

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dutasteride Aurovitas, 0,5 mg, kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda miękka kapsułka zawiera 0,5 mg dutasterydu (*Dutasteridum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka

Matowożółta, nieprzezroczysta, podłużna, miękka kapsułka żelatynowa rozmiaru '6', zawierająca przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego lepki olej. Rozmiar to około 18,4 x 6,4 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 (AUR) i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami BPH.

Informacje na temat skutków leczenia i populacji pacjentów badanych w badaniach klinicznych, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku):

Zalecana dawka dutasterydu to jedna kapsułka (0,5 mg) przyjmowana doustnie raz na dobę.

Kapsułki należy połykać w całości i nie należy ich rozgryzać ani otwierać, ponieważ kontakt z zawartością kapsułki może spowodować podrażnienie błony śluzowej jamy ustnej i gardła. Kapsułki można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Chociaż poprawę objawów można zaobserwować już na wczesnym etapie stosowania, może minąć nawet 6 miesięcy, zanim będzie można uzyskać odpowiedź terapeutyczną. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano wpływu 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 badano wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę dutasterydu, dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie dutasterydu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Dutasteryd jest przeciwwskazany u:

- Kobiet, dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.6).
- Pacjentów z nadwrażliwością na inne inhibitory 5-alfa reduktazy
- Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie skojarzone należy zalecić wyłącznie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych (w tym niewydolności serca) oraz po rozważeniu wszystkich pozostałych opcji leczenia, w tym monoterapii (patrz punkt 4.2).

Rak gruczołu krokowego i guzy o wysokim stopniu złośliwości

W czteroletnim, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu REDUCE oceniano wpływ dutasterydu w dawce 0,5 mg na dobę u pacjentów z wysokim ryzykiem raka prostaty (w tym 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 dutasterydem (n=29, 0,9%) w porównaniu z placebo (n=19, 0,6%). Związek między dutasterydem a rakiem gruczołu krokowego o stopniu złośliwości 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)

Stężenie swoistego antygeny prostaty (PSA) w surowicy jest ważnym elementem wykrywania raka prostaty. Dutasteryd powoduje zmniejszenie średniego stężenia PSA w surowicy o około 50% po 6 miesiącach leczenia.

U pacjentów otrzymujących dutasteryd, po 6 miesiącach leczenia dutasterydem należy ustalić nową wartość wyjściową PSA. Następnie zaleca się regularne monitorowanie wartości PSA. Jakikolwiek potwierdzony wzrost PSA od najniższego poziomu podczas leczenia dutasterydem może sygnalizować obecność raka gruczołu krokowego lub nieprzestrzeganie przez pacjenta zaleceń dotyczących terapii dutasterydem i musi zostać dokładnie oceniony, nawet jeśli wartości te nadal mieszczą się w normie dla mężczyzn nieprzyjmujących inhibitora 5 α -reduktazy (patrz punkt 5.1). Przy interpretacji wartości PSA dla pacjenta przyjmującego dutasteryd, w celu porównania należy odnieść się do wcześniejszych wartości PSA.

Leczenie dutasterydem nie koliduje ze stosowaniem PSA jako narzędzia pomocnego w diagnostyce raka gruczołu krokowego po ustaleniu nowej wartości wyjściowej.

Całkowite stężenie PSA w surowicy powraca do wartości wyjściowych w ciągu 6 miesięcy od zaprzestania leczenia. Stosunek wolnego PSA do całkowitego PSA pozostaje stały nawet pod wpływem dutasterydu. Jeśli lekarze zdecydują się użyć zawartości procentowej wolnego PSA jako

pomocy w wykrywaniu raka gruczołu krokowego u mężczyzn poddawanych terapii dutasterydem, nie wydaje się konieczne korygowanie tej wartości.

Przed rozpoczęciem leczenia dutasterydem, a następnie okresowo, u pacjentów należy przeprowadzić badanie palcem odbytnicy, a także inne badania w kierunku raka gruczołu krokowego.

Działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego:

W dwóch 4-letnich badaniach klinicznych częstość występowania niewydolności serca (wspólna nazwa zgłaszanych zdarzeń, głównie niewydolności serca i zastoinowej niewydolności serca) była nieznacznie większa wśród pacjentów przyjmujących dutasteryd w skojarzeniu z alfa-adrenolitykiem, głównie tamsulosyną, niż wśród pacjentów niestosujących skojarzenia. 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 pozwalają na wyciągnięcie wniosku o zwiększonym ryzyku sercowo-naczyniowym (patrz sekcja 5.1).

Nowotwory piersi

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

Uszkodzone kapsułki

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano działania dutasterydu u pacjentów z chorobami wątroby. Należy zachować ostrożność podczas podawania dutasterydu pacjentom z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2, punkt 4.3 i punkt 5.2).

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 dutasterydu 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 dalszego hamowania aktywności 5-alfa reduktazy. Należy jednak brać pod uwagę zmniejszenie częstości podawania dutasterydu w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. 4

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 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 Aurovitas 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 potencjalnie hamować rozwój zewnętrznych narządów płciowych u płodu płci męskiej (patrz punkt 4.4). Niewielkie stężenia dutasterydu stwierdzono w nasieniu pacjentów przyjmujących dutasteryd w dawce 0,5 mg na dobę. Nie wiadomo czy w przypadku, gdy kobieta w ciąży ma kontakt z nasieniem mężczyzny leczonego dutasterydem wystąpi niekorzystny wpływ na płód płci męskiej (największe ryzyko istnieje w pierwszych 16 tygodniach ciąży).

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

Dane przedkliniczne znajdują się punkcie 5.3.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy dutasteryd przenika do mleka ludzkiego.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

DUTASTERYD W MONOTERAPII

U około 19% pacjentów, spośród 2167 mężczyzn przyjmujących dutasteryd podczas trwających dwa lata badań III fazy kontrolowanych placebo, obserwowano zdarzenia niepożądane produktu leczniczego w pierwszym roku leczenia. 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 znamiennej 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 ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); 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 (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 naczynioruchowy	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	Niezbyt często	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bolesność i obrzęk jąder	Nieznana	

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

^ Włącznie ze zmniejszoną ilością nasienia.

⁺ w tym tkliwość i (lub) powiększenie piersi.

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

Dane pochodzące z trwającego 4 lata badania CombAT, w którym porównywano dutasteryd 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 dutasterydem i tamsulosyną, 15%, 6%, 3% i 2% dla monoterapii dutasterydem 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	Zdarzenia 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 nerwowego	Zawroty głowy				
	Terapia skojarzona ^a	1,4%	0,1%	< 0,1%	0,2%
	Dutasteryd	0,7%	0,1%	< 0,1%	< 0,1%
	Tamsulosyna	1,3%	0,4%	< 0,1%	0%
Zaburzenia serca	Niewydolność serca (nazwa wspólna ^b)				
	Terapia skojarzona ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Dutasteryd	< 0,1%	0,1%	< 0,1%	0%
	Tamsulosyna	0,1%	< 0,1%	0,4%	0,2%
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi.	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 ^{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 dutasterydu (włączając zarówno monoterapię, jak i leczenie w skojarzeniu z tamsulosyną).

Działania te mogą się utrzymywać po zaprzestaniu leczenia. Znaczenie dutasterydu 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 dutasterydu prowadzące do zmniejszenia objętości stercza czy czynniki związane z badaniem.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach 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 produktu leczniczego Avodart 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 pacjentów 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 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 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 znamienne ($p < 0,001$) 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 podczas 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, wielośrodkowych, 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 mierzonych 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 z powodu BPH.

AUA-SI jest kwestionariuszem punktowej oceny dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów, składającym się z 7 pytań (maksymalny wynik 35 punktów). Wyjściowa wartość AUA-SI wynosiła średnio 17 punktów. Po upływie 6 miesięcy, 1 roku i 2 lat leczenia w grupie pacjentów 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 dwóch latach leczenia częstość występowania AUR wynosiła 4,2% w grupie placebo w porównaniu z 1,8% w grupie dutasterydu (57% zmniejszenie ryzyka). Różnica ta jest statystycznie istotna i oznacza, że 42 pacjentów (95% CI 30-73) musi być leczonych przez dwa lata, aby uniknąć jednego przypadku AUR.

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

Wpływ dutasterydu na wzrost włosów nie był formalnie badany podczas programu fazy III, jednak inhibitory 5-alfa-reduktazy mogą zmniejszać wypadanie włosów i mogą wywoływać wzrost włosów u osób z łysieniem typu męskiego (łysienie androgenowe u mężczyzn).

Wpływ na czynność tarczycy

Czynność tarczycy oceniano w rocznym badaniu u zdrowych mężczyzn. Poziom wolnej tyroksyny był stabilny podczas leczenia dutasterydem, ale poziomy TSH były nieznacznie zwiększone (o 0,4 MCIU/ml) w porównaniu z placebo pod koniec rocznego leczenia. Jednakże, ponieważ poziomy TSH były zmienne, średnie zakresy TSH (1,4-1,9 MCIU/ml) pozostawały w granicach normy (0,5-5/6 MCIU/ml), poziomy wolnej tyroksyny były stabilne w normalnym zakresie i podobne zarówno dla placebo, jak i dutasterydu leczenia, zmiany TSH nie zostały uznane za istotne klinicznie. We wszystkich badaniach klinicznych nie ma dowodów na niekorzystny wpływ dutasterydu na czynność tarczycy.

Nowotwory gruczołu piersiowego

Przez dwa lata zebrano dane dotyczące 3374 pacjento-lat leczenia dutasterydem w badaniach klinicznych oraz dane z dwuletniego otwartego badania, w których rozpoznano 2 przypadki raka gruczołu sutkowego u mężczyzn przyjmujących dutasteryd i jeden przypadek u pacjenta otrzymującego placebo. W ciągu czterech lat badań klinicznych CombAT i REDUCE, podczas których zebrano dane dotyczące 17489 pacjento-lat leczenia dutasterydem i 5027 pacjento-lat leczenia dutasterydem w skojarzeniu z tamsulosyną, nie odnotowano 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=6 780 przypadków kontrolnych), a drugim w Wielkiej Brytanii (n=398 przypadków nowotworu gruczołu sutkowego oraz n=3 930 przypadków kontrolnych) na podstawie baz danych dotyczących stanu zdrowia mieszkańców nie wykazano wzrostu ryzyka zachorowania na nowotwór gruczołu sutkowego u mężczyzn stosujących inhibitory 5-alfa-reduktazy (patrz punkt 4.4). Wyniki z pierwszego badania nie wskazują na związek pomiędzy wystąpieniem nowotworu gruczołu sutkowego a stosowaniem inhibitorów 5-alfa-reduktazy (względne ryzyko ≥ 1 roku stosowania terapii przed zdiagnozowaniem nowotworu gruczołu sutkowego w stosunku do < 1 roku stosowania: 0,70:95% CI 0,34; 1,45). W drugim badaniu, szacowany iloraz szans wystąpienia nowotworu gruczołu sutkowego przy stosowaniu inhibitorów 5-alfa-reduktazy w stosunku do ich nie stosowania wynosił 1,08:95%; CI 0,62; 1,87).

Związek przyczynowy pomiędzy występowaniem raka gruczołu piersiowego u mężczyzn, a długotrwałym stosowaniem dutasterydu nie został określony.

Wpływ na płodność u mężczyzn

Wpływ stosowania dutasterydu w dawce 0,5 mg na dobę na nasienie oceniany był u zdrowych ochotników w wieku 18-52 lat (n=27 dutasteryd, n=23 placebo) w okresie 52 tygodni podawania produktu 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 dutasteryd 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 dutasteryd wynosiło 23% w porównaniu do wartości początkowych. Średnie wartości wszystkich parametrów nasienia w trakcie całego badania mieściły się w granicach normy i nie spełniały wcześniej zdefiniowanych kryteriów zmiany statystycznie znamiennej (30%), jednakże u dwóch pacjentów z grupy dutasterydu 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.

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

Dutasteryd 0,5 mg/dobę (n=1 623), tamsulosyna 0,4 mg/dobę (n=1 611) lub połączenie dutasterydu 0,5 mg i 0,4 mg tamsulosyny 0,4 mg (n=1 610) oceniano u mężczyzn z umiarkowanymi do ciężkich objawami BPH, którzy mieli prostaty ≥ 30 ml i wartość PSA w zakresie 1,5–10 ng/ml w wieloośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu z grupami równoległymi (badanie CombAT).

Około 53% badanych było wcześniej narażonych na leczenie inhibitorem 5-alfa reduktazy lub alfa-adrenolitykiem. Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności w ciągu pierwszych 2 lat leczenia była zmiana w International Prostate Symptom Score (IPSS), 8-elementowym instrumencie opartym na AUA-SI z dodatkowym pytaniem o jakość życia. Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności po 2 latach obejmowały maksymalne natężenie przepływu moczu (Q_{max}) i objętość gruczołu krokowego.

To połączenie uzyskało znamienność w skali IPSS od 3. miesiąca w porównaniu z dutasterydem i od 9. miesiąca w porównaniu z tamsulosyną. Dla skojarzenia Q_{max} uzyskano znamienność od 6. miesiąca w porównaniu z dutasterydem i tamsulosyną.

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 dutasterydem, 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 dutasterydem.

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:

Parametr	Punkt czasowy	Terapia skojarzona	Dutasteryd	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
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 (zmiana 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 (zmiana 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.

* 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% ze zrandomizowanych pacjentów).

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

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

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE Z UKŁADEM SERCOWO-NACZYNIOWYM

W czteroletnim badaniu BPH z zastosowaniem dutasterydu w skojarzeniu 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 1610 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 3 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 4126 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 guzy 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). Brak dostępnych danych dotyczących dłuższego niż cztery lata działania produktu leczniczego dutasteryd 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 dutasteryd (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 dutasterydu 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 Duodart, n=246 placebo). Znacząca statystycznie ($p < 0,001$) zwiększona redukcja (pogorszenie) w wynikach z kwestionariusza MSHQ (z ang. *Men's Sexual Health Questionnaire*) została zauważona w grupie mieszanej po 12 miesiącach. Redukcja była zwykle powiązana z pogorszeniem się ejakulacji i ogólnym spadku seksualnej satysfakcji niż z samą domeną erekcji. Wyniki te nie miały wpływu na to w jaki sposób badani postrzegali produkt leczniczy zawierający połączenie dutasterydu i tamsulosyny, co do którego ocena zadowolenia po 12 miesiącach stosowania była statystycznie wyższa w porównaniu z placebo ($p < 0,05$). W powyższym badaniu działania niepożądane związane z funkcjami seksualnymi występowały w trakcie 12 miesięcy leczenia i mniej więcej połowa z nich ustąpiła w ciągu 6 miesięcy od zakończenia terapii.

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

Jak zaobserwowano w innych badaniach, w tym w badaniach CombAT i REDUCE, częstość występowania działań niepożądanych dotyczących funkcji seksualnych zmniejsza się z czasem w trakcie stosowania terapii.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 0,5 mg dutasterydu czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia dutasterydu w surowicy wynosi 1 do 3 godzin. Całkowita biodostępność wynosi około 60%. Pokarm nie wpływa na biodostępność dutasterydu.

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 leku w dawce 0,5 mg na dobę. Stężenie dutasterydu w nasieniu stanowi około 11,5% stężenia w surowicy krwi.

Biotransformacja

Dutasteryd jest intensywnie metabolizowany *in vivo*. *In vitro* dutasteryd jest metabolizowany przez cytochrom P-450 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 1,0% do 15,4% (średnio 5,4%) produktu leczniczego 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

Wydalenie dutasterydu jest uzależnione od dawki i przebiega równoległe 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.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetykę dutasterydu, po podaniu jednorazowej doustnej dawki 5 mg, oceniono u 36 zdrowych mężczyzn w wieku 24 – 87 lat. Nie obserwowano znamienego 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 feminizację płodów płci męskiej szczurów i królików. We krwi samic szczurów wykrywano dutasteryd po kopulacji z samcami, którym podawano dutasteryd. W przypadku naczelnych nie obserwowano feminizacji płodów płci męskiej w wyniku podawania dutasterydu w 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

Glicerolu monokaprylan (typ I)
Butylohydroksytoluen (E 321)

Otoczka kapsułki

Żelatyna (160 Bloom)
Glicerol
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Triglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki Dutasteride Aurovitas są dostępne w białych, nieprzezroczystych blistrach z folii PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

Blistry: 30, 90 i 120 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO