

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Findarts, przygotowane do publicznej wiadomości**

### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. Benign Prostatic Hyperplasia, BPH), który charakteryzuje się występowaniem umiarkowanych do ciężkich objawów dotyczących dolnych dróg moczowych (ang. Lower Urinary Tract Symptoms, LUTS), występuje u około jednej czwartej mężczyzn 50-letnich, u jednej trzeciej mężczyzn 60-letnich i u połowy mężczyzn 80-letnich i starszych.

Częstość występowania histologicznych objawów BPH zwiększa się wraz z wiekiem, występując u około 42% mężczyzn pomiędzy 51. i 60. rokiem życia, i 82% mężczyzn pomiędzy 71. i 80. rokiem życia. Ogólnoświatowe różnice w statystykach epidemiologicznych są w pewnym stopniu zależne od tego, w jaki sposób BPH jest definiowane. Jednakże, częstość występowania histologicznych objawów BPH zwiększa się wraz z wiekiem, występując u około 42% mężczyzn pomiędzy 51. a 60. rokiem życia, i 82% mężczyzn w wieku pomiędzy 71. a 80. rokiem życia.

### **VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

Dutasteryd jest pierwszym podwójnym inhibitorem obu typów izoenzymów (1 i 2) 5 $\alpha$ -reduktazy, z udowodnioną skutecznością i bezpieczeństwem stosowania w 3 randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, z których każde trwało 2 lata. Długotrwałe leczenie dutasterydem trwające ponad 48 miesięcy skutkowało dalszym złagodzeniem objawów ze strony układu moczowego i przepływu moczu oraz dalszym zmniejszeniem objętości gruczołu krokowego i objętości strefy przejściowej gruczołu krokowego u mężczyzn z objawowym łagodnym rozrostem gruczołu krokowego (BPH). Zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu oraz konieczności leczenia zabiegowego łagodnego rozrostu gruczołu krokowego obserwowano w fazie badania z podwójnie ślełą próbą i utrzymywało się podczas czteroletniego okresu badań. Częstość występowania nowych przypadków działań niepożądanych pozostawała niska podczas kontynuacji tych badań na zasadzie próby otwartej, a mniej niż 1% pacjentów zakończyło leczenie z uwagi na działania niepożądane. Łączne wyniki tych badań dowodzą, że korzyści wynikające ze stosowania dutasterydu skutkujące zmniejszeniem nasilenia objawów choroby, utrzymują się w okresie długotrwałego leczenia. Dutasteryd był także dobrze tolerowany podczas długotrwałego stosowania, nie wywołując nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa w okresie 4 lat leczenia.

### **VI.2.3 Nieznane dane dotyczące korzyści wynikających z leczenia**

Brak danych dotyczących stosowania dutasterydu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

### **VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania**

#### **Istotne rozpoznane zagrożenia**

| <b>Zagrożenie</b>  | <b>Co wiadomo</b>  | <b>Możliwość zapobiegania</b>  |
|--|--|--|
| Działania niepożądane dotyczące zaburzeń aktywności seksualnej (zmniejszone libido, impotencja, zaburzenia wytrysku nasienia, które mogą się utrzymywać po zaprzestaniu leczenia). | Impotencja, zaburzenia (zmniejszone) libido, zaburzenia wytrysku nasienia są wymienianymi działaniami niepożądanymi. Działania niepożądane dotyczące aktywności seksualnej są związane z leczeniem dutasterydem (włączając zarówno | Przed rozpoczęciem leczenia lekarz powinien udzielić pacjentowi szczegółowej informacji dotyczącej ryzyka wystąpienia tych działań, łącznie z ich przebiegiem. |

|   |   |   |
|---|---|---|
|   | <p>monoterapię, jak i leczenie w skojarzeniu z tamsulosyną). Te działania niepożądane mogą utrzymywać się po zaprzestaniu leczenia. Znaczenie dutasterydu dla tego zjawiska nie jest znane.</p>   |   |
| <p>Zaburzenia piersi (powiększenie i tkliwość).</p>   | <p>Tkliwość i powiększenie piersi zgłaszano w kontrolowanych badaniach klinicznych.</p>   | <p>Przed rozpoczęciem leczenia lekarz powinien udzielić pacjentowi szczegółowej informacji dotyczącej ryzyka wystąpienia tych działań.</p> <p>Jeśli tkliwość lub powiększenie piersi staje się dokuczliwe lub jeśli pacjent zauważy guzki piersi lub wydzielinę z brodawki sutkowej, należy o tych zmianach powiadomić lekarza.</p> |
| <p>Reakcje alergiczne, w tym wysypka, świąd, pokrzywka, miejscowy obrzęk i obrzęk naczyń ruchomy.</p> | <p>Reakcje alergiczne, w tym wysypkę, świąd, pokrzywkę, miejscowy obrzęk i obrzęk naczyń ruchomy raportowano po wprowadzeniu dutasterydu do obrotu.</p>   | <p>Przed rozpoczęciem leczenia lekarz powinien udzielić pacjentowi szczegółowej informacji dotyczącej ryzyka wystąpienia reakcji alergicznych.</p>  |
| <p>Niewydolność serca.</p>  | <p>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.</p> <p>W dwóch, trwających 4 lata badaniach klinicznych (CombAT i REDUCE), częstość występowania niewydolności serca (wspólna nazwa określająca zgłoszone zdarzenia, głównie niewydolność serca i zastoinową niewydolność serca) była większa wśród pacjentów przyjmujących jednocześnie dutasteryd i lek blokujący receptory <math>\alpha</math>-adrenergiczne, głównie tamsulosynę, niż wśród pacjentów, u których nie stosowano leczenia skojarzonego. W obydwu badaniach, częstość występowania niewydolności</p> | <p>Przed rozpoczęciem leczenia lekarz powinien udzielić pacjentowi szczegółowej informacji dotyczącej ryzyka wystąpienia tych działań, łącznie z ich przebiegiem.</p>   |

|                     |  |   |
|---------------------|--|---|
|                     | serca była niska ( $\leq 1\%$ ) i różniła się między badaniami.<br>Niewydolność serca raportowano w badaniach klinicznych. |   |
| Nastrój depresyjny. | Po wprowadzeniu dutasterydu do obrotu zgłaszano jako działanie niepożądane nastrój depresyjny.                             | Lekarz powinien udzielić pacjentowi informacji dotyczącej ryzyka wystąpienia nastroju depresyjnego. |

### Istotne możliwe zagrożenia

| Zagrożenie   | Co wiadomo (łącznie z przyczyną, dlaczego jest to uważane za potencjalne zagrożenie)  |
|--|---|
| Zaburzenia sercowo-naczyniowe inne niż niewydolność serca. |   |
| Rak gruczołów sutkowych.                                   | <p>Zgłaszano przypadki raka gruczołów sutkowych u mężczyzn przyjmujących dutasteryd podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Należy zalecić pacjentom niezwłoczne zgłaszanie każdej zmiany w tkance sutka, takiej jak guzki czy wydzielina z brodawki sutkowej. Obecnie nie jest jasne czy istnieje związek przyczynowy pomiędzy występowaniem raka gruczołu piersiowego u mężczyzn a długotrwałym stosowaniem dutasterydu.</p> <p>W dwuletnich badaniach klinicznych zebrano dane dotyczące 3374 pacjentolat leczenia dutasterydem w badaniach klinicznych oraz dane z dwuletniego otwartego badania, w których rozpoznano 2 przypadki raka gruczołów sutkowych u pacjentów przyjmujących dutasteryd i jeden przypadek u pacjenta otrzymującego placebo. W ciągu czterech lat badań klinicznych CombAT i REDUCE, podczas których zebrano dane dotyczące 17489 pacjentolat leczenia dutasterydem i 5027 pacjentolat leczenia dutasterydem w skojarzeniu z tamsulosyną, nie odnotowano przypadków raka gruczołów sutkowych w żadnej z badanych grup. Obecnie nie jest jasne czy istnieje związek przyczynowy pomiędzy występowaniem raka gruczołu piersiowego u mężczyzn a długotrwałym stosowaniem dutasterydu.</p> |
| Rak gruczołu krokowego o wysokim stopniu złośliwości.      | <p>Każde potwierdzone zwiększenie stężenia PSA, w odniesieniu do stężenia najniższego, w trakcie stosowania dutasterydu może sygnalizować obecność raka gruczołu krokowego (szczególnie o wysokim stopniu złośliwości). U mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem raka gruczołu krokowego wykazały większą częstość występowania raka gruczołu krokowego o sumie Gleasona 8-10 u pacjentów leczonych dutasterydem w porównaniu z grupą placebo. Związek pomiędzy dutasterydem a nowotworem o wysokim stopniu złośliwości nie jest jasny. Mężczyźni przyjmujący dutasteryd powinni być regularnie badani w kierunku wykrycia ryzyka raka gruczołu krokowego, włączając w to badanie PSA.</p> <p>W badaniu REDUCE większą częstość raka gruczołu krokowego o sumie Gleasona 8-10 odnotowano w grupie otrzymującej dutasteryd</p>   |

|   |  |
|---|--|
|   | (n=29, 0,9%) w porównaniu z grupą placebo (n=19, 0,6%; p= 0,15). W badaniu CombAT 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. Związek pomiędzy dutasterydem i rakiem gruczołu krokowego o wysokim stopniu złośliwości nie jest jasny.   |
| Wpływ na rozwój zewnętrznych narządów płciowych u płodu płci męskiej. | <p>Dutasteryd jest przeciwwskazany u kobiet.</p> <p>Podobnie jak inne inhibitory 5<math>\alpha</math>-reduktazy, dutasteryd hamuje przekształcanie testosteronu do dihydrotestosteronu, przez co, podawany kobietom w ciąży, może potencjalnie hamować rozwój zewnętrznych narządów płciowych u płodu płci męskiej. Niewielkie stężenia dutasterydu stwierdzono w nasieniu pacjentów przyjmujących 0,5 mg dutasterydu na dobę. Nie wiadomo czy w przypadku, gdy kobieta w ciąży ma kontakt z nasieniem mężczyzny leczonego dutasterydem wystąpi niekorzystny wpływ na płód płci męskiej (największe ryzyko w pierwszych 16 tygodniach ciąży). Tak jak w przypadku stosowania wszystkich inhibitorów 5<math>\alpha</math>-reduktazy, w celu uniknięcia kontaktu z nasieniem, zalecane jest stosowanie prezerwatywy przez mężczyznę, którego partnerka jest lub może być w ciąży.</p> <p>Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów 5<math>\alpha</math>-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.</p> |

### Istotne brakujące dane

| Zagrożenie  | Co wiadomo  |
|---|---|
| Bezpieczeństwo stosowania dutasterydu u mężczyzn z ciężką niewydolnością wątroby. | Nie badano wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę dutasterydu (nie badano działania dutasterydu u pacjentów z chorobami wątroby), dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania dutasterydu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby stosowanie dutasterydu jest przeciwwskazane.<br>Dutasteryd wydalany jest głównie w postaci metabolitów, dlatego można oczekiwać zwiększenia stężenia dutasterydu w osoczu u tych pacjentów i wydłużenia okresu półtrwania. |
| Bezpieczeństwo stosowania dutasterydu u mężczyzn z niestabilnym stanem zdrowia.   |   |

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

Nie dotyczy.

***VI.2.6 Przewidywany plan nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (jeśli dotyczy)***

Nie dotyczy.

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

Nie dotyczy, ponieważ niniejszy dokument jest pierwszą wersją planu zarządzania ryzykiem (RMP).