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.
W badaniu z udziałem małej liczby zdrowych mężczyzn (n = 24) dutasteryd stosowany przez dwa tygodnie w dawce 0,5 mg na dobę nie wywierał wpływu na farmakokinetykę tamsulozyny 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 5α-reduktazy, dutasteryd hamuje przekształcanie testosteronu do dihydrotestosteronu, przez co podawany kobietom w ciąży, może potencjalnie 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 w przypadku, gdy kobieta w ciąży ma kontakt z nasieniem mężczyzny leczonego dutasterydem wystąpi niekorzystny wpływ na płód płci męskiej (największe ryzyko w pierwszych 16 tygodniach ciąży).

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

Dane przedkliniczne znajdują się punkcie 5.3.

Karmienie piersią
Nie wiadomo czy dutasteryd przenika do mleka kobiecego.

Płodność
Zgłaszano przypadki wpływu dutasterydu na cechy nasienia (zmniejszenie liczebności plemników, objętości nasienia i ruchliwości plemników) u zdrowych mężczyzn (patrz punkt 5.1). Nie można zatem wykluczyć zmniejszenia płodności u mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Dutasteryd w monoterapii
Spośród 2167 mężczyzn przyjmujących dutasteryd podczas trwających dwa lata badań III fazy kontrolowanych placebo, działania niepożądane produktu w pierwszym roku leczenia obserwowano u około 19% pacjentów. W większości były to objawy o łagodnym do umiarkowanego nasileniu i dotyczyły układu rozrodczego. W kolejnych dwóch latach, podczas kontynuacji tych badań, prowadzonych na zasadzie otwartej próby, nie stwierdzono zmian w profilu działań niepożądanych.

W zamieszczonej poniżej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane w trakcie kontrolowanych badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Wymienione działania niepożądane, zgłaszane 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 przyjmowania produktu. Informacje na

temat działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu pochodzą ze zgłoszeń spontanicznych, dlatego rzeczywista częstość występowania tych działań jest nieznana:

Bardzo często (>1/10); Często (>1/100 do <1/10); Niezbyt często(>1/1 000 do <1/100); Rzadko (>1/10 000 do <1/1 000); Bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja narządów i układów	**Działanie niepożądane**	**Częstość występowania na podstawie danych z badań 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%
	Zmiana (zmniejszenie) libido*	3,7%	0,6%
	Zaburzenia wytrysku nasienia *^	1,8%	0,5%
	Zaburzenia piersi+	1,3%	1,3%
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne, w tym wysypka, świąd, pokrzywka, miejscowy obrzęk i obrzęk naczynioruchowy	**Częstość oceniana na podstawie danych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu**	
		Częstość nieznana	
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Częstość nieznana	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (głównie utrata owłosienia ciała), nadmierne owłosienie	Niezbyt często	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ból i obrzęk jąder	Częstość nieznana	

*Te działania niepożądane dotyczące aktywności seksualnej związane są z leczeniem dutasterydem (w tym w monoterapii i skojarzeniu z tamsulozyną). Te działania niepożądane mogą utrzymywać się po zakończeniu leczenia. W dalszym utrzymywaniu nie jest znana rola dutasterydu.
^ Włącznie ze zmniejszoną ilością nasienia
+w tym tkliwość piersi, powiększenie piersi.

Dutasteryd w skojarzeniu z lekiem blokującym receptory α, tamsulozyną
Dane pochodzące z trwającego 4 lata badania CombAT, w którym porównywano dutasteryd w dawce 0,5 mg (n=1623) i tamsulozynę 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 i tamsulozyną, 15%, 6%, 3% i 2% dla monoterapii dutasterydem oraz 13%, 5%, 2% i 2% dla monoterapii tamsulozyną. 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
	Terapia skojarzona [a] (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	Dutasteryd	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Tamsulozyna	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy				
	Terapia skojarzona [a]	1,4%	0,1%	<0,1%	0,20%
	Dutasteryd	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Tamsulozyna	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
Zaburzenia serca	Niewydolność serca (nazwa wspólna [b])				
	Terapia skojarzona [a]	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Dutasteryd	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Tamsulozyna	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi.	Impotencja [c]				
	Terapia skojarzona [a]	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Dutasteryd	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Tamsulozyna	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	Zaburzone (zmniejszone) libido[c]				
	Terapia skojarzona [a]	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Dutasteryd	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Tamsulozyna	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%
	Tamsulozyna	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%
	Tamsulozyna	0,8%	0,4%	0,2%	0%

