

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Dutasteride Apotex**, 0,5 mg, kapsułki, miękkie

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka miękka zawiera 0,5 mg dutasterydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, miękka

Oleisty, bezbarwny do jasnożółtego płyn wewnątrz jasnożółtych, podłużnych kapsulek żelatynowych (16,3 mm x 6,4 mm), oznaczonych „A 0.5”.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*, BPH).

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

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Dutasteride Apotex można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z tamsulosyną (0,4 mg), lekiem blokującym receptory  $\alpha$  (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1)

##### Sposób podawania

*Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku)*

Zalecana dawka produktu Dutasteride Apotex 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 przyjmować zarówno z posiłkiem, jak i niezależnie od posiłku. Pierwsze działanie lecznicze może wystąpić we wczesnym okresie stosowania, jednak może upłynąć do 6 miesięcy od początku leczenia zanim wystąpi 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 dutasteredu. 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 dutasteredu, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2). U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby stosowanie dutasteredu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- nadwrażliwość na substancję czynną, inne inhibitory 5 $\alpha$ -reduktazy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- u kobiet, dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.6)
- u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby

### **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, wielośrodkiem, randomizowanym, podwójnie zaślepieniem i przeprowadzanym z użyciem placebo, było obserwowanie wpływu podawania 0,5 mg dutasteredu pacjentom z grupy wysokiego ryzyka zachorowania na raka gruczołu krokowego (grupę stanowili mężczyźni w wieku od 50 do 75 lat ze stężeniem 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 dutastered (n=29, 0,9%) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (n=19, 0,6%). Związek pomiędzy przyjmowaniem dutasteredu i występowaniem raka gruczołu krokowego, w stopniu 8-10 punktów w skali Gleasona, jest niejasny. Dlatego też, mężczyźni przyjmujący Dutasteride Apotex, powinni być regularnie monitorowani pod względem możliwości wystąpienia raka gruczołu krokowego (patrz punkt 5.1).

#### *Swoisty antygen sterczowy (PSA)*

Oznaczenie stężenia swoistego antygeny sterczowego (ang. *Prostate Specific Antigen*, PSA) w surowicy jest ważnym elementem diagnostyki raka gruczołu krokowego. Po 6 miesiącach przyjmowania dutasteredu dochodzi do zmniejszenia średniego stężenia PSA w surowicy o około 50%.

Po 6 miesiącach leczenia dutasteredem należy wyznaczyć nowe stężenie wyjściowe PSA. Zaleca się monitorowanie stężenia PSA regularnie w trakcie późniejszego leczenia. Każde potwierdzone zwiększenie stężenia PSA, w odniesieniu do stężenia najniższego, w trakcie stosowania dutasteredu może sygnalizować obecność raka stercza (szczególnie o wysokim stopniu złośliwości) lub nieprzebranie przez pacjenta zaleceń dotyczących stosowania dutasteredu. Wymaga to dokładnej oceny, nawet jeżeli wartości te wciąż znajdują się w zakresie normy dla mężczyzn nieprzyjmujących inhibitorów 5 $\alpha$ -reduktazy (patrz punkt 5.1). W ocenie wartości stężenia PSA u pacjentów przyjmujących dutastered, należy wziąć pod uwagę wcześniejsze wartości stężenia PSA.

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

Po upływie 6 miesięcy od odstawienia dutasteredu całkowite stężenie PSA powraca do wartości wyjściowych. Stosunek stężeń wolnego do całkowitego PSA nie zmienia się pod wpływem dutasteredu. Zastosowanie oznaczenia zawartości procentowej wolnego PSA w diagnostyce raka gruczołu krokowego u pacjentów leczonych dutasteridem nie wymaga korygowania otrzymanych wartości.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Dutasteride Apotex należy wykonać badanie *per rectum* oraz inne badania w kierunku raka gruczołu krokowego u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego. Badania te należy powtarzać okresowo w trakcie leczenia.

