

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka zawiera 299,46 mg glikolu propylenowego monokaprylanu (co odpowiada 112,80 mg glikolu propylenowego) oraz śladowe ilości glikolu propylenowego w czarnym tuszu.

Każda kapsułka zawiera 0,01 mg sodu.

Produkt leczniczy może zawierać śladowe ilości lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Podłużne, żelatynowe, kapsułki twarde, o wymiarach 24,2 x 7,7 mm, z brązowym korpusem i beżowym wieczkiem, z nadrukowanym czarnym napisem C001 na wieczku.

Każda kapsułka zawiera:

- jedną podłużną, żelatynową kapsułkę miękką z dutasterydem (około 16,5 x 6,5 mm) w kolorze jasnożółtym, wypełnioną przezroczystym płynem,
- około 183,8 mg peletek tamsulosyny o zmodyfikowanym uwalnianiu, w kolorze białym lub białawym.

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.

Więcej informacji dotyczących 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 Dutrozen to jedna kapsułka (0,5 mg + 0,4 mg) przyjmowana raz na dobę.

W uzasadnionych przypadkach można, w celu uproszczenia dawkowania, zastosować produkt Dutrozen zamiast stosowanego w terapii dwulekowej leczenia skojarzonego dutasterydem i tamsulosyny chlorowodorkiem. W uzasadnionych klinicznie przypadkach, można rozważyć zmianę monoterapii dutasterydem lub monoterapii tamsulosyny chlorowodorkiem na terapię produktem leczniczym Dutrozen.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę dutasterydu w połączeniu z tamsulosyną. Nie przewiduje się konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę dutasterydu w połączeniu z tamsulosyną, 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 ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, stosowanie produktu leczniczego Dutrozen jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Stosowanie połączenia dutasterydu z tamsulosyną jest przeciwwskazane u dzieci i młodzieży (poniżej 18 roku życia) (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Pacjenci powinni łykać kapsułkę w całości, około 30 minut po tym samym posiłku każdego dnia. Kapsułek nie należy żuć ani otwierać. Kontakt ze składnikami kapsułki z dutasterydem, znajdujące się wewnątrz kapsułki twardej, może powodować podrażnienie śluzówki nosowo-gardłowej.

4.3 Przeciwwskazania

Lek Dutrozen jest przeciwwskazany:

- u kobiet, dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.6),
- u pacjentów z nadwrażliwością na dutasteryd, inne inhibitory 5-alfa reduktazy, tamsulosynę (w tym obrzęk naczynioruchowy wywołany tamsulosyną), soję, orzeszki ziemne (lecytyna sojowa) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną 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

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.

Rak gruczołu krokowego i nowotwory o wysokim stopniu złośliwości

W 4-letnim, wieloośrodkowym, randomizowanym, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu REDUCE, oceniano wpływ stosowania dutasterydu w dawce 0,5 mg raz na dobę u pacjentów z wysokim ryzykiem raka gruczołu krokowego (w badaniu brali udział mężczyźni w wieku od 50 do 75 lat z poziomem PSA od 2,5 do 10 ng/ml i negatywnym wynikiem biopsji gruczołu krokowego wykonanej 6 miesięcy przed włączeniem do badania) w porównaniu z grupą placebo. Wyniki badania wykazały większą częstość występowania raka gruczołu krokowego o sumie 8-10 w skali Gleasona u pacjentów leczonych dutasterydem (n = 29, 0,9 %) w porównaniu z grupą placebo (n = 19, 0,6 %). Związek pomiędzy dutasterydem, a rakiem gruczołu krokowego o sumie 8-10 w skali Gleasona nie jest jasny. W związku z tym pacjenci przyjmujący połączenie

dutasterydu z tamsulosyną powinni być regularnie badani pod kątem występowania raka stercza (patrz punkt 5.1).

Swoisty antygen sterczowy (PSA)

Oznaczenie stężenia swoistego antygeny sterczowego (ang. prostate specific antigen – PSA) jest ważnym elementem diagnostyki raka gruczołu krokowego. Po 6 miesiącach przyjmowania połączenia dutasterydu z tamsulosyną dochodzi do zmniejszenia średniego stężenia PSA o około 50%.

U pacjentów otrzymujący połączenie dutasterydu z tamsulosyną po 6 miesiącach leczenia 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 dutasterydu z tamsulosyną, może sygnalizować obecność raka stercza lub nieprzestrzeganie przez pacjenta zaleceń dotyczących leczenia. Wymaga to dokładnej oceny, nawet jeżeli wartości te wciąż znajdują się w zakresie normy dla pacjentów nieprzyjmujących inhibitorów 5-alfa reduktazy (patrz punkt 5.1). W ocenie wartości stężenia PSA u pacjentów przyjmujących dutasteryd, należy wziąć pod uwagę wcześniejsze wartości stężenia PSA.

Leczenie dutasterydem z tamsulosyną nie wpływa na możliwość wykorzystywania stężenia PSA w celu rozpoznania raka gruczołu krokowego po wyznaczeniu nowego stężenia wyjściowego.

Po upływie 6 miesięcy od przerwania leczenia całkowite stężenie PSA powraca do wartości wyjściowych. Stosunek stężeń wolnego do całkowitego PSA nie zmienia się nawet pod wpływem leczenia dutasterydem z tamsulosyną. Zastosowanie oznaczenia zawartości procentowej wolnego PSA w diagnostyce raka gruczołu krokowego u pacjentów leczonych dutasterydem z tamsulosyną, nie wymaga korygowania otrzymanych wartości.

Przed rozpoczęciem leczenia dutasterydem z tamsulosyną, należy wykonać badanie *per rectum* oraz inne badania w kierunku raka gruczołu krokowego lub innych, które dają takie objawy jak BPH.

Badania te należy powtarzać okresowo w trakcie leczenia.

Działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego

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 dutasteryd w skojarzeniu z produktami leczniczymi o działaniu alfa-adrenolitycznym, głównie tamsulosyną, 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 otrzymującą placebo, i inne dostępne dane dla dutasterydu lub produktów leczniczych o działaniu alfa-adrenolitycznym nie potwierdzają zwiększania ryzyka chorób układu krążenia. (patrz punkt 5.1).

Nowotwory gruczołu sutkowego

Zgłaszano rzadkie przypadki raka gruczołu sutkowego u mężczyzn przyjmujących dutasteryd podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Jednak badania epidemiologiczne nie wykazały zwiększonego ryzyka rozwoju raka gruczołu sutkowego u mężczyzn stosujących inhibitory 5-alfa reduktazy (patrz punkt 5.1). Należy zalecić pacjentom niezwłoczne zgłaszanie każdej zmiany w tkance sutka takiej jak guzki czy wydzielina z brodawki sutkowej.

Zaburzenia czynności nerek

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

Niedociśnienie

Ortostatyczne: podobnie jak w przypadku pozostałych alfa₁-adrenolityków, mogą wystąpić spadki ciśnienia podczas leczenia tamsulosyną, w wyniku których rzadko może pojawić się omdlenie.

Pacjenci rozpoczynający leczenie dutasterydem w połączeniu z tamsulosyną, którzy doświadczają pierwszych objawów niedociśnienia ortostatycznego (zawrotów głowy, osłabienia) powinni przyjąć pozycję siedzącą lub leżącą do czasu ich ustąpienia.

W celu zminimalizowania ryzyka niedociśnienia ortostatycznego u pacjenta stosującego alfa₁-adrenolityki, przed pierwszym użyciem inhibitorów PDE5 parametry hemodynamiczne powinny być ustabilizowane.

Objawowe: Należy zachować ostrożność podczas przyjmowania alfa-adrenolityków, w tym tamsulosyny, z inhibitorami PDE5 (np. sildenafil, tadalafil, wardenafil). Alfa₁-adrenolityki i inhibitory PDE5 wykazują działanie wazodylatacyjne, co może powodować obniżenie ciśnienia. Jednoczesne przyjmowanie tych 2 grup leków, potencjalnie może prowadzić do objawowego niedociśnienia (patrz punkt 4.5).

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS – typ zespołu małej źrenicy) był obserwowany podczas operacji usunięcia zaćmy u niektórych pacjentów przyjmujących aktualnie lub w przeszłości tamsulosynę. IFIS może zwiększać ryzyko powikłań okulistycznych podczas oraz po przeprowadzonej operacji. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia produktem leczniczym zawierającym połączenie dutasterylu z 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 produkt leczniczy zawierający połączenie dutasterylu z tamsulosyną, aby zabezpieczyć odpowiednie środki na wypadek wystąpienia IFIS podczas operacji.

Przerwanie leczenia tamsulosyną na 1 do 2 tygodni przed operacją usunięcia zaćmy, może być postrzegane jako korzystne, lecz ani czas zaprzestania leczenia, ani korzyści wynikające z takiego postępowania nie zostały określone.

Inhibitory CYP3A4 i CYP2D6

Jednoczesne podanie tamsulosyny chlorowodoru z silnym inhibitorem CYP3A4 (np. ketokonazolem) lub w mniejszym stopniu z silnymi inhibitorami CYP2D6 (np. paroksetyna) może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na tamsulosynę (patrz punkt 4.5). Tamsulosyny chlorowodorek nie jest zalecany dla pacjentów, którzy przyjmują silne inhibitory CYP3A4, a także należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących umiarkowane inhibitory CYP3A4, silne lub umiarkowane inhibitory CYP2D6, połączenie obu inhibitorów CYP3A4 i CYP2D6, lub u pacjentów będących tzw. „wolnymi metabolizerami” CYP2D6.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano działania dutasterylu w połączeniu z tamsulosyną u pacjentów z chorobami wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania dutasterylu z tamsulosyną u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2, 4.3 i 5.2).

Uszkodzone kapsułki

Dutasteryl wchłaniany jest przez skórę, dlatego kobiety oraz 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.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej dawce, to znaczy, że zasadniczo jest „wolny od sodu”.

Dutrozen zawiera 299,46 mg glikolu propylenowego monokaprylanu (co odpowiada 112,80 mg glikolu propylenowego) w jednej kapsułce oraz śladowe ilości glikolu propylenowego w czarnym tuszu.

Ten lek może zawierać śladowe ilości lecytyny sojowej. Jeśli pacjent ma alergię na orzeszki ziemne lub soję, nie powinien stosować tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.3).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji dutasterydu z tamsulosyną. Poniższe informacje dotyczą pojedynczych składników.

Dutasteryd

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

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę dutasterydu

Dutasteryd jest eliminowany głównie przez przemiany metaboliczne. Badania *in vitro* wykazały, że głównymi enzymami uczestniczącymi w metabolizowaniu dutasterydu są CYP3A4 i CYP3A5. Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji z silnymi inhibitorami CYP3A4. Jednak w populacyjnym badaniu farmakokinetycznym stwierdzono zwiększenie stężenia dutasterydu w surowicy odpowiednio o około 1,6 do 1,8-krotnie 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 podawane doustnie) może spowodować zwiększenie stężenia dutasterydu w surowicy. Zwiększona ekspozycja na dutasteryd prawdopodobnie nie powoduje dalszego zahamowania 5-alfa reduktazy. Należy jednak brać pod uwagę zmniejszenie częstości podawania dutasterydu 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 1 godzinę po podaniu pojedynczej dawki 5 mg dutasterydu nie wpływa na farmakokinetykę dutasterydu.

Wpływ dutasterydu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

W niewielkim badaniu z udziałem zdrowych mężczyzn ($n = 24$) dutasteryd (0,5 mg na dobę) stosowany przez dwa tygodnie, 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. To wskazuje, że dutasteryd nie hamuje i (lub) nie indukuje CYP2C9 ani transportera glikoproteiny P. W badaniach *in vitro* oceniających interakcje wykazano, że dutasteryd nie hamuje enzymów CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.

Tamsulosyna

Jednoczesne podanie tamsulosyny chlorowodoru z produktami leczniczymi obniżającymi ciśnienie krwi, w tym produkty lecznicze działające znieczulająco, inhibitory PDE5 i inne alfa₁-adrenolityki, może prowadzić do zwiększenia działania hipotensyjnego. Połączenie dutasterydu z tamsulosyną nie powinno być kojarzone z innymi alfa₁-adrenolitykami.

Jednoczesne podawanie tamsulosyny chlorowodoru z ketokonazolem (silnym inhibitorem CYP3A4) powoduje wzrost C_{max} i AUC tamsulosyny chlorowodoru odpowiednio o 2,2 i 2,8. Jednoczesne podawanie tamsulosyny chlorowodoru i paroksetyny (silny inhibitor CYP2D6) skutkowało zwiększeniem C_{max} i AUC tamsulosyny chlorowodoru odpowiednio o 1,3 i 1,6. Podobne zwiększenie ekspozycji przewidywane jest u tzw. „wolnych metabolizerów” CYP2D6 w porównaniu do „szybkich metabolizerów” CYP2D6, podczas jednoczesnego stosowania z silnym inhibitorem CYP3A4. Efekt jednoczesnego podania inhibitorów CYP3A4 i CYP2D6 z tamsulosyny chlorowodorkiem nie został oceniony klinicznie, jednakże potencjalnie istnieje możliwość istotnego zwiększenia ekspozycji na tamsulosynę (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne przyjmowanie tamsulosyny chlorowodoru (0,4 mg) i cymetydyny (400 mg co 6 godzin przez 6 dni), powoduje zmniejszenie klirensu (26%) i zwiększenie AUC (44%) dla tamsulosyny chlorowodoru. Należy zachować ostrożność w razie przyjmowania dutasterydu z tamsulosyną w skojarzeniu z cymetydyną.

Nie przeprowadzono rozstrzygających badań dotyczących interakcji pomiędzy tamsulosyny chlorowodorkiem a warfaryną. Wyniki z nielicznych badań *in vitro* i *in vivo* nie są jednoznaczne. Diklofenak i warfaryna mogą jednak zwiększać stopień eliminacji tamsulosyny. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania warfaryny w skojarzeniu z tamsulosyny chlorowodorkiem. Nie stwierdzono interakcji w czasie skojarzonego stosowania tamsulosyny chlorowodorku z atenololem, enalaprylem, nifedypiną ani teofiliną. Jednoczesne przyjmowanie furosemidu zmniejsza stężenie tamsulosyny w osoczu, jednak ponieważ stężenie to pozostaje w granicach normy, nie jest konieczna zmiana dawkowania.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Skojarzenie dutasterydu i tamsulosyny jest przeciwwskazane do stosowania u kobiet. Nie przeprowadzono żadnych badań, które określiłyby efekt działania połączenia dutasterydu z tamsulosyną na ciążę, karmienie piersią czy płodność. Poniższe informacje pochodzą z badań pojedynczych substancji leczniczych (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Podobnie jak inne inhibitory 5-alfa reduktazy, dutasteryd hamuje przekształcanie testosteronu do dihydrotestosteronu, i może, jeśli jest podawany kobietom w ciąży, 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 dojdzie do niekorzystnego wpływu na płód płci męskiej, jeśli kobieta w ciąży ma kontakt z nasieniem pacjenta leczonego dutasterydem (największe ryzyko występuje w pierwszych 16 tygodniach ciąży). Tak jak w przypadku stosowania wszystkich inhibitorów 5-alfa reduktazy, w celu uniknięcia kontaktu z nasieniem, zalecane jest stosowanie prezerwatywy przez pacjenta, którego partnerka jest lub może być w ciąży.

Podawanie tamsulosyny chlorowodorku ciężarnym samicom szczurów i królików nie wykazało uszkadzającego działania na płód.

Aby uzyskać informacje na temat danych przedklinicznych, patrz punkt 5.3.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy dutasteryd lub tamsulosyna przenika do mleka kobiecego.

Płodność

Zgłaszano przypadki wpływu dutasterydu na właściwości nasienia (zmniejszenie ilości plemników, objętości nasienia i ruchliwości plemników) u zdrowych mężczyzn (patrz punkt 5.1). Nie można wykluczyć możliwości zmniejszenia płodności u mężczyzn.

Wpływ tamsulosyny chlorowodorku na liczebność i aktywność plemników nie został zbadany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ połączenia dutasterydu z tamsulosyną na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże pacjenci powinni być poinformowani o możliwości pojawienia się objawów powiązanych z niedociśnieniem ortostatycznym, takich jak zawroty głowy, podczas przyjmowania połączenia dutasterydu z tamsulosyną.

4.8 Działania niepożądane

Prezentowane dane dotyczące jednoczesnego podania dutasterydu z tamsulosyną, pochodzą z analizy przeprowadzonej po 4 latach trwania badania CombAT (z ang. Combination of dutasterid and tamsulosin), w którym porównano stosowanie dutasterydu w dawce 0,5 mg i tamsulosyny w dawce

0,4 mg raz na dobę przez 4 lata, w połączeniu lub w monoterapii. Wykazano biorównoważność połączenia dutasteredu z tamsulosyną oraz dutasteredu i tamsulosyny w jednoczesnym podaniu (patrz punkt 5.2). Przedstawiono również dane o profilu działań niepożądanych dla poszczególnych substancji (dutasteredu i tamsulosyny). Nie wszystkie działania niepożądane zgłaszane w związku z odrębnym stosowaniem jednej z substancji czynnych raportowano w przypadku stosowania połączenia dutasteredu z tamsulosyną, niemniej jednak zostały one uwzględnione jako informacja dla lekarza.

Dane z 4-letniego badania CombAT pokazują, że częstość występowania działań niepożądanych uznanych przez badaczy za powiązane z zastosowaną farmakoterapią podczas pierwszego, drugiego, trzeciego i czwartego roku leczenia, wyniosła odpowiednio 22%, 6%, 4% i 2% dla jednoczesnego podania dutasteredu i tamsulosyny, 15%, 6%, 3% i 2% dla monoterapii dutasteredem i 13%, 5%, 2% i 2% dla monoterapii tamsulosyną. Większa częstość występowania działań niepożądanych w terapii skojarzonej w pierwszym roku leczenia wynikała z większej liczby zaburzeń układu rozrodczego, zwłaszcza zaburzeń wytrysku nasienia, które zaobserwowano w tej grupie.

Działania niepożądane uznane przez badaczy za powiązane z leczeniem, które zaobserwowano w badaniu CombAT, w badaniu klinicznym monoterapii BPH oraz w badaniu REDUCE, wystąpiły z częstością większą lub równą 1% podczas pierwszego roku leczenia i zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Dodatkowo, przedstawione poniżej działania niepożądane dla tamsulosyny, oparte są na informacjach powszechnie dostępnych. Częstość występowania działań niepożądanych może wzrastać przy jednoczesnym stosowaniu terapii skojarzonej.

Częstość działań niepożądanych stwierdzonych w badaniach klinicznych: częste: $\geq 1/100$ do $< 1/10$, niezbyt częste: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$, rzadkie: $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$, bardzo rzadkie: $< 1/10000$.

W obrębie każdej grupy, działania niepożądane wymieniono w kolejności wynikającej z wagi poszczególnych działań niepożądanych, począwszy od najpoważniejszych.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Dutasteryd z tamsulosyną ^a	Dutasteryd	Tamsulosyna ^c
Zaburzenia układu nerwowego	Omdlenia	-	-	Rzadkie
	Zawroty głowy	Częste	-	Częste
	Ból głowy	-	-	Niezbyt częste
Zaburzenia serca	Niewydolność serca (termin złożony ¹)	Niezbyt częste	Niezbyt częste ^d	-
	Palpitacje	-	-	Niezbyt częste
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie ortostatyczne	-	-	Niezbyt częste
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieżyt nosa	-	-	Niezbyt częste
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia	-	-	Niezbyt częste
	Biegunka	-	-	Niezbyt częste
	Nudności	-	-	Niezbyt częste
	Wymioty	-	-	Niezbyt częste
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy	-	-	Rzadkie
	Zespół Stevensa-Johnsona	-	-	Bardzo rzadkie
	Pokrzywka	-	-	Niezbyt częste
	Wysypka	-	-	Niezbyt częste

	Świąd	-	-	Niezbyt częste
Zaburzenia układu rozdrodczego i piersi	Priapizm	-	-	Bardzo rzadkie
	Impotencja ³	Częste	Częste ^b	-
	Zmienione (zmniejszone) libido ³	Częste	Częste ^b	-
	Zaburzenia ejakulacji ^{3^}	Częste	Częste ^b	Częste
	Zaburzenia piersi ²	Częste	Częste ^b	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	-	-	Niezbyt częste

^a Dutasteryd z tamsulosyną: dane z badania CombAT – częstość działań niepożądanych zmniejszyła się z czasem trwania leczenia, od 1. do 4. roku.

