

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego DUTAFIN, 0,5 mg, kapsułki, miękkie przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. *benign prostatic hyperplasia* – BPH) (powiększenie prostaty, nie spowodowane zmianami nowotworowymi) jest jedną z najczęściej występujących chorób u starzejących się mężczyzn. Około 25% mężczyzn w wieku od 40 do 79 lat cierpi z powodu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. W Europie BPH dotyczy 36 milionów mężczyzn. Szacuje się, że 50% mężczyzn w wieku poniżej 60 lat, którzy przechodzą operację z powodu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, cierpi na dziedziczną formę choroby. Krewni pierwszego stopnia tych pacjentów mają 4-krotnie większe ryzyko rozwoju BPH. Chociaż BPH nie jest stanem zagrażającym życiu, może wywierać znaczący wpływ na jakość życia pacjenta. Ostre zatrzymanie moczu (brak możliwości oddawania moczu) jest jednym z najbardziej znaczących powikłań przewlekłego BPH. Wśród leczonych chirurgicznie mężczyzn z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego odsetek zgonów jest wyższy u tych z objawami ostrego zatrzymania moczu.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Ponieważ produkt leczniczy DUTAFIN, 0,5 mg, kapsułki miękkie jest produktem leczniczym odtwórczym, nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. Jednak na podstawie dostępnych danych pochodzących z badań klinicznych oraz doświadczeń klinicznych z okresu po wprowadzeniu do obrotu oryginalnego produktu leczniczego, można stwierdzić, że dutasteryd jest skutecznym i ogólnie dobrze tolerowanym lekiem w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH), zmniejsza ryzyko ostrego zatrzymania moczu i konieczność interwencji chirurgicznej u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami BPH.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Skuteczność dutasterytu badano u pacjentów płci męskiej. Jednakże, brakuje dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u mężczyzn z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz niewyrównanymi stanami takimi jak stan po świeżym zawale serca, po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (tzw. bypassów), u chorych z niestabilną dławicą piersiową, z zaburzeniami rytmu serca, z objawami zastoinowej niewydolności serca, po incydencie naczyniowo-mózgowym, z nowotworem, nieleczoną cukrzycą lub chorobą wrzodową żołądka.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Zaburzenia seksualne ((zmiany [obniżone] libido, impotencja, zaburzenia wytrysku), dolegliwości ze strony piersi (powiększenie i tkliwość))	W kilku badaniach klinicznych, zaobserwowano zmiany [obniżenie] libido u 3,7 - 3,8% pacjentów przyjmujących dutasteryd w pierwszym roku leczenia, u 0,6 - 1,0% w drugim roku leczenia, u 0,2% w trzecim roku leczenia oraz u 0% w czwartym roku leczenia. Impotencję stwierdzono u 5,1-6,0% pacjentów przyjmujących dutasteryd w pierwszym roku leczenia, u 1,5-1,7% w drugim roku leczenia, u 0,6% w trzecim roku leczenia i 0,3%	Jeśli w trakcie leczenia lub po zakończeniu terapii dutasterydem pacjent doświadczy zaburzeń seksualnych powinien niezwłocznie zgłosić się do lekarza prowadzącego.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	w czwartym roku leczenia. Zaburzenia wytrysku wystąpiły u 1,5-1,8% pacjentów przyjmujących dutasteryd w pierwszym roku leczenia, u 0,5% pacjentów w drugim roku leczenia, 0,2% w trzecim roku leczenia oraz 0,3% w czwartym roku leczenia. Dolegliwości ze strony piersi (w tym powiększenie piersi lub tkliwość piersi) stwierdzono u 1,3-1,7% pacjentów przyjmujących dutasteryd w pierwszym roku leczenia, u 1,2- 1,3% pacjentów w drugim roku leczenia, u 0,5% pacjentów w trzecim roku leczenia i u 0,7% pacjentów w czwartym roku leczenia.	
Reakcje alergiczne (np. zmiany skórne) (reakcje alergiczne, w tym wysypka, świąd, pokrzywka, miejscowy obrzęk, obrzęk naczynioruchowy)	Częstość występowania jest nieznana. Dutasteryd jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na dutasteryd, inne inhibitory 5-alfa-reduktazy, soję, orzeszki ziemne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Produkt leczniczy zawiera lecytynę (może zawierać olej sojowy). Objawy alergii mogą obejmować: - wysypkę skórą (która może być swędząca) - pokrzywkę - obrzęk powiek, twarzy, warg, rąk lub nóg.	Pacjenci uczuleni na dutasteryd, inne inhibitory 5-alfa-reduktazy, soję, orzeszki ziemne lub na którąkolwiek z pozostałych składników tego leku, nie powinni stosować leków z dutasterydem.
Niewydolność serca	Jest to działanie niepożądane występujące niezbyt często (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 mężczyzn): w kilku badaniach klinicznych stwierdzono, że w grupie pacjentów przyjmujących dutasteryd w połączeniu z antagonistami receptorów alfa-adrenergicznych (grupa leków) częściej występowała niewydolność serca w porównaniu do pacjentów nie leczonych tą kombinacją leków. Częstość występowania niewydolności serca była niska ($\leq 1\%$) oraz różniła się pomiędzy badaniami.	Jeśli w trakcie leczenia lub po zakończeniu terapii dutasterydem pacjent doświadczy działań niepożądanych związanych z niewydolnością serca powinien niezwłocznie zgłosić się do lekarza prowadzącego.
Stan przygnębienia i niechęci do działania, który może mieć wpływ na myślenie, zachowania, uczucia oraz samopoczucie danej osoby (Obniżony nastrój)	Na podstawie dostępnych danych nie można określić częstości występowania przypadków obniżenia nastroju. Depresja może pojawić się u osób predysponowanych. Opisano wzrost częstości objawów depresji podczas leczenia finasterydem.	Jeśli w trakcie leczenia lub po zakończeniu terapii dutasterydem pacjent doświadczy objawów związanych z obniżeniem nastroju, zmianami zachowania, odczuwania jak i samopoczucia powinien niezwłocznie zgłosić się do lekarza prowadzącego.

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje
Zaburzenia serca i układu krążenia inne niż niewydolność serca (incydenty sercowo-naczyniowe inne niż niewydolność serca)	Nie zaobserwowano wzrostu częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych ani zgonów nimi spowodowanych pomiędzy pacjentami leczonymi dutasterydem a pacjentami przyjmującymi placebo w dwóch badaniach klinicznych (CombAT i REDEEM). Wyniki badania REDEEM nie pokazały wzrostu częstości incydentów sercowo-naczyniowych wśród pacjentów leczonych dutasterydem.
Rak piersi u mężczyzn	Odnotowano przypadki raka piersi u mężczyzn leczonych dutasterydem w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. Lekarze powinni poinstruować pacjentów, aby niezwłocznie zgłaszali każdą zmianę w tkance sutka taką jak guzki czy wydzielina z brodawki sutkowej. Nie oceniono jednoznacznie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy długim stosowaniem dutasterydu a wystąpieniem raka piersi u mężczyzn.
Rak prostaty o wysokim stopniu złośliwości	Wyniki badania klinicznego (REDUCE) z udziałem mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem raka gruczołu krokowego wykazały większą częstość występowania raka gruczołu krokowego o punktacji 8-10 w skali Gleasona u pacjentów leczonych dutasterydem w porównaniu z grupą placebo. Związek pomiędzy dutasterydem a nowotworem o wysokim stopniu złośliwości nie jest jasny. Pacjenci przyjmujący dutasteryd powinni być regularnie badani pod względem ryzyka raka gruczołu krokowego, włączając w to badanie PSA.
Wpływ na rozwój zewnętrznych narządów płciowych u płodu płci męskiej	Stwierdzono obecność dutasterydu w nasieniu mężczyzn stosujących dutasteryd. Biorąc pod uwagę mechanizm działania dutasterydu, nie można wykluczyć, że ekspozycja na lek u kobiety w ciąży, mogłaby potencjalnie zaburzyć rozwój płodu płci męskiej.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Stosowanie u mężczyzn z ciężką niewydolnością wątroby	Nie badano wpływu niewydolności wątroby czy innych chorób wątroby na stosowanie dutasterydu. Dlatego też zaleca się zachowanie ostrożności przy przyjmowaniu leku przez pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby stosowanie dutasterydu jest przeciwwskazane.
Stosowanie u pacjentów z niewyrównanymi stanami chorobowymi (stan po świeżym zawałe serca, po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (tzw. bypassów), niestabilna dławica piersiowa, zaburzenia	Brak szczegółowych danych

Ryzyko	Dostępne informacje
rytmu serca, chory z objawami zastoinowej niewydolności serca, po incydencie naczyniowo-mózgowym, z nowotworem, nieleczoną cukrzycą lub chorobą wrzodową żołądka)	

VI.2.5 Podsumowanie aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Dla wszystkich leków przygotowuje się charakterystykę produktu leczniczego, która zawiera pełne informacje dla lekarza, farmaceuty i innych osób wykonujących zawód medyczny o tym jak stosować lek, opisuje zagrożenia i sposoby ich minimalizacji. Streszczenie tej informacji, napisane językiem zrozumiałym dla pacjenta, stanowi ulotkę dołączoną do opakowania leku. Informacja ta stanowi rutynowe narzędzia minimalizacji ryzyka.

Charakterystyka produktu leczniczego i ulotka dla pacjenta dla produktu leczniczego zostanie opublikowana na stronie internetowej Urzędu Rejestracji PL, WM i PB (www.urpl.gov.pl).

Dla tego leku nie są konieczne dodatkowe narzędzia minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Produkt leczniczy nie ma zaleconych badań zarówno przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) jak i właściwe organy krajowe. Nie ma potrzeby wykonywania badań skuteczności, jak i badań dotyczących bezpieczeństwa.

Lista badań dotyczących bezpieczeństwa lub skuteczności po wydaniu pozwolenia

Nie dotyczy.

Badania, których przeprowadzenie jest warunkiem dopuszczenia do obrotu produktu

Nie dotyczy.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja	Data	Ryzyko	Komentarz
01	11.04.2014	Ważne zidentyfikowane zagrożenia - Zaburzenia seksualne, zmiany [obniżone] libido, impotencja, zaburzenia wytrysku), które mogą utrzymywać się po zakończeniu terapii - Zaburzenia piersi (powiększenie i tkliwość). - Reakcje alergiczne w tym wysypka, świąd, pokrzywka, miejscowy obrzęk, obrzęk naczynioruchowy - Niewydolność serca - Obniżony nastrój Ważne potencjalne zagrożenia - Choroby serca inne niż niewydolność serca - Rak piersi u mężczyzn - Rak prostaty o wysokim stopniu złośliwości - Wpływ na rozwój zewnętrznych narządów płciowych u płodu płci męskiej Brakujące informacje Bezpieczeństwo stosowania dutasteredu: - u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby - u pacjentów w niestabilnym stanie medycznym, w tym ze świeżym zawałem serca, po operacji	Zaktualizowano zgodnie z uwagami kraju referencyjnego – raportem oceniającym na dzień 70, z dnia 13.07.2015

		pomostowania aortalno-wieńcowego (tzw. bypassów), niestabilna dławica piersiowa, z zaburzeniami rytmu serca, z objawami zastoinowej niewydolności serca, po incydencie naczyniowo- mózgowym, z nowotworem, nieleczoną cukrzycą lub chorobą wrzodową żołądka.	
1.1	28.09.2015	Brak. Niewielkie zmiany w tabeli VI.2.4	Zaktualizowano zgodnie z uwagami kraju referencyjnego – raportem oceniającym na dzień 120, z dnia 04.01.2016