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

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

c Te działania niepożądane dotyczące aktywności seksualnej związane są z leczeniem dutasterydem (w tym w monoterapii i skojarzeniu z tamsulozyną). Te działania niepożądane mogą utrzymywać się po zakończeniu leczenia. W dalszym utrzymywaniu nie jest znana rola dutasterydu.

^ Włącznie ze zmniejszoną ilością nasienia.

d W tym tkliwość i powiększenie piersi.

Inne dane

Badanie REDUCE wykazało większą częstość występowania raka gruczołu krokowego o stopniu

złośliwości 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 gruczołu krokowego, czy czynniki związane z badaniem.

Zgłaszano następujące przypadki podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu: 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,
faks: +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 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 objawów 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 5α-reduktazy testosteronu, kod ATC: G04CB02

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

Dutasteryd w monoterapii

Wpływ na DHT i (lub) testosteron
Wpływ dobowych dawek dutasterydu na zmniejszenie stężenia DHT jest uzależniony od stosowanej dawki leku i obserwowany w ciągu 1 – 2 tygodni (zmniejszenie odpowiednio o 85% i 90%).
W grupie z łagodnym rozrostem 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 na początku leczenia do 42,1 ml) w porównaniu ze zmniejszeniem o 0,5% (z 54 ml do 53,7 ml) w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Równocześnie obserwowano znamienne ($p < 0,001$) zmniejszanie objętości strefy przejściowej gruczołu krokowego już po 1 miesiącu i 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 stwierdzane w pierwszych dwóch latach podczas badań z podwójnie ślepą próbą, 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 kontrolowanych placebo z podwójnie ślepą próbą. W badaniach tych uczestniczyło 4325 mężczyzn zgłaszających umiarkowane do ciężkich objawy łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, z objętością gruczołu krokowego >30 ml i stężeniem PSA w surowicy w zakresie 1,5 – 10 ng/ml. Następnie badania kontynuowano przez kolejne 2 lata na zasadzie próby otwartej, a wszyscy uczestnicy tej fazy otrzymywali taką samą dawkę 0,5 mg dutasterydu. Czteroletni okres badania 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 dodatkowy dwuletni okres obserwacji.

Skuteczność produktu oceniono 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 (Q_{max}) 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 wynosiła 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 pomiędzy grupami były znamienne 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 wyjściowa wartość maksymalnego przepływu cewkowego dla badań wyniosła około 10 ml/s, (wartość prawidłowa >15 ml/s). U pacjentów leczonych za pomocą dutasterydu stwierdzono większą poprawę średniej wartości maksymalnego przepływu cewkowego po upływie roku i dwóch lat, odpowiednio o 1,7 ml/s i 2 ml/s, niż w grupie przyjmującej placebo – odpowiednio o 0,8 ml/s i 0,9 ml/s. Różnice pomiędzy grupami były znamienne statystycznie w okresie od 1 do 24 miesięcy. Zwiększenie maksymalnego przepływu cewkowego, stwierdzone w pierwszych dwóch latach podczas badań prowadzonych z podwójnie ślepą próbą, utrzymywało się w kolejnych dwóch latach podczas kontynuacji tych badań na zasadzie próby otwartej.