#### *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 jednocześnie produkt Findatrs i lek blokujący receptory  $\alpha$ -adrenergiczne, 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 dutasteredu 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 antagonistów receptora  $\alpha_1$ -adrenergicznego (patrz punkt 5.1). Lekarz powinien poinstruować pacjenta, że należy niezwłocznie zgłosić wszelkie zmiany zauważone w tkance sutka, takie jak pojawienie się guzków czy też wydzielina z brodawki sutkowej.

#### *Uszkodzone kapsułki*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie badano działania dutasteredu u pacjentów z chorobami wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania dutasteredu u pacjentów 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 dutasteredu oraz zalecenia dotyczące diagnostyki raka gruczołu krokowego przedstawiono w punkcie 4.4.

### Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę dutasteredu

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

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

Długotrwałe stosowanie dutasteredu jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np.: rytonawir, indynawir, nefazodon, itrakonazol, ketokonazol przyjmowane doustnie) może spowodować zwiększenie stężenia dutasteredu w surowicy. Zwiększona ekspozycja na dutastered prawdopodobnie nie powoduje dalszego zahamowania 5 $\alpha$ -reduktazy. Należy jednak brać pod uwagę zmniejszenie częstości podawania dutasteredu w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Należy zauważyć, że zahamowanie enzymów może powodować dalsze wydłużenie okresu półtrwania, w wyniku czego uzyskanie stanu stacjonarnego w leczeniu skojarzonym może trwać dłużej niż 6 miesięcy. Przyjęcie 12 g cholestyraminy godzinę po podaniu pojedynczej dawki 5 mg dutasteredu nie wpływa na farmakokinetykę dutasteredu.

#### Wpływ dutasteredu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Dutastered nie wpływa na farmakokinetykę warfaryny i digoksyny. Zjawisko to wskazuje, że dutastered nie hamuje i (lub) nie indukuje CYP2C9 ani P-glikoproteiny. W badaniach *in vitro* oceniających interakcje wykazano, że dutastered nie hamuje enzymów CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.

W niewielkim badaniu z udziałem zdrowych mężczyzn (n = 24) dutastered 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 Apotex jest przeciwwskazany u kobiet.

#### *Ciąża*

Podobnie jak inne inhibitory 5 $\alpha$ -reduktazy, dutastered 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 dutasteredu stwierdzono w nasieniu pacjentów przyjmujących 0,5 mg dutasteredu na dobę. Nie wiadomo czy w przypadku, gdy kobieta w ciąży ma kontakt z nasieniem mężczyzny leczonego dutasteredem wystąpi niekorzystny wpływ na płód płci męskiej (największe ryzyko w pierwszych 16 tygodniach ciąży).

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

Informacje na temat danych przedklinicznych, patrz punkt 5.3.

#### *Karmienie piersią*

Nie wiadomo czy dutastered przenika do mleka kobiecego.

#### *Płodność*

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

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Monoterapia

Spośród 2167 mężczyzn przyjmujących dutastered podczas trwających dwa lata badań III fazy kontrolowanych placebo, działania niepożądane produktu w pierwszym roku leczenia obserwowano u około 19% pacjentów. W większości były to objawy o łagodnym do umiarkowanego nasileniu i

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

*Działania niepożądane uporządkowano według następującej częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).*

Klasyfikacja narządów i układów	Działania niepożądane	Częstość występowania na podstawie danych z badań klinicznych	
		Częstość występowania w pierwszym roku leczenia (n=2167)	Częstość występowania w drugim roku leczenia (n=1744)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja*	6,0%	1,7%
	Zaburzenia (zmniejszone) libido*	3,7%	0,6%
	Zaburzenia wytrysku nasienia <sup>*^</sup>	1,8%	0,5%
	Zaburzenia piersi <sup>+</sup>	1,3%	1,3%
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne, w tym wysypka, świąd, pokrzywka, miejscowy obrzęk i obrzęk naczynioruchowy	<b>Częstość oceniana na podstawie danych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu</b>	
		Częstość nieznaną	
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Częstość nieznaną	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (głównie utrata owłosienia ciała), nadmierne owłosienie	Niezbyt często	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bolesność i obrzęk jąder	Częstość nieznaną	

\* Wskazane działania niepożądane dotyczące aktywności seksualnej są związane z terapią z zastosowaniem dutasterytu (włączając zarówno monoterapię, jak i leczenie w skojarzeniu z tamsulosyną). Działania te mogą się utrzymywać po zaprzestaniu leczenia. Znaczenie dutasterytu dla tego zjawiska nie jest znane.