^b Dutasteryd: z badania klinicznego monoterapii BPH.

^c Tamsulosyna: według EU Core Safety Profile dla tamsulosyny.

^d Badanie REDUCE (patrz punkt 5.1).

¹ Termin złożony niewydolności serca obejmuje 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 i powiększenie piersi.

³ Wskazane działania niepożądane ze strony układu rozrodczego są powiązane z leczeniem dutasterydem (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z tamsulosyną). Te działania niepożądane mogą utrzymywać się nawet po zakończeniu leczenia. Rola dutasterydu w tym działaniu nie jest znana.

[^] Obejmuje zmniejszenie ilości nasienia.

Inne dane

Badanie REDUCE wykazało większą częstość występowania raka stercza o sumie 8-10 w skali Gleasona u mężczyzn leczonych dutasterydem w porównaniu z grupą placebo (patrz punkt 4.4 i 5.1). Nie ustalono czy na wyniki badania miało wpływ działanie dutasterydu prowadzące do zmniejszenia objętości stercza czy czynniki związane z badaniem.

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

Dane po wprowadzeniu do obrotu

Informacje o działaniach niepożądanych uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do międzynarodowego obrotu zostały uzyskane ze zgłoszeń spontanicznych, dlatego nie jest możliwe określenie rzeczywistej częstości występowania tych działań niepożądanych.

Dutasteryd

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Reakcje alergiczne, obejmujące wysypkę, świąd, pokrzywkę, miejscowy obrzęk, obrzęk naczyńioruchowy
Zaburzenia psychiczne	Nieznana	Depresja
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt częste	Łysienie (głównie utrata owłosienia ciała), nadmierne owłosienie
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Ból i obrzęk jąder

Tamsulosyna

Podczas monitorowania 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 alfa₁-adrenolityków, w tym tamsulosyny (patrz punkt 4.4).

Dodatkowo odnotowano również migotanie przedsionków, arytmie, tachykardię, duszność, krwawienie z nosa, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia, rumień wielopostaciowy, erytrodermię, zaburzenia ejakulacji, wsteczną ejakulację, brak ejakulacji i suchość w ustach, powiązane z przyjmowaniem tamsulosyny. Częstość działań niepożądanych i rola tamsulosyny w ich występowaniu nie zostały określone.

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 181 C

02 - 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

E-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania dutasterydu z tamsulosyną w jednoczesnym podaniu. Poniższe informacje odnoszą się do poszczególnych substancji leczniczych.

Dutasteryd

W badaniach na ochotnikach, którym podawano raz dziennie dutasteryd w dawce do 40 mg/dobę (80-krotność dawki leczniczej) przez 7 dni, nie wykazano znaczących działań niepożądanych.

W badaniach klinicznych, gdzie uczestnikom podawano dutasteryd w dawce 5 mg/dobę przez 6 miesięcy, nie odnotowano dodatkowych działań niepożądanych w stosunku do uczestników przyjmujących dutasteryd w dawce terapeutycznej, tj. 0,5 mg/dobę. Nie ma specyficznej odtrutki dla dutasterydu, dlatego w przypadkach podejrzenia przedawkowania, zalecane jest leczenie objawowe.

Tamsulosyna

Odnotowano objawy ostrego przedawkowania tamsulosyny chlorowodorku w dawce 5 mg. Zaobserwowano ostre niedociśnienie (ciśnienie skurczowe 70 mm Hg), wymioty i biegunkę u pacjenta, którego poddano leczeniu przez uzupełnienie płynów – pacjent został wypisany ze szpitala tego samego dnia. W przypadku ostrego spadku ciśnienia wywołanego przedawkowaniem, należy wdrożyć odpowiednie postępowanie. Pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej, co umożliwi przywrócenie prawidłowego ciśnienia krwi i odpowiedniego rytmu serca. Jeżeli to postępowanie nie przyniesie pożądanego efektu, należy zastosować produkty lecznicze zwiększające objętość krwi krążącej i w razie konieczności zwężające naczynia. Powinno się nadzorować czynność nerek i wdrożyć leczenie objawowe. Mało prawdopodobne jest, aby dializa była skuteczna, przez wzgląd na wysoki stopień związania tamsulosyny z białkami osocza.

Postępowanie takie jak prowokowanie wymiotów, może być podejmowane w celu utrudnienia wchłaniania. W przypadku przyjęcia dużych ilości tamsulosyny, można wykonać płukanie żołądka i podać węgiel aktywowany oraz środek przeczyszczający osmotycznie czynny, np. siarczan sodu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki urologiczne, antagoniści receptorów alfa-adrenergicznych; kod ATC: G04CA52.

Dutasteryd-tamsulosyna jest połączeniem 2 leków: dutasterydu, podwójnego inhibitora 5-alfa-reduktazy (5 ARI) i tamsulosyny chlorowodoru, antagonisty receptorów adrenergicznych α_{1a} i α_{1d} . Oba produkty lecznicze mają komplementarny mechanizm działania, który prowadzi do szybkiego łagodzenia objawów choroby, zwiększenia przepływu cewkowego i zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu (z ang. AUR) i konieczności zastosowania leczenia chirurgicznego łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (z ang. BPH).

Dutasteryd hamuje oba typy izoenzymów (1 i 2) 5-alfa reduktazy, które biorą udział w konwersji testosteronu do dihydrotestosteronu (DHT). DHT jest androgenem, który przede wszystkim odpowiada za powiększenie gruczołu krokowego i za rozwój łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH). Tamsulosyna jest blokerem receptorów α_{1a} i α_{1d} -adrenergicznych mięśniówki gładkiej podścieliska gruczołu krokowego i szyi pęcherza moczowego. Około 75% receptorów α_{1} gruczołu krokowego należy do podtypu α_{1a} .

Dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną

Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają dostępne informacje dotyczące jednoczesnego stosowania dutasterydu z tamsulosyną.

Przeprowadzono wielośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne, prowadzone w równoległych grupach metodą podwójnie ślepej próby, w którym oceniano dutasteryd w dawce 0,5 mg/dobę (n=1623) lub tamsulosynę w dawce 0,4 mg/dobę (n=1611) w monoterapii lub w terapii skojarzonej (n=1610) u mężczyzn z umiarkowanymi do ciężkich objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH), z objętością gruczołu ≥ 30 ml i wartością PSA w granicach 1,5–10 ng/ml (badanie CombAT). Około 53% pacjentów uczestniczących w badaniu stosowało wcześniej produkty lecznicze z grupy inhibitorów 5-alfa reduktazy lub produkty lecznicze blokujące receptory alfa-adrenergiczne. Głównym punktem końcowym skuteczności w pierwszych 2-óch 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 zarówno do dutasterydu jak i tamsulosyny.

Połączenie dutasterydu z tamsulosyną zapewnia lepsze złagodzenie objawów choroby niż stosowanie tych substancji leczniczych w monoterapii. Po 2 latach leczenia z zastosowaniem terapii skojarzonej wykazano statystycznie istotną poprawę średniej wartości wskaźnika w skali oceny objawów o -6,2 jednostki w stosunku do wartości początkowej.

Skorygowana średnia poprawy wskaźnika przepływu od punktu początkowego wynosiła 2,4 ml/s dla terapii skojarzonej, 1,9 ml/s dla dutasterydu i 0,9 ml/s dla tamsulosyny. 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 istotna 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 znamienna 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 - 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 - 41,7%]). Częstość występowania ostrego zatrzymania moczu lub leczenia zabiegowego związanego z BPH do 4. roku wynosiła 5,2% dla dutasterydu.

Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności po 4 latach leczenia obejmowały czas do wystąpienia progresji klinicznej (zdefiniowana jako złożenie: pogorszenia IPSS o ≥ 4 punkty, wystąpienia związanych z BPH przypadków ostrego zatrzymania moczu, nietrzymania moczu, zakażeń układu moczowego i niewydolność nerek) zmiana w skali IPSS, zmiany maksymalnego przepływu cewkowego (Q_{max}) i zmiany objętości gruczołu krokowego. Wyniki po 4 latach leczenia przedstawiono poniżej:

Parametr	Punkt czasowy	Terapia skojarzona	Dutasteryd	Tamsulosyna
Ostre zatrzymanie moczu (AUR) 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 względem 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 względem wartości początkowej)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a
Objętość gruczołu krokowego (ml)	[Wartość początkowa] Miesiąc 48. (% zmiana względem wartości początkowej)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
Objętość strefy przejściowej w obrębie gruczołu krokowego (ml) [#]	[Wartość początkowa] Miesiąc 48. (% zmiana względem wartości początkowej)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
Wskaźnik wpływu BPH (BII) (jednostki)	[Wartość początkowa] Miesiąc 48. (zmiana względem 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 względem 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 połączenie: pogorszenia IPSS o ≥ 4 punkty, wystąpienia związanych z BPH przypadków ostrego zatrzymania moczu, nietrzymania moczu, zakażeń układu moczowego i niewydolności nerek.
- # Mierzone w wybranych ośrodkach (13% z losowo dobranych pacjentów).
- ^a Dla terapii skojarzonej uzyskano znamienność statystyczną ($p < 0,001$) w porównaniu do tamsulosyny w 48. miesiącu.
- ^b Dla terapii skojarzonej uzyskano znamienność statystyczną ($p < 0,001$) w porównaniu do dutasterydu w 48. miesiącu.

Dutasteryd

Skuteczność dutasterydu w dawce 0,5 mg na dobę w porównaniu z placebo zbadano w 3 dwuletnich, wieloośrodkowych, międzynarodowych badaniach podwójnie zaślepionych. W badaniach wzięło udział 4325 mężczyzn, którzy zgłaszali 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 dutasterydu. Czteroletni (łącznie) okres obserwacji ukończyło 37% pacjentów pierwotnie przydzielonych do grupy placebo oraz 40% pacjentów pierwotnie przyjmujących dutasteryd. Większość (71%) z 2340 badanych w próbie otwartej ukończyło dwuletni okres obserwacji. Najważniejszymi parametrami skuteczności klinicznej były kwestionariusz AUA-SI, maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max}) i częstość ostrego zatrzymania moczu i wskazań do leczenia zabiegowego BPH.

AUA-SI jest kwestionariuszem punktowej oceny dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów, składającym się z 7 pytań, maksymalny wynik 35 punktów. Wyjściowa wartość AUA-SI wynosiła średnio około 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 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 $Q_{max} \geq 15$ 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 2,0 ml/s, niż w grupie przyjmującej placebo – odpowiednio o 0,8 ml/s i 0,9 ml/s. Uzyskane wartości były statystycznie znamienne w czasie od 1 do 24 miesięcy. Zwiększenie maksymalnego przepływu cewkowego, stwierdzone w pierwszych dwóch latach podczas badań prowadzonych na zasadzie podwójnie ślepej próby, utrzymywało się w kolejnych dwóch latach podczas kontynuacji tych badań na zasadzie próby otwartej.

Ostre zatrzymanie moczu i interwencje chirurgiczne

Po 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-alfa reduktazy mogą zmniejszyć utratę i indukować wzrost włosów w typowym męskim łysieniu 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). Stężenie wolnej tyroksyny było 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 sutkowego

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.

Dwa kliniczno-kontrolne badania epidemiologiczne, jedno przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych (n=339 przypadków raka gruczołu sutkowego i n=6780 przypadków kontrolnych), drugie w Wielkiej Brytanii (n=398 przypadków raka gruczołu sutkowego i n=3930 przypadków kontrolnych) na podstawie informacji uzyskanych z baz danych opieki zdrowotnej, nie wykazały wzrostu ryzyka rozwoju raka gruczołu sutkowego u mężczyzn stosujących inhibitory 5-alfa reduktazy (patrz punkt 4.4). Wyniki z pierwszego badania nie wykazały pozytywnej zależności między wystąpieniem raka gruczołu sutkowego u mężczyzn a stosowaniem inhibitorów 5-alfa reduktazy (względne ryzyko dla ≥ 1 roku stosowania przed diagnozą raka gruczołu sutkowego w porównaniu z < 1 rok stosowania: 0,70; 95% CI: 0,34-1,45). W drugim badaniu, szacowany iloraz szans wystąpienia raka gruczołu piersiowego związanego ze stosowaniem inhibitorów 5-alfa reduktazy w stosunku do nie stosowania tych produktów leczniczych wynosił 1,08; 95% CI: 0,62-1,87).

Związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy wystąpieniem raka gruczołu piersiowego u mężczyzn, a długotrwałym stosowaniem dutasterydu nie został wykazany.

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 leczenia i w kolejnych 24 tygodniach okresu obserwacji. W 52. tygodniu, średnie procentowe zmniejszenie liczebności plemników, objętości nasienia i ruchliwości plemników w porównaniu do wartości początkowych w grupie pacjentów otrzymujących dutasteryd wynosiło odpowiednio 23%, 26% i 18%, po uwzględnieniu różnic w stosunku do wartości początkowych w grupie placebo. Koncentracja i morfologia plemników nie uległy zmianie. Po 24 tygodniach okresu obserwacji, średnie procentowe zmniejszenie całkowitej liczby plemników w grupie pacjentów otrzymujących dutasteryd wynosiło 23% w porównaniu do wartości początkowych. Średnie wartości wszystkich parametrów nasienia w trakcie całego badania mieściły się w granicach normy i nie spełniały wcześniej zdefiniowanych kryteriów zmiany statystycznie znamiennej (30%), jednakże u dwóch pacjentów z grupy dutasterydu w 52. tygodniu nastąpiło zmniejszenie liczebności plemników większe niż 90% w porównaniu do wartości początkowych, które było częściowo odwracalne w trakcie 24-tygodniowego okresu obserwacji. Nie można zatem wykluczyć zmniejszenia płodności u mężczyzn.

Działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego

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

W niezależnym, czteroletnim badaniu z udziałem 8231 mężczyzn w wieku od 50 do 75 lat, z wcześniejszym negatywnym wynikiem biopsji w kierunku raka gruczołu krokowego i wyjściowym stężeniem PSA od 2,5 ng/ml do 10,0 ng/ml u mężczyzn pomiędzy 50 i 60 rokiem życia oraz od 3 ng/ml do 10,0 ng/ml u mężczyzn powyżej 60 lat (badanie REDUCE), odnotowano większą częstość zdarzeń objętych wspólną nazwą niewydolność serca u badanych przyjmujących dutasteryd w dawce 0,5 mg raz na dobę (30 na 4105 badanych, 0,7%) w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (16 na 4129 badanych, 0,4%). Retrospektywna analiza badania wykazała większą częstość występowania zdarzeń pod wspólną nazwą niewydolność serca u badanych przyjmujących dutasteryd w skojarzeniu z produktem leczniczym blokującym receptory alfa₁ (12 na 1152 badanych, 1,0%), w porównaniu z badanymi przyjmującymi dutasteryd bez produktu leczniczego blokującego receptory alfa₁-adrenergiczne (18 na 2953 badanych, 0,6%), placebo i produkt leczniczy blokujący receptory alfa₁ (1 na 1399 badanych, <0,1%) czy placebo bez produktu leczniczego blokującego receptory alfa₁-adrenergiczne (15 na 2727 badanych, 0,6%).

W metaanalizie 12 randomizowanych badań klinicznych (n=18802) z grupą kontrolną otrzymującą placebo lub lek porównawczy, oceniającej ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym u pacjentów otrzymujących dutasteryd (w porównaniu do grupy kontrolnej), nie wykazano stałego, istotnego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia niewydolności mięśnia sercowego (RR 1,05; 95% CI: 0,71-1,57), ostrego zawału mięśnia sercowego (RR 1,00; 95% CI: 0,77-1,30) lub 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 8231 mężczyzn w wieku od 50 do 75 lat, z wcześniejszym negatywnym wynikiem biopsji w kierunku raka gruczołu krokowego oraz wyjściowym stężeniem PSA od 2,5 ng/ml do 10,0 ng/ml, u mężczyzn pomiędzy w wieku od 50 do 60 lat i od 3 ng/ml do 10,0 ng/ml, u mężczyzn w wieku powyżej 60 lat (badanie REDUCE), dostępne były wyniki przeprowadzonych biopsji igłowych dla 6706 badanych (głównie wymaganych przez protokół) celem określenia stopnia zaawansowania w skali Gleasona. W badaniu zdiagnozowano 1517 przypadków raka gruczołu krokowego. Większość przypadków raka gruczołu krokowego zdiagnozowanego poprzez biopsję, w obu badanych grupach dotyczyła nowotworów o niskim stopniu złośliwości (suma 5-6 w skali Gleasona, 70%).

Większą częstość raka gruczołu krokowego o sumie 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 sumie 8-10 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 sumie 8-10 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 dutasterydu u mężczyzn będących w grupie ryzyka raka gruczołu krokowego. Procentowa liczba badanych ze zdiagnozowanym rakiem o sumie 8-10 w skali Gleasona była stała dla badanych okresów czasu (lata 1-2 i lata 3-4) w grupie dutasterydu (0,5% w każdym okresie czasu), podczas gdy w grupie placebo, procentowa liczba badanych ze zdiagnozowanym rakiem o sumie 8-10 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 sumie 7-10 w skali Gleasona (p=0,81).

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

W czteroletnim badaniu BPH (CombAT), w którym biopsje nie były wymagane przez protokół i wszystkie diagnozy raka gruczołu krokowego były oparte na biopsjach ze wskazań, odsetek

przypadków raka o sumie 8-10 w skali Gleasona wynosił (n=8, 0,5%) dla dutasterydu, (n=11, 0,7%) dla tamsulosyny i (n=5, 0,3%) dla leczenia skojarzonego.

Cztery różne epidemiologiczne badania populacyjne (dwa z nich oparte na całkowitej populacji 174895 pacjentów; jedno na populacji 13892 i jedno na populacji 38058) wykazały, że stosowanie inhibitorów 5-alfa reduktazy nie jest związane z wystąpieniem nowotworów o wysokim stopniu złośliwości, czy rakiem gruczołu krokowego lub ogólną śmiertelnością.

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

Wpływ na funkcje seksualne

Wpływ przyjmowania dutasterydu w skojarzeniu z tamsulosyną na funkcje seksualne oceniano w podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, w grupie aktywnych seksualnie mężczyzn z BPH (n=243 dla leczenia skojarzonego dutasterydu z tamsulosyną, n=246 dla placebo). Po 12 miesiącach, zaobserwowano statystycznie istotną ($p < 0,001$), zwiększoną redukcję (pogorszenie) wyników uzyskanych z kwestionariusza MSHQ (ang. Men's Sexual Health Questionnaire), w grupie leczonych dutasterydem w skojarzeniu z tamsulosyną. Redukcja była głównie związana z pogorszeniem wytrysku nasienia i ogólnej satysfakcji, niż z erekcją. Wyniki te nie miały wpływu na to w jaki sposób badani postrzegali skojarzenie dutasterydu i tamsulosyny, co do którego ocena zadowolenia po 12 miesiącach stosowania była statystycznie wyższa w porównaniu z placebo ($p < 0,05$). W tym badaniu działania niepożądane związane z funkcjami seksualnymi pojawiły się podczas 12 miesięcy leczenia i około połowa z nich ustąpiła w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia.

Leczenie dutasterydem w skojarzeniu z tamsulosyną oraz monoterapia dutasterydem mogą powodować działania niepożądane związane z funkcjami seksualnymi (patrz punkt 4.8).

Jak zaobserwowano w innych badaniach klinicznych, w tym w badaniu CombAT oraz REDUCE, częstość występowania działań niepożądanych związanych z funkcjami seksualnymi zmniejsza się z czasem w trakcie stosowania terapii.

Tamsulosyna: Dzięki rozkurczowi mięśni gładkich gruczołu krokowego i cewki moczowej, zmniejsza zwężenie drogi odpływu moczu co prowadzi do złagodzenia dolegliwości związanych z oddawaniem moczu. Tamsulosyna łagodzi również objawy zalegania moczu, w rozwoju których znaczną rolę odgrywa niestabilność pęcherza moczowego. Wpływ na objawy związane z napełnianiem i opróżnianiem pęcherza moczowego utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia.

Dzięki temu konieczność leczenia operacyjnego lub cewnikowania jest znacząco opóźniona.

Antagoniści receptora alfa₁-adrenergicznego mogą powodować spadki ciśnienia tętniczego poprzez zmniejszenie oporu obwodowego. W trakcie badań z zastosowaniem tamsulosyny, nie stwierdzono klinicznie istotnych spadków ciśnienia tętniczego krwi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Biorównoważność została udowodniona pomiędzy stosowaniem skojarzenia dutasteryd-tamsulosyna i jednoczesnym przyjmowaniem dutasterydu i tamsulosyny w osobnych kapsułkach.

Badanie biorównoważności przeprowadzono po podaniu pojedynczej dawki na czczo i po posiłku. Zaobserwowano zmniejszenie C_{max} tamsulosyny o 30 % po przyjmowaniu skojarzenia dutasterydu z tamsulosyną w jednej kapsułce po posiłku, w porównaniu z zastosowaniem na czczo. Pokarm nie wpływa na AUC tamsulosyny.

Wchłanianie

Dutasteryd

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

Tamsulosyna

Tamsulosyna jest wchłaniana z przewodu pokarmowego i wykazuje prawie całkowitą dostępność biologiczną. Zarówno szybkość jak i stopień wchłaniania tamsulosyny są zmniejszone, gdy jest przyjmowana w ciągu 30 minut po posiłku. W celu zapewnienia porównywalnego stopnia wchłaniania, zaleca się przyjmowanie skojarzenia dutasterydu z tamsulosyną zawsze po tym samym posiłku. Tamsulosyna wykazuje kinetykę liniową.

Po podaniu tamsulosyny w pojedynczej dawce, u pacjentów po pełnym posiłku, maksymalne stężenia w osoczu występują po około 6 godzinach. Stan równowagi jest osiągnięty po 5 dniach od przyjęcia kilku dawek, podczas gdy C_{max} u pacjentów jest o około $\frac{2}{3}$ większe niż uzyskane po podaniu pojedynczej dawki. Choć wzrost ten zaobserwowano tylko u pacjentów w podeszłym wieku, można go oczekiwać również u młodych pacjentów.

Dystrybucja

Dutasteryd

Dutasteryd charakteryzuje się dużą objętością dystrybucji (300 do 500 l) i jest w większości wiązany przez białka osocza krwi (>99,5%). Standardowe dobowe doustne dawkowanie dutasterydu umożliwia uzyskanie stężenia w surowicy stanowiącego 65% stężenia w stanie stacjonarnym po 1 miesiącu i 90% po 3 miesiącach.

Stężenie w stanie stacjonarnym (C_{ss}) około 40 ng/ml osiągnięte jest po upływie 6 miesięcy stosowania dawki 0,5 mg raz na dobę. Stężenie dutasterydu w nasieniu stanowi około 11,5% stężenia w surowicy krwi.

Tamsulosyna

U ludzi około 99% tamsulosyny jest wiązane z białkami osocza. Objętość dystrybucji jest niewielka (około 0,2 l/kg).

Biotransformacja

Dutasteryd

Dutasteryd jest intensywnie metabolizowany *in vivo*. *In vitro* dutasteryd jest metabolizowany przez cytochrom P-450 3A4 i 3A5 do 3 monohydroksylowych metabolitów i 1 dihydroksylowego metabolitu.

Podczas doustnego stosowania dutasterydu w dawce dobowej 0,5 mg po uzyskaniu stanu stacjonarnego, od 1,0% do 15,4% (średnio 5,4%) jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem. Pozostała część 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

U ludzi nie zachodzi enancjomeryczna biokonwersja izomeru [R(-)] tamsulosyny chlorowodoru do izomeru S(+). Tamsulosyny chlorowodorek jest silnie metabolizowany przez enzymy cytochromu P450 w wątrobie i mniej niż 10% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem.

Jednakże nie ustalono profilu metabolitów tamsulosyny u ludzi. Badania *in vitro* wskazują na to, że cytochromy CYP3A4 i CYP2D6 są zaangażowane w metabolizm tamsulosyny, podobnie jak w mniejszym stopniu pozostałe izoenzymy CYP. Zahamowanie cytochromów wątrobowych może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na tamsulosynę (patrz punkt 4.4 i 4.5). Metabolity tamsulosyny chlorowodoru zanim zostaną wydalone przez nerki, są intensywnie sprzęgane do glukuronidów lub siarczanów.

Eliminacja

Dutasteryd

Wydalanie dutasterydu jest uzależnione od dawki i przebiega równoległe poprzez 2 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 około 3 do 5 tygodni.

Tamsulosyna

Tamsulosyna i jej metabolity wydalone są głównie z moczem; około 9% podanej dawki wydalone jest w postaci niezmienionej.

Po podaniu dożylnym lub doustnym postaci o modyfikowanym uwalnianiu, okres półtrwania tamsulosyny w fazie eliminacji wynosi od 5 do 7 godzin. W wyniku kontrolowanej szybkości wchłaniania tamsulosyny po podaniu kapsułek o modyfikowanym uwalnianiu, okres półtrwania po posiłku wynosi około 10 godzin, natomiast w stanie stacjonarnym wynosi około 13 godzin.

Osoby w podeszłym wieku

Dutasteryd

Farmakokinetykę dutasterydu, po podaniu jednorazowej doustnej dawki 5 mg, oceniono u 36 zdrowych mężczyzn w wieku 24 – 87 lat. Nie obserwowano znamienego wpływu wieku na metabolizm dutasterydu, jednak okres półtrwania był krótszy u mężczyzn w wieku poniżej 50 lat. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic okresu półtrwania dutasterydu w grupie wiekowej 50 – 69 lat w porównaniu z pacjentami w wieku powyżej 70 lat.

Tamsulosyna

Przekrojowe porównanie całkowitej ekspozycji na tamsulosyny chlorowodorek (AUC) oraz jej okresu półtrwania wskazują, że dyspozycja farmakokinetyczna tamsulosyny chlorowodoru może być lekko wydłużona u mężczyzn w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi, zdrowymi ochotnikami.

Klirens ustrojowy nie zależy od wiązania tamsulosyny chlorowodoru z alfa₁-kwaśną glikoproteiną (z ang. AAG), ale zmniejsza się z wiekiem, co powoduje u pacjentów w wieku od 55 do 75 lat zwiększenie całkowitej ekspozycji (AUC) o około 40% w porównaniu z mężczyznami w wieku od 20 do 32 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Dutasteryd

Nie badano wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę dutasterydu. Ponieważ po uzyskaniu stanu stacjonarnego podczas stosowania dawki 0,5 mg na dobę, mniej niż 0,1% dutasterydu wydalone jest z moczem u ludzi, nie przewiduje się zwiększenia stężenia dutasterydu w osoczu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Tamsulosyna

Porównano farmakokinetykę tamsulosyny chlorowodoru u 6 pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek ($30 \leq CL_{cr} < 70$ ml/min/1,73 m²) lub umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek ($10 \leq CL_{cr} < 30$ ml/min/1,73 m²) i u 6 zdrowych pacjentów ($CL_{cr} > 90$ ml/min/1,73 m²). Podczas gdy stwierdzono zmiany w całkowitym stężeniu tamsulosyny chlorowodoru w osoczu jako rezultat zwiększonego wiązania z AAG, niezwiązana (aktywna) frakcja tamsulosyny chlorowodoru, jak i klirens wewnętrzny, pozostawały względnie stałe. W związku z tym pacjenci z zaburzeniami czynności nerek nie wymagają zmiany dawkowania kapsułek tamsulosyny chlorowodoru. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek ($CL_{cr} < 10$ ml/min/1,73 m²).

Zaburzenia czynności wątroby

Dutasteryd

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

Tamsulosyna

Porównano badania farmakokinetyczne tamsulosyny chlorowodoru u 8 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami wątroby (klasyfikacja Childa-Pugha: stopień A i B) i u 8 pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Podczas gdy zaobserwowano zmiany całkowitego stężenia w osoczu wynikające ze zwiększenia wiązania tamsulosyny z AAG, stężenie niezwiązanego (aktywnego) tamsulosyny chlorowodoru nie zmieniało się znacząco, z umiarkowaną tylko (32%) zmianą klirensu wewnętrznego niezwiązanego tamsulosyny chlorowodoru. W związku z tym, pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie wymagają modyfikacji dawkowania tamsulosyny chlorowodoru. Nie badano tamsulosyny chlorowodoru u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań przedklinicznych skojarzenia dutasterydu z tamsulosyną. Dutasteryd i tamsulosyny chlorowodorek były badane oddzielnie w testach toksyczności na zwierzętach, a uzyskane wyniki były zgodne ze znanymi działaniami farmakologicznymi inhibitorów 5-alfa reduktazy i alfa₁-adrenolitykami. Poniższe stwierdzenia dotyczą danych substancji leczniczych rozpatrywanych oddzielnie.

Dutasteryd

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

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

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów 5-alfa reduktazy podanie dutasterydu w czasie ciąży powodowało cechy feminizacji płodów płci męskiej szczurów i królików. We krwi samic szczurów wykrywano dutasteryd po kopulacji z samcami, którym podawano dutasteryd. W przypadku naczelnych nie obserwowano feminizacji płodów płci męskiej w wyniku podawania dutasterydu w czasie ciąży, w dawkach powodujących osiągnięcie we krwi stężenia o wartości przekraczającej stężenie spodziewane u ludzi po ekspozycji na nasienie. Jest mało prawdopodobne, aby kontakt z dutasterydem zawartym w nasieniu powodował szkodliwy wpływ na płód płci męskiej.

Tamsulosyna

Badania ogólnej toksyczności i genotoksyczności nie pokazały żadnego konkretnego ryzyka dla ludzi, poza działaniem wynikającym z właściwości farmakologicznych tamsulosyny.

W badaniach rakotwórczości u szczurów i myszy, tamsulosyny chlorowodorek spowodował wzrost częstości zmian proliferacyjnych w obrębie gruczołów sutkowych samic. Zmiany te prawdopodobnie są wywołane hiperprolaktynemią i występują tylko podczas podawania wysokich dawek, dlatego nie uznaje się ich za istotne klinicznie.

Wysokie dawki tamsulosyny chlorowodoru powodują odwracalne zmniejszenie płodności u męskich osobników szczurów i są spowodowane prawdopodobnie przez zmiany w składzie nasienia lub zaburzenia ejakulacji. Wpływ tamsulosyny chlorowodoru na ilość lub czynność plemników nie został zbadany.

Podaż tamsulosyny chlorowodoru w dawkach wyższych niż terapeutyczna ciężarnym samicom szczurów i królików nie spowodowała uszkodzenia płodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kapsułka miękka z dutasterydem

Glikolu polipropylenowego monokaprylan, Typ II

Butylohydroksytoluen (E 321)

Otoczka kapsułki miękkiej

Żelatyna

Glicerol

Tytanu dwutlenek (E 171)

Triglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha*

Lecytyna sojowa (może zawierać olej sojowy)*

* potencjalne, śladowe pozostałości z procesu wytwarzania.

Peletki z tamsulosyny chlorowodorkiem (rdzeń)

Celuloza mikrokrystaliczna

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30% (zawiera sodu laurylosiarczan i polisorbat 80)

Dibutyłu sebacynian

Polisorbat 80

Peletki z tamsulosyny chlorowodorkiem (otoczka)

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30% (zawiera sodu laurylosiarczan i polisorbat 80)

Krzemionka koloidalna uwodniona

Wapnia stearynian

Otoczka kapsułki twardej

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Tusz czarny

Glikol propylenowy (E 1520)

Potasu wodorotlenek

Amonowy wodorotlenek stężony

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Szelak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Zużyć w ciągu 90 dni od pierwszego otwarcia butelki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biała butelka HDPE z środkiem pochłaniającym wilgoć (żelem krzemionkowym) zawartym w białej polipropylenowej osłonie zakrętki.

Zawiera 7, 30 lub 90 twardych kapsułek.

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.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s.,
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy,
102 37 Praga 10,
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25603

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 października 2019r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/2020