Ostre zatrzymanie moczu i interwencje chirurgiczne
Po upływie dwóch lat leczenia częstość występowania ostrego zatrzymania moczu u pacjentów przyjmujących placebo wyniosła 4,2%, w porównaniu z częstością 1,8% u pacjentów leczonych za pomocą dutasterydu (57% zmniejszenie ryzyka). Różnica ta jest znamienna statystycznie i oznacza, 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 za pomocą dutasterydu – 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 5α-reduktazy mogą zmniejszyć utratę i indukować wzrost włosów u osób z typowym łysieniem męskim 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). Stężenia wolnej tyroksyny były 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 piersiowego
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 gruczołów sutkowych u pacjentów 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 tamsulozyną, nie odnotowano przypadków raka gruczołów sutkowych w żadnej z badanych grup.

W dwóch badaniach kliniczno-kontrolnych, jednym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych (n=339 przypadków nowotworu gruczołu sutkowego i n=6 780 przypadków kontrolnych), a drugim w Wielkiej Brytanii (n=398 przypadków nowotworu gruczołu sutkowego oraz n=3 930 przypadków kontrolnych) na podstawie baz danych dotyczących stanu zdrowia mieszkańców nie wykazano wzrostu ryzyka zachorowania na nowotwór gruczołu sutkowego u mężczyzn stosujących inhibitory 5-alfa-reduktazy (patrz punkt 4.4). Wyniki z pierwszego badania nie wskazują na związek pomiędzy wystąpieniem nowotworu gruczołu sutkowego a stosowaniem inhibitorów 5-alfa-reduktazy (względne ryzyko ≥ 1 roku stosowania terapii przed zdiagnozowaniem nowotworu gruczołu sutkowego w stosunku do < 1 roku stosowania: 0,70:95% CI 0,34; 1,45). W drugim badaniu, szacowany iloraz szans wystąpienia nowotworu gruczołu sutkowego przy stosowaniu inhibitorów 5-alfa-reduktazy w stosunku do ich nie stosowania wynosił 1,08:95%; CI 0,62; 1,87).

Związek przyczynowy pomiędzy długotrwałym stosowaniem dutasterydu a wystąpieniem raka gruczołów sutkowych u mężczyzn nie został określony.

Wpływ na płodność u mężczyzn
Wpływ stosowania dutasterydu 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 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. Stężenie 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 znamiennej statystycznie (30%), jednakże u dwóch pacjentów z grupy przyjmującej dutasteryd w 52 tygodniu nastąpiło zmniejszenie liczebności plemników większe niż 90% w porównaniu do wartości początkowych, które było częściowo przemijające w trakcie 24-tygodniowego okresu obserwacji. Nie można zatem wykluczyć prawdopodobieństwa zmniejszenia płodności u mężczyzn.

<u>Dutasteryd w terapii skojarzonej z lekiem blokującym receptory α, tamsulozyną</u>

Przeprowadzono wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne, z podwójnie ślepą próbą, prowadzone w równoległych grupach, w którym oceniano stosowanie dutasterydu w dawce 0,5 mg/dobę (n=1623) lub tamsulozyny w dawce 0,4 mg/dobę (n=1611) w monoterapii lub w terapii skojarzonej (n=1610) u mężczyzn z umiarkowanym do ciężkiego 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 leki z grupy inhibitorów 5α-reduktazy lub leki blokujące receptory α. Pierwszorzędowym 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 dutasterydu i od 9 miesiąca w porównaniu do tamsulozyny. Dla terapii skojarzonej uzyskano znamienność dla Q_{max} od 6 miesiąca w porównaniu do zarówno dutasterydu jak i tamsulozyny.

Pierwszorzędowym 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<0,001 [95% CI 54,7% do 74,1%]) w porównaniu do tamsulozyny 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 tamsulozyny (p<0,001). W porównaniu do monoterapii przy użyciu dutasterydu, leczenie skojarzone zmniejszało ryzyko ostrego zatrzymania moczu lub konieczności leczenia zabiegowego związanego z BPH o 19,6% (p = 0,18 [95% CI -10,9% do 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 przy użyciu dutasterydu.

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:

Oceniana zmienna	Punkt czasowy	Terapia skojarzona	Dutasteryd	Tamsulozyna
Ostre zatrzymanie moczu lub konieczność leczenia zabiegowego związanego z BPH (%)	Występowanie w 48 miesiącu	4,2	5,2	11,9a
Progresja kliniczna * (%)	Miesiąc 48	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (jednostki)	[Wartość początkowa] Miesiąc 48 (zmiana względem wartości początkowej)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Q_{max} (ml/s)	[Wartość początkowa] Miesiąc 48 (zmiana względem wartości początkowej)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Objętość gruczołu krokowego (m1)	[Wartość początkowa] Miesiąc 48 (% zmiany względem wartości początkowej)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Objętość strefy przejściowej w obrębie gruczołu krokowego (m1)#	[Wartość początkowa] Miesiąc 48 (% zmiany względem wartości początkowej)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
Wskaźnik wpływu BPH (BII) (jednostki)	[Wartość początkowa] Miesiąc 48 (zmiana względem wartości początkowej)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
Pytanie 8 w IPSS (Stan	[Wartość początkowa]	[3,6]	[3,6]	[3,6]

zdrowia w związku z BPH) (jednostki)	Miesiąc 48 (zmiana względem wartości początkowej)	-1,5	-1,3b	-1,1a

Wartości początkowe są wartościami średnimi i zmiany względem wartości początkowej są również uśrednione.
*Progresja kliniczna została zdefiniowana jako złożenie: 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 tamsulozyny w 48 miesiącu.
[b]Dla terapii skojarzonej uzyskano znamienność statystyczną (p<0,001) w porównaniu do dutasterydu w 48 miesiącu.

Działania niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym
W trwającym cztery lata badaniu BPH z zastosowaniem dutasterydu w skojarzeniu z tamsulozyną, 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: dutasterydem (4 na 1623 badanych, 0,2%) i tamsulozyną (10 na 1611 badanych, 0,6%).

W niezależnym, trwającym cztery lata 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 ng/ml u mężczyzn pomiędzy 50 a 60 rokiem życia oraz od 3 ng/ml do 10 ng/ml dla mężczyzn powyżej 60 lat (badanie REDUCE), odnotowano większą częstość zdarzeń objętych wspólną nazwą niewydolność serca, u badanych przyjmujących dutasteryd 0,5 mg raz na dobę (30 na 4105 badanych, 0,7%) w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (16 na 4126 badanych, 0,4%). Retrospektywna analiza badania wykazała większą częstość występowania zdarzeń pod wspólną nazwą niewydolność serca u badanych przyjmujących dutasteryd w skojarzeniu z lekiem blokującym receptory α (12 na 1152 badanych, 1%), w porównaniu z badanymi przyjmującymi dutasteryd bez leku blokującego receptory α (18 na 2953 badanych, 0,6%), placebo i lek blokujący receptory α (1 na 1399 badanych, <0,1%) czy placebo bez leku blokującego receptory α (15 na 2727 badanych, 0,6%) (patrz punkt 4.4).

W metaanalizie 12 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych z zastosowaniem placebo lub komparatora (n=18 802), których celem było określenie ryzyka wystąpienia niepożądanych działań związanych z układem sercowo-naczyniowym u pacjentów stosujących dutasteryd (w stosunku do grup kontrolnych), nie wykazano statystycznie istotnego wzrostu ryzyka wystąpienia niewydolności serca (RR 1,05; 95% CI 0,71, 1,57), ostrego zawału mięśnia sercowego (RR 1,00; 95% CI 0,77; 1,30) czy udaru (RR 1.20; 95% CI 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 ng/ml u mężczyzn pomiędzy 50 a 60 rokiem życia i od 3 ng/ml do 10 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 złośliwości 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 (stopnia złośliwości w skali Gleasona 5-6, 70%).

Większą częstość raka gruczołu krokowego o stopniu złośliwości 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 Gleasona 8-10 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 stopniu złośliwości 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. Odsetek badanych ze zdiagnozowanym rakiem o sumie Gleasona 8-10 był stały w badanych okresach czasu (lata 1-2 i lata 3-4) w grupie leczonej za pomocą dutasterydu (0,5% w każdym okresie czasu), podczas gdy w grupie placebo, odsetek badanych ze zdiagnozowanym rakiem 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 odnotowano różnicy w częstości występowania raka o stopniu złośliwości 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 w stopniu zaawansowania 8-10 punktów w skali Gleasona.

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

Cztery różne populacyjne badania epidemiologiczne (dwa z nich były oparte o populację 174 895 osób, jedno o populację 13 982 osób i jedno o populację 38 058 osób) wykazały, że stosowanie inhibitorów 5-alfa-reduktazy nie jest związane z występowaniem nowotworów gruczołu krokowego o wysokim stopniu złośliwości ani też z wystąpieniem raka gruczołu krokowego czy ogólną śmiertelnością.

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

Wpływ na funkcje seksualne
Wpływ połączenia dutasterydu i tamsulosyny na funkcje seksualne został oceniony w podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu, przeprowadzonym na seksualnie aktywnych mężczyznach z BPH (n=243 połączenie dutasterydu i tamsulosyny, n=246 placebo). Znacząca statystycznie (p<0,001) zwiększona redukcja (pogorszenie) w wynikach z kwestionariusza MSHQ (z ang. Men's Sexual Health Questionnaire) została zauważona w grupie mieszanej po 12 miesiącach. Redukcja była zwykle powiązana z pogorszeniem się ejakulacji i ogólnym spadku seksualnej satysfakcji niż z samą domeną erekcji. Wyniki te nie miały wpływu na to w jaki sposób badani postrzegali produkt leczniczy zawierający połączenie dutasterydu i tamsulosyny, co do którego ocena zadowolenia po 12 miesiącach stosowania była statystycznie wyższa w porównaniu z placebo (p< 0,05). W powyższym badaniu działania niepożądane związane z funkcjami seksualnymi występowały w trakcie 12 miesięcy leczenia i mniej więcej połowa z nich ustąpiła w ciągu 6 miesięcy od zakończenia terapii.

Wiadome jest, że połączenie dutasterydu i tamsulosyny oraz monoterapia dutasterydem powodują działania niepożądane powiązane z funkcjami seksualnymi (patrz punkt 4.8).

Jak zaobserwowano w innych badaniach, w tym w badaniach CombAT i REDUCE, częstość występowania działań niepożądanych dotyczących funkcji seksualnych 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%. Spożycie 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 (Css) około 40 ng/ml osiągane jest po upływie 6 miesięcy stosowania produktu w dawce 0,5 mg na dobę. Stężenie dutasterydu w nasieniu stanowi około 11,5% stężenia w surowicy.

Biotransformacja

Dutasteryd jest intensywnie metabolizowany *in vivo*. *In vitro* dutasteryd jest metabolizowany przez cytochrom P450 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% do 15,4% (średnio 5,4%) produktu jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem. Pozostała część produktu 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
Wydalanie 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 znamiennego wpływu wieku na metabolizm produktu, 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 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 dodatkowe oraz zmniejszenie wskaźników płodności (spowodowane działaniem farmakologicznym dutasterydu). Znaczenie kliniczne tych objawów nie jest znane.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów 5α-reduktazy podanie dutasterydu w okresie ciąży powodowało feminizację 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 okresie ciąży, w dawkach powodujących osiągnięcie we krwi stężenia o wartości przewyższającej 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

Substancje pomocnicze:
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

3 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

Przezroczysty blister trójwarstwowy (PVC/PE/PVDC/Aluminium) w tekturowym pudełku.
10, 30, 50, 60 i 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 miejsce 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

Vitamed Pharmaceuticals Sp. z o.o.
al. Jerozolimskie 65/79 lok. 12.19
00-697 Warszawa
Polska
e-mail: kontakt@vitamed.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23812

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.03.2017 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.04.2021 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO