

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dutasteride Olpha, 0,5 mg, kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka zawiera 0,5 mg dutasterydu – *Dutasteridum*.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka zawiera lecytynę (może ona zawierać olej sojowy).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka

Nieprzezroczyste, żółte, podłużne miękkie kapsułki żelatynowe wypełnione oleistą, żółtawą cieczą, bez nadruku.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku)

Zalecana dawka produktu leczniczego Dutasteride Olpha 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 stosować zarówno z posiłkiem, jak i niezależnie od posiłku. Pierwsze efekty działania leczniczego mogą wystąpić we wczesnym okresie stosowania, jednak może upłynąć do 6 miesięcy od początku leczenia zanim osiągnięta zostanie odpowiedź terapeutyczna. Nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę dutasterydu, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi 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

Dutasteryd jest przeciwwskazany:

- u kobiet, dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.6),
- u pacjentów z nadwrażliwością na dutasteryd, inne inhibitory 5-alfa 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 guzy 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 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).

Swoisty antygen sterczowy (PSA)

Oznaczanie stężenia swoistego antygeny sterczowego (PSA) w surowicy stanowi istotny wskaźnik w wykrywaniu raka gruczołu krokowego. Dutasteryd powoduje zmniejszenie średniego stężenia tego antygeny w surowicy o około 50 % po 6 miesiącach leczenia.

Pacjenci przyjmujący dutasteryd powinni mieć ponownie oznaczone nowe wyjściowe stężenie PSA po 6 miesiącach terapii, stężenie to powinno być również regularnie monitorowane. Jakikolwiek potwierdzony wzrost stężenia antygeny w trakcie terapii dutasterydem w stosunku do najniższego jego poziomu, może świadczyć o wystąpieniu raka gruczołu krokowego lub o niestosowaniu się pacjenta do zaleceń dotyczących leczenia. Taka sytuacja powinna być dokładnie oceniona, nawet jeśli zmienione wartości zawierają się w zakresie wyników badań uzyskiwanych standardowo u mężczyzn nie przyjmujących inhibitora 5-alfa-reduktazy (patrz punkt 5.1). W trakcie wykonywania porównania

stężenia PSA u pacjenta przyjmującego dutasteryd należy również wziąć pod uwagę jego wcześniejsze wyniki PSA.

Po ustaleniu nowego wyjściowego stężenia PSA, leczenie dutasterydu nie będzie miało wpływu na możliwość stosowania PSA jako wskaźnika w diagnozowaniu wystąpienia raka gruczołu krokowego.

Całkowite stężenie PSA wraca do wartości wyjściowej w ciągu 6 miesięcy od zakończenia terapii. Nawet pod wpływem dutasterydu, stosunek wolnego PSA do całkowitego PSA pozostaje stały. Jeśli lekarz zdecyduje się używać wartości wolnego PSA wyrażonej w procentach w diagnostyce raka gruczołu krokowego u mężczyzn stosujących Dutasteride Olpha, nie jest wymagane skorygowanie otrzymanej wartości.

Badanie *per rectum*, jak również inne badania mające na celu diagnostykę raka gruczołu krokowego powinny być wykonane u pacjentów przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu terapii dutasterydem, a następnie powinny być regularnie powtarzane.

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 nieznacznie większa wśród pacjentów przyjmujących w skojarzeniu dutasteryd i leki o działaniu $\alpha 1$ -adrenergicznym, głównie tamsulosynę, niż wśród pacjentów, u których nie stosowano leczenia skojarzonego. Jednakże, częstość występowania niewydolności serca w tych badaniach była niższa we wszystkich aktywnie leczonych grupach w porównaniu z grupą stosującą placebo, a inne dostępne dane dotyczące stosowania dutasterydu lub antagonistów receptora $\alpha 1$ -adrenergicznego nie potwierdzają twierdzenia o zwiększonym ryzyku dla układu sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1).

Nowotwory gruczołu sutkowego

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 inhibitory 5-alfa reduktazy (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.

Uszkodzone kapsułki

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano działania dutasterydu u pacjentów z chorobami wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania dutasterydu u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi 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 pochodzącą z oleju sojowego. Jeśli pacjent ma uczulenie na orzeszki ziemne lub soję, nie powinien stosować tego produktu leczniczego (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 dutasterydu

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

Dutasteryd jest eliminowany głównie poprzez 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 populacyjnych badaniach farmakokinetycznych stwierdzono zwiększenie stężenia dutasterydu 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 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 nasilenia blokady 5-alfa reduktazy. Należy jednak brać pod uwagę zmniejszenie częstości podawania dutasterydu w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Zahamowanie CYP3A4 powoduje wydłużenie okresu półtrwania, w wyniku czego uzyskanie stanu stacjonarnego w leczeniu skojarzonym może trwać dłużej niż 6 miesięcy.

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

Wpływ dutasterydu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Dutasteryd nie wpływa na farmakokinetykę warfaryny i digoksyny. Zjawisko to wskazuje, że ten produkt leczniczy nie hamuje/nie aktywuje CYP2C9 ani glikoproteiny P. W badaniach *in vitro* oceniających interakcje wykazano, że dutasteryd nie hamuje enzymów CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Dutasteride Olpha jest przeciwwskazany u kobiet.

Ciąża

Podobnie jak inne inhibitory 5-alfa 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 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 występuje w pierwszych 16 tygodniach ciąży).

Tak jak w przypadku stosowania wszystkich inhibitorów 5-alfa 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 ludzkiego.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

DUTASTERYD W MONOTERAPII

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

W zamieszczonej poniżej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane zgłaszane w trakcie kontrolowanych badań klinicznych oraz działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Wymienione zdarzenia niepożądane, zgłaszane w trakcie badań klinicznych, to zdarzenia uznane przez badacza za związane z leczeniem (występujące z częstością większą lub równą 1 %), które wystąpiły znamienne częściej u pacjentów przyjmujących dutasteryd niż w grupie placebo w pierwszym roku przyjmowania produktu leczniczego. Informacje na temat działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu pochodzą ze zgłoszeń spontanicznych, dlatego rzeczywista częstość występowania tych objawów nie jest znana:

Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); Częstość nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja narządów i układów	Działania niepożądane	Częstość występowania w badaniach klinicznych	
		Częstość występowania w pierwszym roku leczenia (n=2167)	Częstość występowania w drugim roku leczenia (n=1744)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja*	6,0 %	1,7 %
	Zaburzenia (zmniejszenie) libido*	3,7 %	0,6 %

	Zaburzenia wytrysku nasienia ^{*^}	1,8 %	0,5 %
	Zaburzenia piersi ⁺	1,3 %	1,3 %
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne, w tym wysypka, świąd, pokrzywka, miejscowy obrzęk i obrzęk naczyń ruchowy	Częstość oceniana na podstawie danych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu	
		Nieznana	
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Nieznana	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (głównie utrata owłosienia ciała), nadmierne owłosienie	Niezbędnie często	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bolesność i obrzęk jąder	Nieznana	

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

[^]Włącznie ze zmniejszoną ilością nasienia.

⁺w tym tkliwość i (lub) powiększenie piersi.

DUTASTERED W SKOJARZENIU Z PRODUKTEM LECZNICZYM BLOKUJĄCYM RECEPTORY ALFA-ADRENERGICZNE – TAMSULOSYNĄ

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

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

Klasyfikacja narządów i układów	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania w okresie leczenia			
		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
Zaburzenia układu nerwowego	Terapia skojarzona ^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	Dutastered	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Tamsulosyna	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
	Zawroty głowy				
Zaburzenia serca	Terapia skojarzona ^a	1,4 %	0,1 %	< 0,1 %	0,2 %
	Dutastered	0,7 %	0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %
	Tamsulosyna	1,3 %	0,4 %	< 0,1 %	0 %
	Niewydolność serca (nazwa wspólna ^b)				
	Terapia skojarzona ^a	0,2 %	0,4 %	0,2 %	0,2 %
	Dutastered	< 0,1 %	0,1 %	< 0,1 %	0 %
	Tamsulosyna	0,1 %	< 0,1 %	0,4 %	0,2 %

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)
	Tamsulosyna	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
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 %
	Tamsulosyna	3,3 %	1,0 %	0,6 %	1,1 %
	Zaburzenia (zmniejszenie) libido ^c				
	Terapia skojarzona ^a	5,3 %	0,8 %	0,2 %	0 %
	Dutasteryd	3,8 %	1,0 %	0,2 %	0 %
	Tamsulosyna	2,5 %	0,7 %	0,2 %	< 0,1 %
	Zaburzenia wytrysku nasienia ^{c ^}				
	Terapia skojarzona ^a	9,0 %	1,0 %	0,5 %	< 0,1 %
	Dutasteryd	1,5 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Tamsulosyna	2,7 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Zaburzenia piersi ^d				
	Terapia skojarzona ^a	2,1 %	0,8 %	0,9 %	0,6 %
	Dutasteryd	1,7 %	1,2 %	0,5 %	0,7 %
	Tamsulosyna	0,8 %	0,4 %	0,2 %	0 %

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

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

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

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

[^] Włącznie ze zmniejszoną ilością nasienia.

INNE DANE

Badanie REDUCE wykazało większą częstość występowania raka stercza o stopniu zaawansowania 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 dutasteryd prowadzące do zmniejszenia objętości stercza czy czynniki związane z badaniem.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 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 na ochotnikach podawanie dutasterydu w pojedynczej dawce dobowej do 40 mg (80 – krotność dawki leczniczej) przez 7 dni nie wywołało istotnych działań niepożądanych.

W badaniach klinicznych dawka 5 mg na dobę stosowana przez 6 miesięcy nie powodowała innych zdarzeń niepożądanych niż obserwowane w grupie przyjmującej produkt leczniczy w dawce 0,5 mg na dobę. Nie ma specyficznego antidotum, dlatego w przypadku podejrzenia przedawkowania zaleca się zastosowanie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory 5-alfa reduktazy testosteronu, kod ATC: G04C B02.

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

Dutasteryd W MONOTERAPII

Wpływ na DHT / testosteron:

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

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

Wpływ na objętość gruczołu krokowego:

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

Skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne

Skuteczność dutasterydu w dawce 0,5 mg na dobę w porównaniu z placebo oceniono w 3 dwuletnich, wieloośrodkowych, międzynarodowych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach. W badaniach tych uczestniczyło 4325 mężczyzn zgłaszających umiarkowane lub ciężkie objawy

łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, z objętością gruczołu krokowego nie mniejszą niż 30 ml i stężeniem PSA w surowicy w zakresie 1,5-10,0 ng/ml.

U wszystkich pacjentów, którzy ukończyli tę fazę badań kontynuowano je następnie na zasadzie próby otwartej przez kolejne dwa lata, stosując taką samą dawkę 0,5 mg dutasterydu. Czteroletni (łącznie) okres obserwacji ukończyło 37 % pacjentów pierwotnie przydzielonych do grupy placebo oraz 40 % pacjentów pierwotnie przyjmujących dutasteryd. Większość (71 %) spośród 2340 pacjentów uczestniczących w badaniach prowadzonych na zasadzie próby otwartej ukończyło dwuletni okres obserwacji.

Skuteczność produktu leczniczego oceniono głównie na podstawie następujących mierników: nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych mierzonego na podstawie kwestionariusza AUA-SI (American Urological Association Symptom Index), maksymalnego przepływu cewkowego (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 były znamienne statystycznie. Poprawa wartości AUA-SI, stwierdzona w pierwszych dwóch latach podczas badań prowadzonych na zasadzie podwójnie ślepej próby, utrzymywała się w kolejnych dwóch latach podczas kontynuacji tych badań na zasadzie próby otwartej.

Q_{max} (maksymalny przepływ cewkowy):

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

Ostre zatrzymanie moczu i interwencje chirurgiczne

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

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

Wpływ na włosy

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

Wpływ na czynność tarczycy

Wpływ 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). Stężenie wolnej tyroksyny było 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 gruczołu sutkowego u mężczyzn przyjmujących dutastered i jeden przypadek u pacjenta otrzymującego placebo. W ciągu czterech lat badań klinicznych CombAT i REDUCE, podczas których zebrano dane dotyczące 17 489 pacjento-lat leczenia dutasteredem i 5027 pacjento-lat leczenia dutasteredem w skojarzeniu z tamsulosyną, nie odnotowano przypadków raka piersi w żadnej z badanych grup.

W dwóch badaniach kliniczno-kontrolnych, jednym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych (n=339 przypadków nowotworu gruczołu sutkowego i n=6780 przypadków kontrolnych), a drugim w Wielkiej Brytanii (n=398 przypadków nowotworu gruczołu sutkowego oraz n=3930 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 występowaniem raka gruczołu piersiowego u mężczyzn, a długotrwałym stosowaniem dutasteredu nie został określony.

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. Koncentracja 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 statystycznie znamiennej (30 %), jednakże u dwóch pacjentów z grupy dutasteredu w 52 tygodniu nastąpiło zmniejszenie liczebności plemników większe niż 90 % w porównaniu do wartości początkowych, które było częściowo odwracalne w trakcie 24 tygodniowego okresu obserwacji. Nie można zatem wykluczyć zmniejszenia płodności u mężczyzn.

DUTASTERED W TERAPII SKOJARZONEJ Z PRODUKTEM LECZNICZYM BLOKUJĄCYM RECEPTORY ALFA-ADRENERGICZNE - TAMSULOSYNĄ

Przeprowadzono wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne, prowadzone w równoległych grupach na zasadzie podwójnie ślepej próby, w którym oceniano stosowanie dutasteredu w dawce 0,5 mg/dobę (n=1623) lub tamsulosyny w dawce 0,4 mg/dobę (n=1611) w monoterapii lub w terapii skojarzonej (n=1 610) u mężczyzn z umiarkowanym i ciężkim nasileniem objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH), z objętością gruczołu ≥ 30 ml i wartością PSA w granicach 1,5 – 10 ng/ml (badanie CombAT). Około 53 % pacjentów uczestniczących w badaniu stosowało wcześniej produkty lecznicze z grupy inhibitorów 5-alfa reduktazy lub produktów leczniczych blokujących receptory alfa-adrenergiczne. Głównym punktem końcowym skuteczności w pierwszych dwóch latach terapii była zmiana wartości wskaźnika w skali IPSS (ang. *International Prostate Symptom Score*), kwestionariusz zawierający 8 pytań, oparty na kwestionariuszu AUA-SI z dodatkowym pytaniem dotyczącym jakości życia. Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności w pierwszych dwóch latach terapii obejmują zmiany maksymalnego przepływu cewkowego (Q_{max}) i zmiany objętości gruczołu krokowego.

Dla terapii skojarzonej uzyskano znamienność w skali IPSS od 3. miesiąca w porównaniu do dutasteredu i od 9. miesiąca w porównaniu do tamsulosyny. Dla terapii skojarzonej uzyskano znamienność dla Q_{max} od 6. miesiąca w porównaniu zarówno do produktu leczniczego dutasteredu jak i tamsulosyny.

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

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	Dutasteride	Tamsulosyna
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

Oceniana zmienna	Punkt czasowy	Terapia skojarzona	Dutasteride	Tamsulosyna
Qmax (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 przejściowej w obrębie gruczołu krokowego (ml)#	[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 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.

* Progresa 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 % ze zrandomizowanych pacjentów).

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

b. la terapii skojarzonej uzyskano znamienność statystyczną ($p < 0,001$) w porównaniu do dutasteridu po 48 miesiącach.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE Z UKŁADEM SERCOWO-NACZYNIOWYM:

W czteroletnim badaniu BPH z zastosowaniem dutasteridu w połączeniu z tamsulosyną z udziałem 4844 mężczyzn (badanie CombAT), częstość występowania zdarzeń określonych wspólną nazwą – niewydolność serca w grupie poddanej terapii skojarzonej była większa (14 na 1 610 badanych, 0,9 %) niż w grupach poddanych monoterapii: dutasteryd (4 na 1623 badanych, 0,2 %) i tamsulosyna (10 na 1611 badanych, 0,6 %).

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

W metaanalizie 12 randomizowanych badań klinicznych 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 10,0 ng/ml u mężczyzn pomiędzy 50. a 60. rokiem życia i od 3 ng/ml do 10,0 ng/ml u mężczyzn w wieku powyżej 60 lat (badanie REDUCE), dostępne były wyniki przeprowadzonych biopsji igłowych dla 6706 badanych (głównie wymaganych przez protokół) celem określenia stopnia zaawansowania w skali Gleasona. W badaniu zdiagnozowano 1517 przypadków raka gruczołu krokowego. Większość przypadków raka gruczołu krokowego zdiagnozowanego poprzez biopsję, w obu badanych grupach dotyczyła nowotworów o niskim stopniu złośliwości (5-6 punktów w skali Gleasona, 70 %).

Większą częstość raka gruczołu krokowego o stopniu zaawansowania 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 zaawansowania 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 zaawansowania 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 dutasterydu u mężczyzn będących w grupie ryzyka raka gruczołu krokowego. Procentowa liczba badanych ze zdiagnozowanym rakiem o stopniu zaawansowania 8-10 punktów w skali Gleasona była stała dla badanych okresów czasu (lata 1-2 i lata 3-4) w grupie dutasterydu (0,5 % w każdym okresie czasu), podczas gdy w grupie placebo, procentowa liczba badanych ze zdiagnozowanym rakiem o stopniu zaawansowania 8-10 punktów w skali Gleasona była niższa w latach 3-4 niż w latach 1-2 (odpowiednio < 0,1 % wobec 0,5 %); patrz punkt 4.4. Nie odnotowano różnicy w częstości występowania raka o stopniu zaawansowania 7-10 punktów 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 czteroletnim badaniu BPH (CombAT), w którym biopsje nie były wymagane przez protokół i wszystkie diagnozy raka gruczołu krokowego były oparte na biopsjach ze wskazań, odsetek przypadków raka o stopniu zaawansowania 8-10 punktów w skali Gleasona wynosił (n=8, 0,5 %) dla dutasterydu, (n=11, 0,7 %) dla tamsulosyny i (n=5, 0,3 %) dla leczenia skojarzonego.

Cztery różne 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 stosowaniem produktu leczniczego Dutasteride Olpha 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 dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną, 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 dutasterylu 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 dutasterylu i tamsulosyny oraz monoterapia dutasterylem 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 dutasterylu wynosi 1–3 godziny. Całkowita dostępność biologiczna wynosi około 60 %. Spożycie posiłku nie ma na nią wpływu.

Dystrybucja

Dutasteryl charakteryzuje się dużą objętością dystrybucji (300 – 500 l) i jest w większości wiązany przez białka osocza krwi ($> 99,5\%$). Standardowe dobowe doustne dawkowanie dutasterylu 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 leku w dawce 0,5 mg na dobę. Stężenie dutasterylu w nasieniu stanowi około 11,5 % stężenia w surowicy krwi.

Metabolizm

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

Podczas stosowania doustnie dutasterylu w dawce dobowej 0,5 mg po uzyskaniu stanu stacjonarnego, od 1,0 % do 15,4 % (średnio 5,4 %) produktu leczniczego jest wydalone 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 dutasterylu oraz 6 pozostałych metabolitów (każdy z nich stanowi mniej niż 5 % produktów przemiany). W moczu wykryto jedynie śladowe ilości niezmienionego dutasterylu (poniżej 0,1 % dawki).

Eliminacja

Wydalanie dutasterylu 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) dutasteryl 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 leczniczego, jednak okres półtrwania był krótszy u mężczyzn w wieku poniżej 50 lat. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic okresu półtrwania dutasterydu w grupie wiekowej 50 - 69 lat w porównaniu z pacjentami w wieku powyżej 70 lat.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Butylohydroksytoluen (E 321)

Glicerolu monokaprylokaprynian typ I

Otoczka kapsułki:

Żelatyna (E 441)

Glicerol (E 422)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Pozostałe składniki:

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 w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe nieprzezroczyste blistry z folii PVC/PVDC-aluminium zawierające po 30, 60 lub 90 kapsułek miękkich.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Olpha AS,
Rupnicu iela 5,
Olaine, Olaines novads, LV-2114,
Łotwa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Numer pozwolenia: 29419

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03/12/2025

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

09/2025