<sup>^</sup> Włącznie ze zmniejszoną ilością nasienia.

<sup>+</sup> W tym powiększenie i tkliwość piersi.

#### Dutasteryd w skojarzeniu z lekiem blokującym receptory alfa, 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/ 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	Działanie niepożądane	Częstość występowania w okresie leczenia			
		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
	<b>Terapia skojarzona<sup>a</sup> (n)</b>	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	<b>Dutasteryd</b>	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	<b>Tamsulosyna</b>	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy				
	Terapia skojarzona <sup>a</sup>	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 (wspólna nazwa <sup>b</sup> )				
	Terapia skojarzona <sup>a</sup>	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 <sup>c</sup>				
	Terapia skojarzona <sup>a</sup>	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%
	Zmienne (zmniejszone) libido <sup>c</sup>				
	Terapia skojarzona <sup>a</sup>	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 <sup>c^</sup>				
	Terapia skojarzona <sup>a</sup>	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 <sup>d</sup>				
	Terapia skojarzona <sup>a</sup>	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%

<sup>a</sup>. Terapia skojarzona = dutasteryd 0,5 mg raz na dobę i tamsulosyna 0,4 mg raz na dobę.

<sup>b</sup>. 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.

<sup>c</sup>. Wskazane działania niepożądane dotyczące aktywności seksualnej są związane z terapią dutasterydem (włączając zarówno monoterapię, jak i leczenie w skojarzeniu z tamsulosyną). Działania te mogą utrzymywać się po zaprzestaniu leczenia. Znaczenie dutasterydu dla tego zjawiska nie jest znane.

<sup>d</sup>. W tym tkliwość i powiększenie piersi.

<sup>^</sup> Włącznie ze zmniejszoną ilością nasienia.

### Inne dane

W badaniu REDUCE wykazano większą częstość występowania raka gruczołu krokowego o sumie Gleasona 8-10 u pacjentów leczonych dutasterydem w porównaniu z grupą placebo (patrz punkt 4.4 i 5.1). Nie ustalono czy na wyniki badania miało wpływ działanie dutasterydu prowadzące do zmniejszenia objętości gruczołu krokowego, czy czynniki związane z badaniem.

Zgłaszano następujące działania niepożądane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu: rak gruczołów sutkowych u mężczyzn (patrz punkt 4.4).

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel: +48 22 49 21 301, fax: +48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.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 powodowało istotnych działań niepożądanych. W badaniach klinicznych dawka 5 mg na dobę stosowana przez 6 miesięcy nie powodowała innych objawów niepożądanych niż obserwowane w grupie przyjmującej produkt 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 $\alpha$ -reduktazy testosteronu.  
Kod ATC: G04CB02

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

### **MONOTERAPIA**

#### *Wpływ na DHT i (lub) testosteron*

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

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

#### *Wpływ na objętość gruczołu krokowego*

Już po upływie 1 miesiąca od rozpoczęcia leczenia dutasterydem obserwowano znamienne zmniejszenie objętości gruczołu krokowego, które postępowało w kolejnych 24 miesiącach ( $p < 0,001$ ). W 12 miesiącu stosowania dutasterydu uzyskano zmniejszenie objętości gruczołu krokowego o 23,6% (z 54,9 ml na początku leczenia do 42,1 ml) w porównaniu ze zmniejszeniem o 0,5% (z 54,0 ml do 53,7 ml) w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

Równocześnie obserwowano znamienne ( $p < 0,001$ ) zmniejszanie objętości strefy przejściowej gruczołu krokowego już po 1 miesiącu i postępujące przez 24 miesiące, które w 12 miesiącu wynosiło średnio 17,8% (z 26,8 ml do 21,4 ml) w grupie pacjentów przyjmujących dutasteryd w porównaniu ze zwiększeniem o 7,9% (z 26,8 ml do 27,5 ml) w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Zmniejszenie objętości gruczołu krokowego stwierdzane w pierwszych dwóch latach podczas badań z podwójnie ślełą próbą, utrzymywało się w kolejnych dwóch latach podczas kontynuacji tych badań na zasadzie próby otwartej. Zmniejszenie wymiarów gruczołu krokowego doprowadziło do złagodzenia objawów i zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu oraz konieczności leczenia zabiegowego łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

#### *Skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne*

Skuteczność dutasterytu w dawce 0,5 mg na dobę w porównaniu z placebo oceniono w 3 dwuletnich, wieloośrodkowych, wielonarodowych badaniach kontrolowanych placebo z podwójnie ślełą próbą. W badaniach tych uczestniczyło 4325 mężczyzn zgłaszających umiarkowane do ciężkich objawy łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, z objętością gruczołu krokowego  $\geq 30$  ml i stężeniem PSA w surowicy w zakresie 1,5 – 10 ng/ml. Następnie badania kontynuowano przez kolejne 2 lata na zasadzie próby otwartej, a wszyscy uczestnicy tej fazy otrzymywali taką samą dawkę 0,5 mg dutasterytu. Czteroletni okres badania ukończyło 37% pacjentów pierwotnie przydzielonych do grupy placebo oraz 40% pacjentów pierwotnie przyjmujących dutasteryd. Większość (71%) spośród 2340 pacjentów uczestniczących w badaniach prowadzonych na zasadzie próby otwartej ukończyło dodatkowy dwuletni okres obserwacji.

Skuteczność produktu oceniono na podstawie następujących mierników: nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych mierzonego na podstawie kwestionariusza AUA-SI (American Urological Association Symptom Index), maksymalnego przepływu cewkowego ( $Q_{max}$ ) oraz częstości występowania ostrego zatrzymania moczu i wskazań do leczenia zabiegowego.

AUA-SI jest kwestionariuszem punktowej oceny dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów, składającym się z 7 pytań (maksymalny wynik 35 punktów). Wyjściowa wartość AUA-SI wynosiła średnio 17 punktów. Po upływie 6 miesięcy, 1 roku i 2 lat leczenia w grupie pacjentów otrzymujących placebo obserwowano zmniejszenie nasilenia objawów średnio odpowiednio o 2,5; 2,5 i 2,3 punktu, a w grupie pacjentów otrzymujących dutasteryd odpowiednio o 3,2; 3,8 i 4,5 punktu. Uzyskane różnice pomiędzy grupami były znamienne statystycznie. Poprawa wartości AUA-SI, stwierdzona w pierwszych dwóch latach podczas badań z podwójnie ślełą próbą, utrzymywała się w kolejnych dwóch latach podczas kontynuacji tych badań na zasadzie próby otwartej.

#### *$Q_{max}$ (maksymalny przepływ cewkowy)*

Średnia wyjściowa wartość maksymalnego przepływu cewkowego dla badań wyniosła około 10 ml/s, (wartość prawidłowa  $\geq 15$  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 ml/s, niż w grupie przyjmującej placebo – odpowiednio o 0,8 ml/s i 0,9 ml/s. Różnice pomiędzy grupami były znamienne statystycznie w okresie od 1 do 24 miesięcy. Zwiększenie maksymalnego przepływu cewkowego, stwierdzone w pierwszych dwóch latach podczas badań prowadzonych z podwójnie ślełą próbą, utrzymywało się w kolejnych dwóch latach podczas kontynuacji tych badań na zasadzie próby otwartej.

#### *Ostre zatrzymanie moczu i interwencje chirurgiczne*

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

Prawdopodobieństwo zabiegu chirurgicznego z powodu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w grupie przyjmującej placebo wyniosło po 2 latach 4,1%, natomiast w grupie leczonej 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 $\alpha$ -reduktazy mogą zmniejszyć utratę i indukować wzrost włosów u osób z typowym łysieniem męskim androgenowym.

### *Wpływ na czynność tarczycy*

Wpływ dutasterydu oceniono w grupie zdrowych mężczyzn w rocznym badaniu klinicznym. Przyjmowanie dutasterydu nie wpłynęło na stężenie wolnej tyroksyny, jednak pod koniec rocznego okresu leczenia obserwowano umiarkowane zwiększenie (o 0,4 MCIU/ml) stężenia TSH w porównaniu z placebo. Pomimo zmienności wartości stężenia TSH, średnie stężenia (1,4 – 1,9 MCIU/ml) mieściły się w zakresie wartości prawidłowych (0,5 – 5/6 MCIU/ml). Stężenia wolnej tyroksyny były prawidłowe i porównywalne w obu grupach mężczyzn, przyjmujących dutasteryd lub placebo. Zmiany stężenia TSH nie były istotne klinicznie. W żadnym z badań klinicznych nie stwierdzono niekorzystnego wpływu dutasterydu na czynność gruczołu tarczowego.

### *Nowotwory gruczołu piersiowego*

Przez dwa lata zebrano dane dotyczące 3374 pacjento-lat leczenia dutasterydem w badaniach klinicznych oraz dane z dwuletniego otwartego badania, w których rozpoznano 2 przypadki raka 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 gruczołu sutkowego 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 $\alpha$ -reduktazy (patrz punkt 4.4). Wyniki z pierwszego badania nie wskazują na związek pomiędzy wystąpieniem nowotworu gruczołu sutkowego a stosowaniem inhibitorów 5 $\alpha$ -reduktazy (względne ryzyko  $\geq$  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 $\alpha$ -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 i w kolejnych 24 tygodniach okresu obserwacji. W 52 tygodniu, średnie procentowe zmniejszenie liczebności plemników, objętości nasienia i ruchliwości plemników w porównaniu do wartości początkowych w grupie pacjentów otrzymujących dutasteryd wynosiło odpowiednio 23%, 26% i 18%, po uwzględnieniu różnic w stosunku do wartości początkowych w grupie placebo. Stężenie i morfologia plemników nie uległy zmianie. Po 24 tygodniach okresu obserwacji, średnie procentowe zmniejszenie całkowitej liczby plemników w grupie pacjentów otrzymujących dutasteryd wynosiło 23% w porównaniu do wartości początkowych. Średnie wartości wszystkich parametrów nasienia w trakcie całego badania mieściły się w granicach normy i nie spełniały wcześniej zdefiniowanych kryteriów zmiany znamiennej statystycznie (30%), jednakże u dwóch pacjentów z grupy przyjmującej dutasteryd w 52 tygodniu nastąpiło zmniejszenie liczebności plemników większe niż 90% w porównaniu do wartości początkowych, które było częściowo odwracalne w trakcie 24 tygodniowego okresu obserwacji. Nie można zatem wykluczyć zmniejszenia płodności u mężczyzn.

## DUTASTERYD W TERAPII SKOJARZONEJ Z LEKIEM BLOKUJĄCYM RECEPTORY $\alpha$ - ADRENERGICZNE - TAMSULOSYNĄ

Przeprowadzono wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne, z podwójnie ślepą próbą, prowadzone w równoległych grupach, w którym oceniano stosowanie dutasterydu w dawce 0,5 mg/dobę (n=1623) lub tamsulosyny w dawce 0,4 mg/dobę (n=1611) w monoterapii lub w terapii skojarzonej (n=1610) u mężczyzn z umiarkowanym do ciężkiego nasileniem objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH), z objętością gruczołu  $\geq 30$  ml i wartością PSA w granicach 1,5 – 10 ng/ml (badanie CombAT). Około 53% pacjentów uczestniczących w badaniu stosowało wcześniej leki z grupy inhibitorów  $5\alpha$ -reduktazy lub leki blokujące receptory  $\alpha$ .

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności w pierwszych dwóch latach terapii była zmiana wartości wskaźnika w skali IPSS (ang. International Prostate Symptom Score), kwestionariusz zawierający 8 pytań, oparty na kwestionariuszu AUA-SI z dodatkowym pytaniem dotyczącym jakości życia. Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności w pierwszych dwóch latach terapii obejmują zmiany maksymalnego przepływu cewkowego ( $Q_{max}$ ) i zmiany objętości gruczołu krokowego.

Dla terapii skojarzonej uzyskano znamienność w skali IPSS od 3 miesiąca w porównaniu do dutasterydu i od 9 miesiąca w porównaniu do tamsulosyny.

Dla terapii skojarzonej uzyskano znamienność dla  $Q_{max}$  od 6 miesiąca w porównaniu do zarówno dutasterydu jak i tamsulosyny.

Pierwszorzędownym 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 zmniejszyło 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 zmniejszyło 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  $\geq 4$  punkty, wystąpienia związanych z BPH przypadków ostrego zatrzymania moczu, nietrzymania moczu, zakażeń układu moczowego i niewydolności 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 leczenie zabiegowe związane z BPH (%)	Występowanie w 48 miesiącu	4,2	5,2	11,9 <sup>a</sup>
Progresja kliniczna* %	Miesiąc 48	12,6	17,8 <sup>b</sup>	21,5 <sup>a</sup>
IPSS (jednostki)	[Wartość początkowa] Miesiąc 48 (zmiana względem wartości początkowej)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 <sup>b</sup>	[16,4] -3,8 <sup>a</sup>
$Q_{max}$ (ml/s)	[Wartość początkowa] Miesiąc 48 (zmiana względem wartości początkowej)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 <sup>a</sup>
Objętość gruczołu krokowego (ml)	[Wartość początkowa] Miesiąc 48 (% zmiany względem wartości początkowej)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 <sup>a</sup>
Objętość strefy przejściowej w obrębie gruczołu	[Wartość początkowa] Miesiąc 48 (% zmiany względem wartości początkowej)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 <sup>a</sup>

krokowego (ml)#				
Wskaźnik wpływu BPH (BII) (jednostki)	[Wartość początkowa] Miesiąc 48 (zmiana względem wartości początkowej)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 <sup>b</sup>	[5,3] -1,2 <sup>a</sup>
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] -1,3 <sup>b</sup>	[3,6] -1,1 <sup>a</sup>

Wartości początkowe są wartościami średnimi i zmiany względem wartości początkowej są również uśrednione.

\* Progresa kliniczna została zdefiniowana jako złożenie: pogorszenia IPSS o  $\geq 4$  punkty, wystąpienia związanych z BPH przypadków ostrego zatrzymania moczu, nietrzymania moczu, zakażeń układu moczowego i niewydolności nerek).

# Mierzone w wybranych ośrodkach (13% z losowo dobranych pacjentów).

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

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

#### DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE Z UKŁADEM SERCOWO-NACZYNIOWYM

W trwającym cztery lata badaniu BPH z zastosowaniem dutasterydu w skojarzeniu z tamsulosyną, u 4844 mężczyzn (badanie CombAT), częstość występowania zdarzeń określonych wspólną nazwą - niewydolność serca w grupie poddanej terapii skojarzonej była większa (14 na 1610 badanych, 0,9%) niż w grupach poddanych monoterapii: dutasterydem (4 na 1623 badanych, 0,2%) i tamsulosyną (10 na 1611 badanych, 0,6%).

W niezależnym, trwającym cztery lata badaniu, z udziałem 8231 mężczyzn w wieku od 50 do 75 lat, z wcześniejszym negatywnym wynikiem biopsji w kierunku raka gruczołu krokowego i wyjściowym stężeniem PSA od 2,5 ng/ml do 10 ng/ml u mężczyzn pomiędzy 50 a 60 rokiem życia oraz od 3 ng/ml do 10 ng/ml dla mężczyzn powyżej 60 lat (badanie REDUCE), odnotowano większą częstość zdarzeń objętych wspólną nazwą niewydolność serca, u badanych przyjmujących 0,5 mg dutasterydu raz na dobę (30 na 4105 badanych, 0,7%) w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (16 na 4126 badanych, 0,4%). Retrospektywna analiza badania wykazała większą częstość występowania zdarzeń pod wspólną nazwą niewydolność serca u badanych przyjmujących dutasteryd w skojarzeniu z lekiem blokującym receptory  $\alpha$  (12 na 1152 badanych, 1%), w porównaniu z badanymi przyjmującymi dutasteryd bez leku blokującego receptory  $\alpha$  (18 na 2953 badanych, 0,6%), placebo i lek blokujący receptory  $\alpha$  (1 na 1399 badanych,  $< 0,1\%$ ) czy placebo bez leku blokującego receptory  $\alpha$  (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 4 lata badaniu porównującym placebo z dutasterydem, z udziałem 8231 mężczyzn w wieku od 50 do 75 lat, z wcześniejszym negatywnym wynikiem biopsji w kierunku raka gruczołu krokowego oraz wyjściowym stężeniem PSA od 2,5 ng/ml do 10 ng/ml u mężczyzn w wieku od 50 do 60 lat i od 3 ng/ml do 10 ng/ml u mężczyzn w wieku powyżej 60 lat (badanie REDUCE), dostępne były wyniki przeprowadzonych biopsji igłowych dla 6706 badanych (głównie wymaganych przez protokół) celem określenia sumy 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 (suma Gleasona 5 - 6, 70%).

Większą częstość raka gruczołu krokowego o sumie Gleasona 8-10 odnotowano w grupie otrzymującej dutasteryd (n=29, 0,9%) w porównaniu z grupą placebo (n=19, 0,6%; p=0,15). W latach 1 - 2, liczba badanych z rakiem o sumie Gleasona 8-10 była podobna zarówno w grupie otrzymującej dutasteryd (n=17, 0,5%) jak i w grupie placebo (n=18, 0,5%). W latach 3 - 4, zdiagnozowano większą ilość przypadków raka o sumie Gleasona 8 - 10 w grupie otrzymującej dutasteryd (n=12, 0,5%) w porównaniu z grupą placebo (n=1, <0,1%; p=0,0035). Brak dostępnych danych dotyczących dłuższego niż cztery lata działania dutasterydu u mężczyzn będących w grupie ryzyka raka gruczołu krokowego. Odsetek badanych ze zdiagnozowanym rakiem o sumie Gleasona 8 - 10 był stały w badanych okresach czasu (lata 1 - 2 i lata 3 - 4) w grupie leczonej dutasterydem (0,5% w każdym okresie czasu), podczas gdy w grupie placebo, odsetek badanych ze zdiagnozowanym rakiem o sumie Gleasona 8 - 10 był niższy w latach 3 - 4 niż w latach 1 - 2 (odpowiednio <0,1% wobec 0,5%); patrz punkt 4.4. Nie odnotowano różnicy w częstości występowania raka o sumie Gleasona 7 - 10 (p=0,81).

Dodatkowe badanie kontrolne wykonywane po 2 latach w ramach badania REDUCE nie wykazało nowych przypadków raka gruczołu krokowego w stopniu zaawansowania 8 - 10 punktów w skali Gleasona.

W trwającym 4 lata badaniu BPH (CombAT), w którym biopsje nie były wymagane przez protokół badania i wszystkie diagnozy raka gruczołu krokowego były oparte na biopsjach ze wskazań, odsetek przypadków raka o sumie Gleasona 8 - 10 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 $\alpha$ -reduktazy nie jest związane z występowaniem nowotworów gruczołu krokowego o wysokim stopniu złośliwości ani też z wystąpieniem raka gruczołu krokowego czy ogólną śmiertelnością.

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

#### *Wpływ na funkcje seksualne*

Wpływ połączenia dutasterydu i tamsulosyny na funkcje seksualne został oceniony w podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu, przeprowadzonym na seksualnie aktywnych mężczyznach z BPH (n=243 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

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia w surowicy po doustnym przyjęciu jednorazowej dawki 0,5 mg dutasteredu wynosi 1 – 3 godziny. Całkowita dostępność biologiczna wynosi około 60%. Spożycie posiłku nie ma na nią wpływu.

#### Dystrybucja

Dutasteryd charakteryzuje się dużą objętością dystrybucji (300 – 500 l) i jest w większości wiązany przez białka osocza krwi (>99,5%). Standardowe dobowe doustne dawkowanie dutasteredu 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 osiągnęte jest po upływie 6 miesięcy stosowania produktu w dawce 0,5 mg na dobę.

Stężenie dutasteredu w nasieniu stanowi około 11,5% stężenia w surowicy.

#### 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 dutasteredu w dawce dobowej 0,5 mg po uzyskaniu stanu stacjonarnego, od 1,0% do 15,4% (średnio 5,4%) leku jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem. Pozostała część leku jest wydalana z kałem w postaci 4 głównych metabolitów stanowiących odpowiednio 39%, 21%, 7% i 7% wszystkich produktów przemiany dutasteredu, oraz 6 pozostałych metabolitów (każdy z nich stanowi mniej niż 5% produktów przemiany). W moczu wykryto jedynie śladowe ilości niezmienionego dutasteredu (poniżej 0,1% dawki).

#### Eliminacja

Wydalanie dutasteredu jest uzależnione od dawki i przebiega równolegle poprzez dwie drogi metaboliczne. Jedna droga ulega nasyceniu w stężeniach klinicznie istotnych, druga nie ulega nasyceniu. W przypadku małych stężeń w surowicy (poniżej 3 ng/ml) dutasteryd jest szybko eliminowany poprzez obie drogi metaboliczne: zależną i niezależną od stężenia. Pojedyncze dawki 5 mg lub mniejsze ulegają szybkiej eliminacji z okresem półtrwania od 3 do 9 dni.

W przypadku stężeń terapeutycznych, po wielokrotnym podawaniu dawki 0,5 mg na dobę, przeważa powolna liniowa droga eliminacji z okresem półtrwania od 3 do 5 tygodni.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Farmakokinetykę dutasteredu, po podaniu jednorazowej, doustnej dawki 5 mg, oceniono u 36 zdrowych mężczyzn w wieku 24 – 87 lat. Nie obserwowano znamienego wpływu wieku na metabolizm leku, jednak okres półtrwania był krótszy u mężczyzn w wieku poniżej 50 lat. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic okresu półtrwania dutasteredu 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 dutasteredu. Ponieważ po uzyskaniu stanu stacjonarnego podczas stosowania dawki 0,5 mg na dobę, jedynie około 0,1% dutasteredu wydalane jest z moczem, nie przewiduje się zwiększenia stężenia dutasteredu w osoczu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów 5 $\alpha$ -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 okresie 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 monokaprylokapronian TypI  
butylohydroksytoluen (E321)

*Ostonka kapsułki:*

żelatyna  
glicerol  
woda oczyszczona  
żelaza tlenek żółty (E172)  
tytanu dwutlenek (E171)  
tuszu czerwony Opacode:  
szelak  
żelaza tlenek czerwony (E172)  
alkohol izopropylowy  
alkohol n-butyloowy  
glikol propylenowy  
amonowy wodorotlenek stężony  
symetykon.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w opakowaniach zawierających 30, 90 lub 100 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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 niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**Apotex Europe B.V.**  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Holandia

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

22270

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

04.02.2015

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

23.06.2021