

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dutaprostam, 0,5 mg + 0,4 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 0,5 mg dutasterydu oraz 0,4 mg tamsulosyny chlorowodoru (co odpowiada 0,367 mg tamsulosyny).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka zawiera śladowe ilości lecytyny (która może zawierać olej sojowy).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Produkt leczniczy Dutaprostam to podłużne kapsułki twarde żelatynowe N° 0EL rozmiaru około 24,2 x 7,7 mm o brązowym korpusie i beżowym wieczku, z czarnym nadrukiem „C001”.

Każda kapsułka twarda zawiera jedną, miękką żelatynową kapsułkę dutasterydu i peletki o zmodyfikowanym uwalnianiu tamsulosyny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie jest wskazane u pacjentów, u których jednoczesne stosowanie tamsulosyny i dutasterydu w tych samych dawkach pozwala na właściwą kontrolę umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. *benignprostatichyperplasia*, 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

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku)

Zalecana dawka produktu leczniczego Dutaprostam to jedna kapsułka (0,5 mg + 0,4 mg) raz na dobę.

Produkt leczniczy Dutaprostam jest stosowany w celu zastąpienia leczenia dwoma osobnymi produktami leczniczymi zawierającymi dutasteryd i tamsulosynę, w celu uproszczenia dawkowania.

Szczególne populacje pacjentów

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 punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę dutasteredu w połączeniu z tamsulosyną, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2). Dostosowanie dawki tamsulosyny nie jest wymagane u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie produktu leczniczego Dutaprostam jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie ma właściwego wskazania do stosowania produktu leczniczego Dutaprostam u dzieci i młodzieży. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dutasteredu i tamsulosyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Należy poinstruować pacjenta, że powinien połknąć kapsułkę około 30 minut po tym samym posiłku każdego dnia. Kapsułki należy połknąć w całości i nie należy ich żuć ani otwierać, ponieważ może to zakłócić modyfikowane uwalnianie tamsulosyny.

Kontakt z zawartością kapsułki z dutasterdem, znajdującej się wewnątrz kapsułki twardej, może skutkować podrażnieniem błony śluzowej jamy ustnej.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Dutaprostam jest przeciwwskazany:

- u kobiet, dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.6),
- u pacjentów z nadwrażliwością na dutasteryd, inne inhibitory 5- α -reduktazy, tamsulosynę (również w przypadku obrzęku naczynioruchowego wywołanego przez tamsulosynę), soję, orzeszki ziemne lub na którąkolwiek z innych substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1,
- u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym w wywiadzie,
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie skojarzone należy zalecać po starannej analizie stosunku korzyści do ryzyka, ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (w tym niewydolności serca), oraz po rozważeniu wszystkich opcji terapeutycznych, w tym również monoterapii.

Rak gruczołu krokowego i guzy o wysokim stopniu złośliwości

Celem badania REDUCE, będącego badaniem 4-letnim, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym i przeprowadzanym z użyciem placebo, było obserwowanie wpływu podawania 0,5 mg dutasteredu pacjentom z grupy wysokiego ryzyka zachorowania na raka gruczołu krokowego (grupa obejmowała mężczyzn w wieku od 50 do 75 lat z poziomem PSA (z ang. *prostate-specific antigen* - swoisty antygen sterczowy) od 2,5 do 10 ng/ml oraz negatywną biopsją gruczołu krokowego wykonaną 6 miesięcy przed włączeniem pacjenta do badania klinicznego) w stosunku do placebo. Wyniki tego badania wykazały zwiększoną częstość występowania raka gruczołu krokowego, klasyfikowanego na 8-10 punktów w skali Gleasona,

wśród mężczyzn stosujących dutasteryd (n=29, 0,9%) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (n=19, 0,6%). Związek pomiędzy przyjmowaniem dutasterydu i występowaniem raka gruczołu krokowego, klasyfikowanego na 8-10 punktów w skali Gleasona, jest niejasny. Dlatego też, mężczyźni przyjmujący ten produkt leczniczy, powinni być regularnie monitorowani pod względem możliwości wystąpienia raka gruczołu krokowego (patrz punkt 5.1).

Wpływ na swoisty antygen sterczowy i wykrywanie raka gruczołu krokowego

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Dutaprostam należy zbadać pacjenta w celu wykluczenia obecności innych stanów, które mogą dawać takie same objawy jak łagodny rozrost gruczołu krokowego. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badanie *per rectum*, oraz, jeśli jest to konieczne, oznaczyć stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA), a następnie regularnie powtarzać te badania.

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

Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Dutaprostam powinni mieć ponownie oznaczone nowe wyjściowe stężenie PSA po 6 miesiącach terapii, stężenie to powinno być również regularnie monitorowane. Jakikolwiek potwierdzony wzrost stężenia antygenu w trakcie leczenia produktem leczniczym Dutaprostam w stosunku do najniższego jego poziomu, może świadczyć o wystąpieniu raka gruczołu krokowego (szczególnie raka wysokiego stopnia) lub o niestosowaniu się pacjenta do zaleceń dotyczących leczenia produktem leczniczym Dutaprostam. Taka sytuacja powinna być dokładnie oceniona, nawet jeśli zmienione wartości zawierają się w zakresie wyników badań uzyskiwanych standardowo u mężczyzn nie przyjmujących inhibitora 5- α -reduktazy (patrz punkt 5.1). W trakcie wykonywania porównania stężenia PSA u pacjenta przyjmującego dutasteryd należy również wziąć pod uwagę jego wcześniejsze wyniki PSA.

Po ustaleniu nowego wyjściowego stężenia PSA, leczenie produktem leczniczym Dutaprostam nie będzie miało wpływu na możliwość stosowania PSA jako wskaźnika w diagnozowaniu wystąpienia raka gruczołu krokowego (patrz punkt 5.1).

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

Niewydolność serca

W dwóch, trwających 4 lata badaniach klinicznych częstość występowania niewydolności serca (wspólna nazwa określająca zgłoszone zdarzenia, głównie niewydolność serca i zastoinową niewydolność serca) była nieznacznie większa wśród pacjentów przyjmujących w skojarzeniu dutasteryd i antagonistę receptora α 1-adrenergicznego, głównie tamsulosynę, niż wśród pacjentów, u których nie stosowano leczenia skojarzonego. Jednakże, częstość występowania niewydolności serca w tych badaniach była niższa we wszystkich aktywnie leczonych grupach w porównaniu z grupą stosującą placebo, a inne dostępne dane dotyczące stosowania dutasterydu lub antagonistów receptora α 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 wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu 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 α_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

Produkt leczniczy Dutaprostam nie był badany u pacjentów z chorobami wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Dutaprostam u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 10 ml/min), ponieważ nie prowadzono badań w tej grupie pacjentów.

Niedociśnienie

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptora α_1 -adrenergicznego, podczas leczenia tamsulosyną mogą wystąpić spadki ciśnienia tętniczego, w wyniku których rzadko mogą wystąpić omdlenia. Pacjentom należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia pierwszych objawów niedociśnienia ortostatycznego (zawroty głowy, uczucie osłabienia) przyjęli pozycję siedzącą lub leżącą, do czasu ustąpienia objawów.

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki

Podczas operacji usunięcia zaćmy u niektórych pacjentów przyjmujących aktualnie lub w przeszłości tamsulosynę zaobserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS; typ zespołu małej źrenicy). Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki może zwiększać ryzyko powikłań okulistycznych podczas oraz po wykonanej operacji.

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia tamsulosyną u pacjentów, u których planowana jest operacja usunięcia zaćmy. Podczas kwalifikacji do zabiegu chirurgicznego chirurdzy operujący zaćmę i okuliści powinni zebrać wywiad czy pacjenci z zaplanowanymi zabiegami usunięcia zaćmy otrzymują lub otrzymywali tamsulosynę, aby zabezpieczyć odpowiednie środki na wypadek wystąpienia śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tęczówki.

Istnieją pojedyncze doniesienia o celowości zaprzestania stosowania tamsulosyny na 1-2 tygodni przed zabiegiem usunięcia zaćmy, ale ani korzyści wynikające z takiego postępowania, ani czas zaprzestania leczenia nie zostały określone. Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki zgłaszano również u pacjentów, którzy zaprzestali stosowania tamsulosyny na dłuższy czas przed zabiegiem usunięcia zaćmy.

Inhibitory CYP3A4 i CYP2D6

Nie należy stosować tamsulosyny chlorowodoru w połączeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4 u pacjentów, którzy słabo metabolizują CYP2D6. Należy zachować ostrożność podczas stosowania tamsulosyny chlorowodoru w połączeniu z silnymi i umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5)

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają dostępne informacje dotyczące poszczególnych substancji czynnych.

Dutasteryd

Informacje dotyczące zmniejszenia stężenia PSA w surowicy w trakcie przyjmowania dutasterydu oraz zalecenia dotyczące diagnostyki raka stercza przedstawiono w punkcie 4.4.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę dutasterydu

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

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 z silnymi inhibitorami CYP3A4. Jednakże w populacyjnych badaniach farmakokinetycznych stwierdzono zwiększenie stężenia dutasterydu w surowicy odpowiednio o około 1,6 do 1,8 u niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących równocześnie werapamil lub diltiazem (umiarkowane inhibitory CYP3A4 i inhibitory glikoproteiny P) w porównaniu z innymi pacjentami.

Długotrwałe stosowanie dutasterydu jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np.: rytonawir, indynawir, nefazodon, itrakonazol, ketokonazol przyjmowane doustnie) może spowodować zwiększenie stężenia dutasterydu w surowicy. Zwiększona ekspozycja na dutasteryd prawdopodobnie nie powoduje nasilenia zahamowania 5- α -reduktazy. Należy jednak brać pod uwagę zmniejszenie częstości podawania dutasterydu w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

Zahamowanie enzymów 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

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.

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

Tamsulosyna

Jednoczesne stosowanie tamsulosyny i innych antagonistów receptora α_1 -adrenergicznego może prowadzić do działania hipotensyjnego.

Jednoczesne stosowanie tamsulosyny chlorowodoru i silnych inhibitorów CYP3A4 może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na tamsulosyny chlorowodorek. Jednoczesne stosowanie z ketokonazolem (znany silny inhibitor CYP3A4) skutkowało zwiększeniem AUC oraz C_{max} tamsulosyny chlorowodoru odpowiednio o 2,8 oraz 2,2.

Nie należy stosować tamsulosyny chlorowodoru w połączeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4 u pacjentów, którzy słabo metabolizują CYP2D6.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania tamsulosyny chlorowodoru w połączeniu z silnymi i umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4. Jednoczesne stosowanie tamsulosyny chlorowodoru oraz paroksetyny (silnego inhibitora CYP2D6) skutkowało zwiększeniem C_{max} oraz AUC tamsulosyny chlorowodoru odpowiednio o 1,3 i 1,6, jednak to zwiększenie nie ma znaczenia

klinicznego.

Nie stwierdzono interakcji w czasie skojarzonego stosowania tamsulosyny chlorowodorku z atenololem, enalaprylem, nifedypiną ani teofiliną. Jednoczesne stosowanie z cymetdyną powoduje wzrost stężenia tamsulosyny w osoczu, natomiast z furosemidem zmniejszenie, jednak ponieważ stężenia tamsulosyny pozostają w zakresie normy, zmiana dawkowania nie jest konieczna.

W badaniach *in vitro* diazepam, propranolol, trichlorometiazyd, chlormadynon, amitryptylina, diklofenak, glibenklamid, symwastatyna i warfaryna nie wpływają na stężenie wolnej frakcji tamsulosyny w osoczu ludzkim. Podobnie, tamsulosyna nie zmienia stężenia w osoczu wolnej frakcji diazepamu, propranololu, trichlorometiazydu i chlormadynonu.

Diklofenak i warfaryna mogą jednak zwiększać szybkość wydalania tamsulosyny.

W niewielkim badaniu (n=24) przeprowadzonym w grupie zdrowych, chińskich ochotników, tamsulosyna w dawce 0,2 mg na dobę nie miała wpływu na farmakokinetykę dutasterydu. Nie odnotowano wyraźnych zmian w AUC i C_{max} dutasterydu niezależnie od jednoczesnego stosowania lub niestosowania tamsulosyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Dutaprostam jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet. Nie prowadzono badań oceniających wpływ produktu leczniczego Dutaprostam na przebieg ciąży, laktację i płodność. Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają informacje dostępne z badań poszczególnych substancji czynnych (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Podobnie jak inne inhibitory 5- α -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. 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- α -reduktazy, w celu uniknięcia kontaktu z nasieniem, zalecane jest stosowanie prezerwatywy przez mężczyznę, którego partnerka jest lub może być w ciąży.

Dane przedkliniczne, patrz punkt 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 wykluczyć zmniejszenia płodności u mężczyzn.

Wpływ tamsulosyny chlorowodorku na koncentrację i aktywność plemników nie był oceniany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie oczekuje się, aby leczenie dutasterydem wpływało na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Należy jednak pouczyć pacjentów, że podczas stosowania tamsulosyny mogą wystąpić objawy takie jak zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Dutasteryd w połączeniu z antagonistą receptora $\alpha 1$ -adrenergicznego tamsulosyną

Dane obejmujące cztery lata leczenia, pochodzące z badania CombAT, (ang. *Combination of Avodart and Tamsulosin*), w którym porównywano stosowanie dutasteryd w dawce 0,5 mg (n=1623) i tamsulosyny w dawce 0,4 mg (n=1611) podawanych raz na dobę przez 4 lata pojedynczo lub w skojarzeniu (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 leczenia skojarzonego 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 leczenia skojarzonego w pierwszym roku leczenia wynikała z większej liczby zaburzeń układu rozrodczego, zwłaszcza zaburzeń wytrysku nasienia, stwierdzanych w tej grupie.

Poniższe zdarzenia niepożądane, uznane przez badacza za związane z leczeniem, wystąpiły z częstością większą lub równą 1% podczas pierwszego roku leczenia w badaniu CombAT, częstość występowania tych zdarzeń w okresie czterech lat leczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania podczas leczenia			
		Rok 1 (n=1610)	Rok 2 (n=1428) (n=1464) (n=1468)	Rok 3 (n=1283) (n=1325) (n=1281)	Rok 4 (n=1200) (n=1200) (n=1112)
	Leczenie skojarzone ^a (n)				
	Dutasteryd	(n=1623)			
	Tamsulosyna	(n=1611)			
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy				
	Leczenie skojarzone ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,20%
	Dutasteryd	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Tamsulosyna	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
Zaburzenia serca	Niewydolność serca (termin złożony ^b)				
	Leczenie skojarzone ^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				
	Leczenie skojarzone ^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%
	Zmienione (zmniejszone) libido ^c				
	Leczenie skojarzone ^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 ejakulacji ^c				
	Leczenie skojarzone ^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				
	Leczenie skojarzone ^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 Leczenie skojarzone = dutasteryd 0,5 mg raz na dobę z tamsulosyną 0,4 mg raz na dobę.

b Niewydolność serca - wspólna nazwa obejmująca zastoinową niewydolność serca, niewydolność serca, niewydolność lewokomorową, ostrą niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, ostrą niewydolność lewokomorową, niewydolność prawokomorową, ostrą niewydolność prawokomorową, niewydolność komorową, niewydolność sercowo-oddechową, kardiomiopatię rozstrzeniową.

c Działania niepożądane dotyczące sfery seksualnej są związane z działaniem dutasterydu (zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z tamsulosyną). Te działania niepożądane mogą się utrzymywać nawet po zakończeniu leczenia. Nie wiadomo, w jaki sposób dutasteryd wpływa na utrzymanie się tych objawów.

d Obejmuje tkliwość piersi oraz powiększenie piersi. Ponadto, informacje o działaniach niepożądanych pojedynczych substancji czynnych, pochodzą z danych dostępnych

w domenie publicznej. Częstość występowania działań niepożądanych może być zwiększona podczas stosowania leczenia skojarzonego.

Ponadto, informacje o działaniach niepożądanych substancji czynnych stosowanych osobno, pochodzą z danych dostępnych w domenie publicznej. Częstość występowania działań niepożądanych może być zwiększona podczas stosowania leczenia skojarzonego. Częstość występowania działań niepożądanych zidentyfikowanych w badaniach klinicznych. Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$, niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$, rzadko: $\geq 1/10,000$ do $< 1/1000$, bardzo rzadko: $< 1/10,000$. W obrębie każdej grupy, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Dutasteryd ^a	Tamsulosyna ^b
Zaburzenia układu nerwowego	Omdlenia	-	Rzadko
	Zawroty głowy	-	Często
	Ból głowy		Niezbyt często
Zaburzenia serca	Niewydolność serca (termin złożony ¹)	Niezbyt często	
	Kołatanie serca		Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie ortostatyczne		Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieżyt nosa		Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia		Niezbyt często
	Biegunka		Niezbyt często
	Nudności		Niezbyt często
	Wymioty		Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy		Rzadko
	Zespół Stevensa-Johnsona		Bardzo rzadko
	Pokrzywka		Niezbyt często
	Wysypka		Niezbyt często
	Świąd		Niezbyt często
Zaburzenia układu	Priapizm		Bardzo rzadko

rozdroczego i piersi	Impotencja ³	Często	-
	Zmienione (zmniejszone) libido ³	Często	-
	Zaburzenia ejakulacji ³	Często	Często
	Zaburzenia piersi ²	Często	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia		Niezbyt często

a Dutasteryd: na podstawie badań klinicznych monoterapii BPH.

b Tamsulosyna: na podstawie *EU CoreSafety Profile* dla tamsulosyny

c Badanie REDUCE (patrz punkt 5.1).

- 1 Niewydolność serca - wspólna nazwa obejmująca zastoinową niewydolność serca, niewydolność serca, niewydolność lewokomorową, ostrą niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, ostrą niewydolność lewokomorową, niewydolność prawokomorową, ostrą niewydolność prawokomorową, niewydolność komorową, niewydolność sercowo-oddechową, kardiomiopatię rozstrzeniową.
- 2 Obejmuje tkliwość piersi oraz powiększenie piersi.
- 3 Działania niepożądane dotyczące sfery seksualnej są związane z działaniem dutasterydu (zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z tamsulosyną). Te działania niepożądane mogą się utrzymywać nawet po zakończeniu leczenia. Nie wiadomo, w jaki sposób dutasteryd wpływa na utrzymanie się tych objawów.

Inne dane

Badanie REDUCE wykazało większą częstość występowania raka gruczołu krokowego o stopniu złośliwości 8-10 punktów w skali Gleasona u pacjentów leczonych dutasterydem w porównaniu z grupą placebo (patrz punkty 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 przypadki podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu: rak gruczołu piersiowego u mężczyzn (patrz punkt 4.4).

Dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu

Informacje na temat działań niepożądanych uzyskane po wprowadzeniu do międzynarodowego obrotu pochodzą ze zgłoszeń spontanicznych i dlatego nie można określić rzeczywistej częstości występowania tych zdarzeń.

Dutasteryd:

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: reakcje alergiczne, w tym wysypka, świąd, pokrzywka, miejscowy obrzęk i obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia psychiczne

Częstość nieznana: depresja.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: łysienie (głównie utrata owłosienia ciała), nadmierne owłosienie.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Częstość nieznana: ból oraz obrzęk jąder.

Tamsulosyna

W związku ze stosowaniem tamsulosyny zgłaszano migotanie przedsionków, tachykardię oraz duszność. Nie można wiarygodnie określić częstości występowania tych zdarzeń oraz związku z przyjmowaniem tamsulosyny.

Podczas nadzoru po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano przypadki śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tęczówki (IFIS), typu zespołu małej źrenicy, występujące w czasie operacji usunięcia zaćmy, związane ze stosowaniem tamsulosyny (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 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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają dostępne informacje dotyczące poszczególnych substancji czynnych.

Dutasteryd

W badaniach na ochotnikach podawanie dutasterytu 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 działań niepożądanych niż obserwowane w grupie przyjmującej produkt leczniczy w dawce 0,5 mg na dobę. Nie ma specyficznego antidotum, dlatego w przypadku podejrzenia przedawkowania dutasterytu zaleca się zastosowanie leczenia objawowego.

Tamsulosyna

Objawy

Przedawkowanie tamsulosyny chlorowodorku może potencjalnie prowadzić do silnego działania hipotensyjnego. Silne działanie hipotensyjne obserwowano na różnych poziomach przedawkowania.

Leczenie

W przypadku ciężkiego niedociśnienia po przedawkowaniu należy wdrożyć leczenie wspierające układ krążenia. Ułożenie pacjenta w pozycji leżącej może spowodować powrót prawidłowego ciśnienia i doprowadzić do normalizacji częstości pracy serca. Gdy takie postępowanie nie jest skuteczne, należy zastosować produkty lecznicze zwiększające objętość krwi krążącej i w razie konieczności zwężające naczynia. Należy monitorować czynność nerek i stosować leczenie objawowe. Mało prawdopodobne, by dializa była skuteczna w leczeniu przedawkowania, ponieważ tamsulosyna bardzo silnie wiąże się z białkami osocza.

W celu zmniejszenia wchłaniania można prowokować wymioty. W przypadku zażycia dużych ilości produktu leczniczego można przeprowadzić płukanie żołądka oraz podać węgiel leczniczy i osmotyczne środki przeczyszczające, takie jak siarczan sodu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptorów α -adrenergicznych, kod ATC: G04CA52

Dutasteryd z tamsulosyną jest połączeniem dwóch substancji czynnych: dutasterydu, podwójnego inhibitora 5- α -reduktazy (5 ARI) i tamsulosyny chlorowodoru, antagonisty receptorów adrenergicznych α_{1a} i α_{1d} . Oba leki mają komplementarny mechanizm działania i łagodzą objawy, zwiększają przepływ cewkowy i zmniejszają ryzyko ostrego zatrzymania moczu i konieczności zastosowania leczenia chirurgicznego łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Dutasteryd hamuje obydwa typy izoenzymów (1 i 2) 5- α -reduktazy, które biorą udział w konwersji testosteronu do dihydrotestosteronu (DHT). DHT jest androgenem, który przede wszystkim odpowiada za powiększenie gruczołu krokowego i rozwój łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH). Tamsulosyna blokuje receptory α_1 i α_{1d} -adrenergiczne mięśniówki gładkiej podścieliska gruczołu krokowego i szyi pęcherza moczowego. Około 75% receptorów α_1 gruczołu krokowego należy do podtypu α_{1a} . Tamsulosyna wiąże się selektywnie i kompetycyjnie z postsynaptycznymi receptorami α_1 -adrenergicznymi, w szczególności podtypu α_{1A} i α_{1D} . Powoduje rozluźnienie mięśni gładkich gruczołu krokowego i cewki moczowej.

Dutasteryd w połączeniu z tamsulosyną

Badania kliniczne oceniające leczenie skojarzone inhibitorem 5 α -reduktazy dutasterydem i antagonistą receptora α_1 -adrenergicznego tamsulosyną wykazały znaczącą poprawę w porównaniu do stanu początkowego w porównaniu do stosowania tych produktów leczniczych pojedynczo.

Przeprowadzono wielośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne, prowadzone przez 4 lata w równoległych grupach na zasadzie podwójnie ślepej próby, w którym oceniano stosowanie dutasterydu w dawce 0,5 mg/dobę (n=1623) i tamsulosyny w dawce 0,4 mg/dobę (n=1611) w monoterapii lub w terapii skojarzonej (n=1610) u mężczyzn z umiarkowanym i ciężkim stopniem nasilenia objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH), z wielkością gruczołu >30 ml i wartością PSA w granicach 1,5 - 10 ng/ml. Około 53% pacjentów uczestniczących w badaniu stosowało wcześniej produkty lecznicze z grupy inhibitorów 5- α -reduktazy lub antagonistów receptora α_1 -adrenergicznego. Głównym punktem końcowym skuteczności w pierwszych dwóch latach terapii była zmiana wartości wskaźnika 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 po dwóch latach terapii obejmują zmiany maksymalnego przepływu cewkowego (Q_{max}) oraz wielkości 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 zarówno do dutasterydu jak i tamsulosyny.

Skojarzone stosowanie dutasterydu i tamsulosyny zapewnia lepsze złagodzenie objawów choroby w porównaniu ze stosowaniem tych produktów leczniczych w monoterapii. Po dwóch latach leczenia w przypadku leczenia skojarzonego stwierdzono statystycznie znamienne poprawę średniej skorygowanej wartości wskaźnika w skali oceny objawów o -6,2 jednostki w stosunku do wartości

początkowej.

Uśredniona poprawa (skorygowana średnia poprawy) wskaźnika przepływu od punktu początkowego wynosiła 2,4 ml/s w terapii skojarzonej, 1,9 ml/s dla dutasterydu i 0,9 ml/s dla tamsulosyny. Uśredniona poprawa (skorygowana średnia poprawy) wskaźnika BPH (BII) od punktu początkowego wynosiła -2,1 jednostek dla terapii skojarzonej, -1,7 dla dutasterydu i -1,5 dla tamsulosyny.

Poprawa wskaźnika przepływu oraz BII była statystycznie znamienne w przypadku leczenia skojarzonego w porównaniu ze stosowaniem każdego z produktów leczniczych w monoterapii.

Redukcja całkowitej objętości gruczołu krokowego i objętości strefy przejściowej po 2 latach leczenia była statystycznie znamienne w przypadku leczenia skojarzonego w porównaniu z podawaniem tamsulosyny w monoterapii.

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 5,2% dla monoterapii dutasterydem.

Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności po 4 latach leczenia obejmowały czas do wystąpienia progresji klinicznej (zdefiniowana jako zbiór: 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. Wskaźnik IPSS jest kwestionariuszem zawierającym 8 pytań, opartym na kwestionariuszu AUA-SI z dodatkowym pytaniem dotyczącym jakości życia. Wyniki po 4 latach leczenia przedstawiono poniżej:

Parametr	Punkt czasowy	Leczenie skojarzone	Dutasteryd	Tamsulosyna
Ostre zatrzymanie moczu lub leczenie zabiegowe związane z BPH (%)	Występowanie w 48. miesiącu	4,2	5,2	11,9 ^a
Progresja kliniczna* (%)	Miesiąc 48	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a
IPSS(jednostki)	[wartość początkowa] Miesiąc 48 (zmiana od wartości początkowej)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^b	[16,4] -3,8 ^a
Q_{max} (ml/s)	[wartość początkowa] Miesiąc 48 (zmiana od wartości początkowej)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a
Objętość gruczołu	[wartość początkowa] Miesiąc 48 (% zmiana od	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a

crokowego (ml)	wartości początkowej)			
Objętość strefy przejściowej w obrębie gruczołu krokowego (ml)#	[wartość początkowa] Miesiąc 48 (% zmiana od wartości początkowej)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
Wskaźnik wpływu BPH (BII) (jednostki)	[wartość początkowa] Miesiąc 48 (zmiana od wartości początkowej)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a
Pytanie 8 w IPSS (Stan zdrowia w związku z BPH) (jednostki)	[wartość początkowa] Miesiąc 48 (zmiana od wartości początkowej)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

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

- * Progresa kliniczna została zdefiniowana jako zbiór: pogorszenia IPSS o > 4 punkty, wystąpienia związanych z BPH przypadków ostrego zatrzymania moczu, nietrzymania moczu, zakażeń układu moczowego, i niewydolność nerek.
- # Mierzone w wybranych ośrodkach (13% w grupie 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 dutasteredu po 48 miesiącach.

Wpływ na funkcje seksualne

Wpływ złożonego produktu leczniczego zawierającego dutasteryd i tamsulosynę na funkcje seksualne został oceniony w podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu, przeprowadzonym na seksualnie aktywnych mężczyznach z BPH ($n=243$ połączenie dutasteredu i tamsulosyny, $n=246$ placebo). Znacząca statystycznie ($p < 0,001$) zwiększona redukcja (pogorszenie) w wynikach z kwestionariusza MSHQ (ang. *Men's Sexual Health Questionnaire*) została zauważona w grupie stosującej produkt złożony 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 pacjenci postrzegali produkt złożony, co do którego ocena w czasie trwania badania 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 leczenia. Wiadome jest, że połączenie dutasteredu i tamsulosyny oraz monoterapia dutasteredem 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 leczenia.

Dutasteryd

Wpływ na DHT/testosteron

Wpływ dutasteredu stosowanego w sposób ciągły na zmniejszenie stężenia DHT jest zależny od dawki i widoczny po 1-2 tygodniach (zmniejszenie stężenia o odpowiednio 85% i 90%). U pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego otrzymujących dutasteryd w dawce 0,5 mg na dobę, mediana zmniejszenia stężenia DHT w surowicy wynosiła 94% po pierwszym roku

leczenia oraz 93% po dwóch latach, natomiast mediana zwiększenia stężenia testosteronu w surowicy wynosiła 19%, zarówno po pierwszym, jak i drugim roku.

Wpływ na objętość gruczołu krokowego

Obserwowano znaczące zmniejszenie objętości gruczołu krokowego już po miesiącu od rozpoczęcia leczenia i to zmniejszenie utrzymywało się do 24. miesiąca ($p < 0,001$). Leczenie dutasterylem prowadziło do średniego zmniejszenia całkowitej objętości gruczołu krokowego o 23,6% (z 54,9 ml na początku leczenia do 42,1 ml) w 12. miesiącu, w porównaniu do zmniejszenia o 0,5% (z 54,0 ml do 53,7 ml) w grupie placebo. Obserwowano również znaczące zmniejszenie objętości strefy przejściowej gruczołu krokowego już po miesiącu od rozpoczęcia leczenia i to zmniejszenie utrzymywało się do 24. miesiąca ($p < 0,001$). Średnie zmniejszenie objętości strefy przejściowej gruczołu krokowego wynosiło 17,8% (z 26,8 ml na początku leczenia do 21,4 ml) w grupie otrzymującej dutasteryl, w porównaniu do średniego zwiększenia objętości strefy przejściowej o 7,9% (z 26,8 ml do 27,5 ml) w grupie placebo w 12. miesiącu. Zmniejszenie objętości gruczołu krokowego obserwowane podczas pierwszych 2 lat podwójnie zaślepiętego leczenia została utrzymana przez kolejne 2 lata w fazie otwartej badania. Zmniejszenie wielkości gruczołu krokowego prowadzi do poprawy kontroli objawów i zmniejsza ryzyko ostrego zatrzymania moczu i leczenia zabiegowego łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania dutasterylu

Skuteczność dutasterylu w dawce 0,5 mg na dobę w porównaniu z placebo oceniono w 3 dwuletnich, wielośrodkowych, międzynarodowych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo. 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 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 dutasterylu. Czteroletni okres obserwacji ukończyło 37% pacjentów pierwotnie przydzielonych do grupy placebo oraz 40% pacjentów pierwotnie przyjmujących dutasteryl. 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 parametrów: 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 dutasteryl 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 otrzymujących placebo, po upływie roku i dwóch lat, stwierdzono poprawę średniej wartości maksymalnego przepływu cewkowego o odpowiednio 0,8 i 0,9 ml/s, natomiast w grupie przyjmującej dutasteryl, o odpowiednio 1,7 ml/s i 2,0 ml/s. Uzyskane różnice były statystycznie znamienne w czasie od 1 do 24 miesięcy. Zwiększenie

maksymalnego przepływu cewkowego, stwierdzone w pierwszych dwóch latach podczas badań prowadzonych na zasadzie podwójnie ślepej próby, utrzymywało się w kolejnych dwóch latach podczas kontynuacji tych badań na zasadzie próby otwartej.

Ostre zatrzymanie moczu i interwencje chirurgiczne

Po upływie 2 lat leczenia częstość występowania ostrego zatrzymania moczu u pacjentów przyjmujących placebo wyniosła 4,2%, w porównaniu z częstością 1,8% u pacjentów leczonych dutasterydem (57% zmniejszenie ryzyka). Uzyskane różnice są znamienne statystycznie i oznaczają, że w celu uniknięcia jednego epizodu ostrego zatrzymania moczu należy leczyć 42 pacjentów przez dwa lata (95% CI: 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% CI: 33-109).

Wpływ na włosy

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

Wpływ na czynność tarczycy

Czynność tarczycy oceniono w grupie zdrowych mężczyzn w badaniu klinicznym trwającym jeden rok. 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). Stężenie wolnej tyroksyny było prawidłowe i porównywalne w obu grupach mężczyzn, przyjmujących dutasteryd lub placebo. Zmiany stężenia TSH nie były istotne. W żadnym z badań klinicznych nie stwierdzono niekorzystnego wpływu dutasterydu na czynność gruczołu tarczowego.

Nowotwory gruczołu sutkowego

Przez dwa lata zebrano dane obejmujące 3374 pacjentolat leczenia dutasterydem w badaniach klinicznych oraz dane z dwuletniego otwartego badania, w których rozpoznano 2 przypadki raka gruczołu sutkowego u mężczyzn będących pacjentami przyjmującymi dutasteryd i jeden przypadek u pacjenta otrzymującego placebo. W ciągu czterech lat badań klinicznych CombAT i REDUCE, podczas których zebrano dane obejmujące 17 489 pacjentolat leczenia dutasterydem i 5 027 pacjentolat 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- α -reduktazy (patrz punkt 4.4). Wyniki z pierwszego badania nie wskazują na związek pomiędzy wystąpieniem nowotworu gruczołu sutkowego, a stosowaniem inhibitorów 5- α -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- α -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 cechy nasienia 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 liczebności 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 klinicznie 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.

Niewydolność serca

W czteroletnim badaniu BPH z zastosowaniem dutasterydu w połączeniu z tamsulosyną z udziałem 4 844 mężczyzn (badanie CombAT), częstość występowania zdarzeń określonych wspólną nazwą - niewydolność serca w grupie poddanej terapii skojarzonej była większa (14 na 1 610 badanych, 0,9%) niż w grupach poddanych monoterapii: dutasterydem (4 na 1 623 badanych, 0,2%) i tamsulosyną (10 na 1 611 badanych, 0,6%).

W niezależnym, czteroletnim badaniu z udziałem 8 231 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. a 60. rokiem życia, oraz od 3 ng/ml do 10,0 ng/ml dla 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 4 105 badanych, 0,7%) w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (16 na 4 129 badanych, 0,4%). Retrospektywna analiza badania wykazała większą częstość występowania zdarzeń pod wspólną nazwą - niewydolność serca, u badanych przyjmujących dutasteryd w połączeniu z antagonistą receptora $\alpha 1$ -adrenergicznego (12 na 1 152 badanych, 1,0%), w porównaniu z badanymi przyjmującymi dutasteryd bez antagonisty receptora $\alpha 1$ -adrenergicznego (18 na 2 953 badanych, 0,6%), placebo i antagonistę receptora $\alpha 1$ -adrenergicznego (1 na 1 399 badanych, <0,1%) czy placebo bez antagonisty receptora $\alpha 1$ -adrenergicznego (15 na 2 727 badanych, 0,6%).

W metaanalizie 12 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych z zastosowaniem placebo lub komparatora (n=18 802), których celem było określenie ryzyka wystąpienia niepożądanych działań związanych z układem sercowo-naczyniowym u pacjentów stosujących dutasteryd (w stosunku do grup kontrolnych), nie wykazano statystycznie istotnego wzrostu ryzyka wystąpienia niewydolności serca (RR 1,05; 95% CI 0,71, 1,57), ostrego zawału mięśnia sercowego (RR 1,00; 95% CI 0,77; 1,30) czy udaru (RR 1,20; 95% CI 0,88; 1,64).

Rak gruczołu krokowego i nowotwory o wysokim stopniu złośliwości

W trwającym cztery lata badaniu porównującym placebo z dutasterydem z udziałem 8 231 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 6 706 badanych (głównie wymaganych przez protokół) celem określenia stopnia w skali Gleasona. W badaniu zdiagnozowano 1 517 przypadków raka gruczołu krokowego. Większość przypadków

raka gruczołu krokowego zdiagnozowanego na podstawie biopsji, w obu badanych grupach dotyczyła nowotworów niskiego stopnia (5-6 punktów w skali Gleasona, 70%).

Większą częstość raka gruczołu krokowego o stopniu złośliwości 8-10 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 złośliwości 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 złośliwości 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 dutasteridu u mężczyzn będących w grupie ryzyka raka gruczołu krokowego. Procentowa liczba badanych ze zdiagnozowanym rakiem o stopniu złośliwości 8-10 punktów w skali Gleasona była stała dla badanych okresów czasu (lata 1-2 i lata 3-4) w grupie leczonej dutasterylem (0,5% w każdym okresie czasu), podczas gdy w grupie placebo, procentowa liczba badanych ze zdiagnozowanym rakiem o stopniu złośliwości 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 złośliwości 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 klasyfikowanych na 8-10 punktów w skali Gleasona.

W czteroletnim 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 8-10 punktów w skali Gleasona wynosił (n=8, 0,5%) dla dutasteridu, (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 13 892 osób i jedno o populację 38 058 osób) wykazały, że stosowanie inhibitorów 5- α - reduktazy nie jest związane z występowaniem nowotworów gruczołu krokowego o wysokim stopniu złośliwości ani też śmiertelnością związaną z wystąpieniem raka gruczołu krokowego czy ogólną śmiertelnością.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania tamsulosyny

Tamsulosyna zwiększa maksymalny przepływ cewkowy moczu. Dzięki rozkurczowi mięśniówki gładkiej gruczołu krokowego i cewki moczowej, zmniejsza zwężenie drogi odpływu moczu i tym samym zmniejsza objawy z opróżniania. Ponadto zmniejsza objawy z napełniania, w powstawaniu których istotną rolę odgrywa niestabilność pęcherza. Zmniejszenie objawów z napełniania i opróżniania utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Znacząco opóźnia się konieczność zastosowania leczenia chirurgicznego lub cewnikowania.

Antagoniści receptora α 1-adrenergicznego mogą obniżać ciśnienie krwi poprzez zmniejszanie obwodowego oporu naczyniowego. Nie obserwowano klinicznie istotnego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi w czasie badań klinicznych tamsulosyny.

Dzieci i młodzież

U dzieci z pęcherzem neurogennym przeprowadzono randomizowane badanie kliniczne kontrolowane placebo, z podwójnie ślepą próbą i ze zróżnicowanym dawkowaniem. Grupę 161 dzieci (w wieku od 2 do 16 lat) losowo przydzielono do grup, w których podawano jedną z trzech dawek tamsulosyny (małą [0,001 do 0,002 mg/kg mc.], średnią [0,002 do 0,004 mg/kg mc.] i dużą [0,004 do 0,008 mg/kg mc.]) lub placebo. Pierwszorzędnym punktem końcowym była liczba pacjentów, u których wartość LPP (ang. *Leak Point Pressure*, - ciśnienie wyciekania moczu

podczas nadaktywnego skurczu wypieracza) zmniejszyła się do <40 cm H₂O, w oparciu o dwukrotny pomiar w ciągu doby. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: rzeczywista i procentowa zmiana ciśnienia wyciekania moczu w odniesieniu do stanu wyjściowego, poprawa lub stabilizacja wodonercza i wodniaka moczowodu oraz zmiana objętości moczu uzyskanego podczas cewnikowania i liczba wycieków moczu w czasie cewnikowania, odnotowanych w dzienniczku cewnikowania. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupą przyjmującą placebo, a żadną z 3 grup leczonych tamsulosyną zarówno dla pierwszo- jak i drugorzędowych punktów końcowych. Nie zaobserwowano odpowiedzi na żadną z dawek.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W trzech różnych badaniach przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach wykazano porównywalną biodostępność produktu Dutaprostam i jednoczesnego stosowania dutasterydu i tamsulosyny w osobnych kapsułkach.

Przeprowadzono badanie porównawcze biodostępności po podaniu pojedynczej dawki na czczo i po posiłku. Stwierdzono $<50\%$ zmniejszenie $C_{\max}$ tamsulosyny zawartej w kapsułkach dutasteryd-tamsulosyna w przypadku podawania po posiłku w porównaniu z zastosowaniem na czczo. Pokarm miał niewielki ($<10\%$) wpływ na AUC tamsulosyny.

Badanie porównawcze biodostępności po podaniu wielokrotnym wykazało, że produkt Dutaprostam wykazuje równoważną szybkość i zakres wchłaniania w porównaniu z produktem referencyjnym u zdrowych ochotników, w stanie stacjonarnym, przy podawaniu po posiłku.

Wchłanianie

Dutasteryd

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia w surowicy po doustnym przyjęciu pojedynczej dawki 0,5 mg dutasterydu wynosi od 1 do 3 godzin. Całkowita dostępność biologiczna wynosi około 60%. Spożycie posiłku nie wpływa na biodostępność.

Tamsulosyna

Tamsulosyna jest wchłaniana z przewodu pokarmowego i wykazuje prawie całkowitą dostępność biologiczną. Wchłanianie tamsulosyny chlorowodoru jest zmniejszone krótko po spożyciu posiłku. Dla zapewnienia porównywalnego stopnia wchłaniania zaleca się przyjmowanie produktu Dutaprostam zawsze po tym samym posiłku. Tamsulosyna wykazuje kinetykę o charakterze liniowym.

Po przyjęciu jednorazowej dawki tamsulosyny po posiłku, maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 6 godzinach. W stanie stacjonarnym, który osiągany jest po 5 dniach leczenia, średnie wartości $C_{\max}$ są o około dwie trzecie większe niż po zastosowaniu dawki pojedynczej. Dane te dotyczą pacjentów w podeszłym wieku, jednakże należy oczekiwać, że takie same wartości występują u młodszych pacjentów.

Stężenie tamsulosyny zarówno po podaniu pojedynczej jak i wielokrotnej dawki wykazuje znaczną zmienność osobniczą.

Dystrybucja

Dutasteryd

Dutasteryd charakteryzuje się dużą objętością dystrybucji (300-500 l) i jest w większości wiązany przez białka osocza krwi ($>99,5\%$). Dobowe doustne dawkowanie dutasterydu umożliwi 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 produktu leczniczego w dawce 0,5 mg na dobę. Stężenie dutasterydu w nasieniu stanowi około 11,5% stężenia w surowicy krwi.

Tamsulosyna

U człowieka tamsulosyna wiąże się w blisko 99% z białkami osocza. Objętość dystrybucji jest mała (około 0,21 l/kg).

Metabolizm

Dutasteryd

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 wydalone w postaci niezmienionej z kałem. Pozostała część produktu leczniczego jest wydalana z kałem w postaci 4 głównych metabolitów stanowiących odpowiednio 39%, 21%, 7% i 7% wszystkich produktów przemiany 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).

Tamsulosyna

Tamsulosyna w niewielkim stopniu podlega efektowi pierwszego przejścia, gdyż jest wolno metabolizowana. Większa część tamsulosyny występuje w osoczu w postaci niezmienionej. Tamsulosyna jest metabolizowana w wątrobie. U szczurów w zasadzie nie obserwowano pobudzenia enzymów mikrosomalnych wątroby przez tamsulosynę. Wyniki badań *in vitro* wskazują, że cytochromy CYP3A4 i CYP2D6 biorą udział w metabolizmie tamsulosyny chlorowodoru, możliwy jest również niewielki udział innych izoenzymów CYP. Zablokowanie enzymów cytochromów CYP3A4 i CYP2D6 metabolizujących produkt może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na tamsulosynę chlorowodorek (patrz punkty 4.4 i 4.5). Żaden z metabolitów nie wykazuje większej aktywności niż substancja wyjściowa.

Eliminacja

Dutasteryd

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 wydalone w postaci niezmienionej z kałem. Pozostała część produktu leczniczego jest wydalana z kałem w postaci 4 głównych metabolitów stanowiących odpowiednio 39%, 21%, 7% i 7% wszystkich produktów przemiany 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).

Wydalenie dutasterydu 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 czasem półtrwania od 3 do 9 dni.

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

Tamsulosyna

Tamsulosyna i jej metabolity są wydalone głównie z moczem, przy czym około 9% podanej dawki pozostaje w postaci niezmienionej substancji czynnej.

Po podaniu pojedynczej dawki 0,4 mg tamsulosyny po posiłku okres półtrwania w osoczu wynosi około 10 godzin, a po dawkach wielokrotnych (w stanie stacjonarnym) około 13 godzin.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Dutasteryd

Farmakokinetykę dutasterydu, po podaniu jednorazowej 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 powyżej 70 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Dutasteryd

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

Zaburzenia czynności wątroby

Dutasteryd

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ 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 punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają dostępne informacje dotyczące poszczególnych substancji czynnych.

Dutasteryd

Aktualne badania oceniające ogólną toksyczność, genotoksyczność i rakotwórczość nie wykazały szczególnego 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 zmian nie jest znane.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów 5- α -reduktazy, podanie dutasterydu w czasie ciąży powodowało cechy feminizacji płodów płci męskiej szczurów i królików. We krwi samic szczurów wykrywano dutasteryd po kopulacji z samcem, któremu 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.

W literaturze zgłaszano przypadki zwiększonej częstości występowania gruczolaka komórek Leydiga u szczurów, którym podawano dutasteryd.

Tamsulosyna

Prowadzono badania toksyczności po podaniu pojedynczej jak i wielokrotnej dawki u myszy, szczurów i psów. Ponadto badano toksyczny wpływ na reprodukcję u szczurów, działanie rakotwórcze u myszy i szczurów oraz genotoksyczność *in vivo* i *in vitro*.

Ogólny profil toksyczności po zastosowaniu dużych dawek tamsulosyny nie odbiega od profilu znanego dla produktów blokujących receptory α 1-adrenergiczne.

Po zastosowaniu bardzo dużych dawek obserwowano zmiany zapisu EKG u psów. Nie stwierdzono istotności klinicznej tego efektu. Tamsulosyna nie wykazuje istotnych właściwości genotoksycznych.

Obserwowano zwiększenie częstości zmian proliferacyjnych gruczołów sutkowych u samic szczurów i myszy. Efekt ten, prawdopodobnie spowodowany hiperprolaktynemią, występował tylko po zastosowaniu dużych dawek. Uznano, że nie ma on znaczenia klinicznego.

Ocena ryzyka dla środowiska

Substancja czynna dutasteryd stanowi zagrożenie dla środowiska wodnego, szczególnie ryb.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Oślonka kapsułki twardej:

Żelaza tlenek czarny (E 172), żelaza tlenek czerwony (E 172), tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172), żelatyna.

Kapsułki miękkie z dutasterydem

Zawartość kapsułki:

Mono-di-glicerydy kwasu kaprylowego, Typ II
Butylohydroksytoluen (E321)

Oślonka kapsułki:

Żelatyna (Typ B, 150 Bloom)
Tytanu dwutlenek (E171)
Glicerol
Triglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha
Lecytyna sojowa

Peletki z tamsulosyną

Celuloza mikrokrystaliczna
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30% (zawiera sodu laurylosiarczan, polisorbat 80)
Dibutyłu sebacynian
Polisorbat 80
Krzemionka koloidalna uwolniona
Wapnia stearynian

Tusz czarny:

Szelak
Glikol propylenowy
Żelaza tlenek czarny (E172)
Potasu wodorotlenek
Amonowy wodorotlenek stężony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Produkt należy zużyć w ciągu 90 dni od pierwszego otwarcia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka HDPE z zamknięciem z PP, zawierającym środek pochłaniający wilgoć, w tekturowym pudełku.

7 kapsułek twardych w butelce 35 ml

30 kapsułek twardych w butelce 100 ml

90 kapsułek twardych w butelce 250 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

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

Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego (patrz punkt 5.3).

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Alvogen Pharma Trading Europe EOOD
86 Bulgaria blvd.,
1680 Sofia, Bułgaria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25185

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2019-03-15

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2020-04