

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dutasteride Medreg, 0,5 mg kapsułki, miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka miękka zawiera 0,5 mg dutasterydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka

Kapsułki są nieprzezroczyste, żółte, podłużne, wykonane z miękkiej żelatyny, zawierają oleistą, żółtawą ciecz, bez nadruku.

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

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 BPH.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku):

Zalecana dawka produktu leczniczego Dutasteride Medreg to jedna kapsułka (0,5 mg) przyjmowana doustnie, raz na dobę. Kapsułki należy połykać w całości, nie należy ich rozgryzać ani otwierać, ponieważ kontakt z zawartością kapsułki może powodować podrażnienie błony śluzowej jamy ustnej i gardła. Kapsułki można zażywać zarówno z posiłkiem, jak i bez 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 dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Dutasteride Medreg jest przeciwwskazany:

- u kobiet, dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.6).
- u pacjentów z nadwrażliwością na dutasteryd, inne inhibitory 5 α -reduktazy, soję, orzeszki ziemne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

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).

Rak gruczołu krokowego i nowotwory o wysokim stopniu złośliwości

W czteroletnim, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu REDUCE oceniano wpływ dutasteredu w dawce 0,5 mg na dobę na pacjentów z wysokim ryzykiem raka prostaty (w tym na mężczyzn w wieku od 50 do 75 lat ze stężeniem PSA równym 2,5 do 10 ng/ml i ujemnym wynikiem biopsji gruczołu krokowego 6 miesięcy przed włączeniem do badania) w porównaniu z placebo. Wyniki tego badania ujawniły większą częstość występowania raka gruczołu krokowego w skali Gleasona 8-10 u mężczyzn leczonych dutasterylem (n = 29, 0,9%) w porównaniu z placebo (n = 19, 0,6%). Związek między dutasterylem a rakiem prostaty 8-10 w skali Gleasona nie jest jasny. Dlatego mężczyźni przyjmujący dutasteryd powinni być regularnie badani pod kątem raka gruczołu krokowego (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 dutasteredu dochodzi do zmniejszenia średniego stężenia PSA w surowicy o około 50%.

Po 6 miesiącach leczenia za pomocą dutasteredu należy wyznaczyć nowe stężenie wyjściowe PSA. Zaleca się monitorowanie stężenia PSA regularnie w trakcie późniejszego leczenia. Każde potwierdzone zwiększenie stężenia PSA, w odniesieniu do stężenia najniższego, w trakcie stosowania dutasteredu może sygnalizować obecność raka gruczołu krokowego (szczególnie o dużym stopniu złośliwości) lub nieprzestrzeganie przez pacjenta zaleceń dotyczących stosowania dutasteredu. Powoduje to konieczność dokładnej oceny, nawet jeżeli wartości te wciąż znajdują się w zakresie normy dla mężczyzn nieprzyjmujących inhibitorów 5 α -reduktazy (patrz punkt 5.1). W ocenie wartości stężenia PSA u pacjentów przyjmujących dutasteryd, należy wziąć pod uwagę wcześniejsze wartości stężenia PSA.

Stosowanie dutasteredu nie wpływa na wykorzystanie stężenia PSA jako narzędzia pomocniczego w rozpoznaniu raka gruczołu krokowego po wyznaczeniu nowego stężenia wyjściowego.

Po upływie 6 miesięcy od przerywania 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 dutasterydem, a następnie okresowo, u pacjentów stosujących dutasteryd należy przeprowadzić badanie palpacyjne odbytnicy, a także inne badania w kierunku raka gruczołu krokowego.

Działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego

W dwóch, trwających 4 lata badaniach klinicznych, częstość występowania niewydolności serca (wspólna nazwa określająca zgłoszone zdarzenia, głównie niewydolność serca i zastoinową niewydolność serca) była większa wśród pacjentów przyjmujących w skojarzeniu dutasteryd i produkt leczniczy blokujący receptory α adrenolityczne, głównie tamsulozynę, niż wśród pacjentów, u których nie stosowano leczenia skojarzonego. Jednak częstość występowania niewydolności serca w tych badaniach była niższa we wszystkich grupach aktywnie leczonych w porównaniu z grupą placebo, a inne dostępne dane dotyczące dutasterydu lub alfa-adrenolityków nie potwierdzają wniosku o zwiększonym ryzyku sercowo-naczyniowym (patrz punkt 5.1).

Nowotwory gruczołów sutkowych

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu rzadko zgłaszano przypadki raka piersi u mężczyzn przyjmujących dutasteryd. Jednak badania epidemiologiczne nie wykazały zwiększenia ryzyka wystąpienia raka piersi u mężczyzn podczas stosowania inhibitorów 5-alfa reduktazy (patrz punkt 5.1). Lekarze powinni poinstruować swoich pacjentów, aby niezwłocznie zgłaszali wszelkie zmiany w tkankach piersi, takie jak guzki lub wydzielina z sutków.

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).

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.

Ten produkt leczniczy zawiera lecytynę (może zawierać olej sojowy). Nie stosować w razie stwierdzonej nadwrażliwości na orzeszki ziemne albo soję (patrz punkt 4.3).

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 leczniczych na farmakokinetykę dutasteredu

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 dutasteredu są CYP3A4 oraz CYP3A5. Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji produktu leczniczego z silnymi inhibitorami CYP3A4. Jednakże w populacyjnym badaniu farmakokinetycznym stwierdzono zwiększenie stężenia dutasteredu w surowicy odpowiednio o około 1,6 do 1,8 raza u niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących równocześnie werapamil lub diltiazem (umiarkowane inhibitory CYP3A4 i inhibitory P-glikoproteiny) w porównaniu z innymi pacjentami.

Długotrwałe stosowanie dutasteredu jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np.: rytonawir, indynawir, nefazodon, itraconazol, ketokonazol przyjmowane doustnie) może spowodować zwiększenie stężenia dutasteredu w surowicy. Zwiększona ekspozycja na dutasteryd prawdopodobnie nie powoduje dalszego zahamowania 5 α -reduktazy. Należy jednak brać pod uwagę zmniejszenie częstości podawania dutasteredu 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 dutasteredu nie wpływa na farmakokinetykę dutasteredu.

Wpływ dutasteredu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Dutasteryd nie wpływa na farmakokinetykę warfaryny i digoksyny. Zjawisko to wskazuje, że dutasteryd nie hamuje i (lub) nie indukuje izoenzymu CYP2C9 ani P-glikoproteiny. W badaniach *in vitro* oceniających interakcje wykazano, że dutasteryd nie hamuje izoenzymów 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 5 α -reduktazy, dutasteryd hamuje przekształcanie testosteronu do dihydrotestosteronu, przez co, podawany kobietom w ciąży, może hamować rozwój zewnętrznych narządów płciowych u płodu płci męskiej (patrz punkt 4.4). Niewielkie stężenia dutasteredu 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 5 α -reduktazy, w celu uniknięcia kontaktu z nasieniem, zaleca się 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 dutasteredu 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 obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

DUTASTERYD W MONOTERAPII

Spośród 2167 mężczyzn przyjmujących dutasteryd podczas trwających dwa lata badań III fazy kontrolowanych placebo, działania niepożądane dutasteredu w pierwszym roku leczenia obserwowano u około 19% pacjentów. W większości były to objawy o nasileniu łagodnym do umiarkowanego 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 dutasteredu 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 dutasteredu. Informacje na temat działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu dutasteredu 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	Częstość oceniana na podstawie danych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu	

	obrzęk i obrzęk naczynioruchowy	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. Nie jest znana rola dutasterydu w dalszym utrzymywaniu się.

^Obejmuje zmniejszoną objętość nasienia

+W tym tkliwość piersi, powiększenie piersi

DUTASTERYD W SKOJARZENIU Z PRODUKTEM LECZNICZYM BLOKUJĄCYM RECEPTYRĘ ALFA, 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 zdarzeń niepożądanych podczas czterech lat leczenia:

Klasyfikacja narządów i układów	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania w okresie leczenia			
		Rok 1. (n=1610)	Rok 2. (n=1428)	Rok 3. (n=1283)	Rok 4. (n=1200)
	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%	0,2%
	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 rozdroczego 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 kardiogeny, 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 tymw monoterapii i skojarzeniu z tamsulozyną). Te działania niepożądane mogą utrzymywać się po zakończeniu leczenia. W dalszym utrzymywaniu nie jest znana rola dutasterydu.

^d W tym tkliwość i powiększenie piersi.

[^] Obejmuje zmniejszoną objętość nasienia.

INNE DANE

Badanie REDUCE wykazało większą częstość występowania raka gruczołu krokowego o stopniu złośliwości 8-10 punktów 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, e-mail: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach przeprowadzonych 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 dla dutasterydu, dlatego w przypadku podejrzenia przedawkowania zaleca się zastosowanie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory 5 α -reduktazy testosteronu

kod ATC: G04CB02

Dutasteryd zmniejsza stężenie dihydrotestosteronu (DHT) w surowicy poprzez hamowanie obu typów izoenzymów (1 i 2) 5 α -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 produktu leczniczego 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 stwierdzone 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, wielośrodkowych, wielonarodowych badaniach kontrolowanych placebo

z podwójnie ślełą 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 dutasterydu 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 ślełą 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 ślełą 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 5 α -reduktazy mogą zmniejszyć utratę i indukować wzrost włosów u osób z typowym łysieniem męskim androgenowym.

Wpływ na czynność tarczycy

Wpływ dutasteredu oceniono w grupie zdrowych mężczyzn w rocznym badaniu klinicznym. Przyjmowanie dutasteredu 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 dutastered lub placebo. Zmiany stężenia TSH nie były istotne klinicznie. W żadnym z badań klinicznych nie stwierdzono niekorzystnego wpływu dutasteredu na czynność gruczołu tarczowego.

Nowotwory gruczołu piersiowego

Przez dwa lata zebrano dane dotyczące 3374 pacjento-lat leczenia dutasteredem w badaniach klinicznych oraz dane z dwuletniego otwartego badania, w których rozpoznano 2 przypadki raka gruczołów sutkowych u pacjentów przyjmujących dutastered 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 dutasteredem i 5027 pacjento-lat leczenia dutasteredem w skojarzeniu z tamsulozyną, nie odnotowano przypadków raka gruczołów sutkowych w żadnej z badanych grup.

Dwa kontrolne badania epidemiologiczne, jedno przeprowadzone w USA (n = 339 przypadków raka piersi i n = 6780 osób z grupy kontrolnej), a drugie w Wielkiej Brytanii (n = 398 przypadków raka piersi i n = 3930 osób kontrolnych) nie wykazały wzrostu. w przypadku ryzyka wystąpienia raka piersi u mężczyzn podczas stosowania inhibitorów 5-alfa reduktazy (patrz punkt 4.4). Wyniki pierwszego badania nie wykazały pozytywnego związku z rakiem piersi u mężczyzn (ryzyko względne dla ≥ 1 roku stosowania przed rozpoznaniem raka piersi w porównaniu z <1 rokiem stosowania: 0,70; 95% CI 0,34; 1,45). W drugim badaniu szacowany iloraz szans raka piersi związany ze stosowaniem inhibitorów 5-alfa reduktazy w porównaniu z niestosowaniem wyniósł 1,08; 95% CI 0,62; 1,87).

Nie ustalono związku przyczynowego między występowaniem raka piersi u mężczyzn a długotrwałym stosowaniem dutasteredu.

Wpływ na płodność u mężczyzn

Wpływ stosowania dutasteredu w dawce 0,5 mg na dobę na nasienie oceniany był u zdrowych ochotników w wieku 18-52 lat (n=27 dutastered, n=23 placebo) w okresie 52 tygodni podawania produktu leczniczego i w kolejnych 24 tygodniach okresu obserwacji. W 52. tygodniu, średnie procentowe zmniejszenie liczebności plemników, objętości nasienia i ruchliwości plemników w porównaniu do wartości początkowych w grupie pacjentów otrzymujących dutastered 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 dutastered 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 dutastered 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.

DUTASTERYD W TERAPII SKOJARZONEJ Z PRODUKTEM LECZNICZYM BOKUJĄCYM RECEPTORY ALFA, TAMSULOZYNĄ

Przeprowadzono wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne, z podwójnie ślepą próbą, prowadzone w równoległych grupach, w którym oceniano stosowanie dutasteredu 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 produkty lecznicze z grupy inhibitorów 5 α -reduktazy lub produkty lecznicze blokujące receptory α . Pierwszorzędnym 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.

Pierwszorzędnym 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 (ml)	[Wartość początkowa] Miesiąc 48. (% zmiany względem wartości początkowej)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Objętość strefy	[Wartość początkowa]	[27,7]	[30,3]	[30,5]

przebiegu w obrębie gruczołu krokowego (m1) [#]	Miesiąc 48. (% zmiany względem wartości początkowej)	-17,9	-26,5	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 zdrowia w związku z BPH) (jednostki)	[Wartość początkowa] Miesiąc 48. (zmiana względem wartości początkowej)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -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)

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

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ZE STRONY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO:

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 występowania 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 produktem leczniczym blokującym receptory α (12 na 1152 badanych, 1%), w porównaniu z badanymi przyjmującymi dutasteryd bez produktu leczniczego blokującego receptory α (18 na 2953 badanych, 0,6%), placebo i produkt leczniczy blokujący receptory α (1 na 1399 badanych, <0,1%) czy placebo bez produktu leczniczego blokującego receptory α (15 na 2727 badanych, 0,6%) (patrz punkt 4.4).

W metaanalizie 12 randomizowanych, kontrolowanych placebo lub porównawczych badań klinicznych ($n = 18802$), w których oceniano ryzyko wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem dutasterydu (w porównaniu z grupą kontrolną) stwierdzono ryzyko niewydolności serca (RR 1,05; 95% CI 0,71; 1,57), ostrego zawału mięśnia sercowego (RR 1,00; 95% CI 0,77, 1,30) lub 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 5-6 punktów w skali Gleasona, 70%).

Większą częstość raka gruczołu krokowego o stopniu złośliwości 8-10 punktów 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 stopniu złośliwości 8-10 punktów w skali Gleasona była podobna zarówno w grupie otrzymującej dutasteryd (n=17, 0,5%) jak i w grupie placebo (n=18, 0,5%). W latach 3-4, zdiagnozowano większą ilość przypadków raka o stopniu złośliwości 8-10 punktów w skali Gleasona w grupie otrzymującej dutasteryd (n=12, 0,5%) w porównaniu z grupą placebo (n=1, <0,1%; p=0,0035). Nie ma dostępnych danych dotyczących dłuższego niż cztery lata działania dutasterytu u mężczyzn będących w grupie ryzyka raka gruczołu krokowego. Odsetek badanych ze zdiagnozowanym rakiem o stopniu złośliwości 8-10 punktów w skali Gleasona był stały w badanych okresach czasu (lata 1-2 i lata 3-4) w grupie leczonej za pomocą dutasterytu (0,5% w każdym okresie czasu), podczas gdy w grupie placebo, odsetek badanych ze zdiagnozowanym rakiem stopniu złośliwości 8-10 punktów w skali Gleasona 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 punktów w skali Gleasona (p=0,81).

Dodatkowe 2-letnie badanie kontrolne REDUCE nie wykazało żadnych nowych przypadków raka prostaty w skali Gleasona 8–10.

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 punktów w skali Gleasona wynosił (n=8, 0,5%) dla dutasterytu, (n=11, 0,7%) dla tamsulozyny i (n=5, 0,3%) dla leczenia skojarzonego.

Cztery różne populacyjne badania epidemiologiczne (z których dwa były oparte na całkowitej populacji 174895, jedno na populacji 13892, a jedno na populacji 38058) wykazały, że stosowanie inhibitorów 5- alfa reduktazy nie jest związane z występowaniem raka gruczołu krokowego o wysokim stopniu złośliwości, ani rakiem prostaty lub ogólną śmiertelnością.

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

Wpływ na funkcje seksualne:

Wpływ skojarzenia dutasterytu i tamsulozyny o ustalonej dawce na funkcje seksualne oceniano w podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu z użyciem placebo u aktywnych seksualnie mężczyzn z BPH (n = 243 skojarzenie dutasteryd-tamsulozyna, n = 246 placebo). Statystycznie istotne (p <0,001) obniżenie (pogorszenie) wyniku Kwestionariusza Zdrowia Seksualnego Mężczyzn (MSHQ) zaobserwowano po 12 miesiącach w grupie skojarzonej. Spadek był głównie związany z pogorszeniem wytrysku i ogólnej satysfakcji, a nie erekcją. Efekty te nie wpłynęły na postrzeganie kombinacji przez uczestników badania, które oceniono ze statystycznie istotnie większą satysfakcją przez cały czas trwania badania w porównaniu z placebo (p <0,05). W tym badaniu niepożądane zdarzenia seksualne wystąpiły w ciągu 12 miesięcy leczenia i około połowa z nich ustąpiła w ciągu 6 miesięcy po leczeniu.

Wiadomo, że skojarzenie dutasterytu i tamsulozyny i monoterapia dutasterydem powodują działania niepożądane w zakresie funkcji seksualnych (patrz punkt 4.8).

Jak zaobserwowano w innych badaniach klinicznych, w tym CombAT i REDUCE, częstość występowania działań niepożądanych związanych z funkcjami seksualnymi zmniejsza się z upływem czasu wraz z kontynuacją leczenia.

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 (C_{ss}) około 40 ng/mL osiągane jest po upływie 6 miesięcy stosowania produktu leczniczego w dawce 0,5 mg na dobę. Stężenie dutasterydu w nasieniu stanowi średnio 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%) podanej dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem. Pozostała część produktu leczniczego jest wydalana z kałem w postaci 4 głównych metabolitów stanowiących odpowiednio 39%, 21%, 7% i 7% wszystkich produktów przemiany dutasterydu oraz 6 pozostałych metabolitów (każdy z nich stanowi mniej niż 5% produktów przemiany). W moczu wykryto jedynie śladowe ilości niezmienionego dutasterydu (poniżej 0,1% dawki).

Eliminacja

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 znamionnego wpływu wieku na metabolizm dutasterydu, 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 wydalaný jest głównie w postaci metabolitów, to w przypadku zaburzeń czynności wątroby można oczekiwać zwiększenia stężenia produktu leczniczego w osoczu i wydłużenia okresu półtrwania (patrz punkt 4.2 i punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów 5 α -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 naczelných 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

Wewnątrz kapsułki:

Butylohydroksytoluen (E 321)

Glicerolu monokaprylokapronian (typ I)

Otoczka kapsułki:

Żelatyna (E 441)

Glicerol (E 422)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Inne substancje pomocnicze:

Triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

Lecytyna (może zawierać olej sojowy) (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 oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biały nieprzezroczysty blister z PVC/PVDC/Aluminium zawierający 30, 60 i 90 kapsułek miękkich, w tekturowym pudełku.

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

Dr. Max Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15, Nové Město
110 00 Praga 1
Republika Czeska
tel.: (+420) 516 770 199

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO