CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dutatev, 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 chlorowodorku (co odpowiada 0,367 mg tamsulosyny).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda kapsułka zawiera 299,46 mg glikolu propylenowego monokaprylanu, typ II oraz śladowe ilości glikolu propylenowego w czarnym tuszu. Zawiera również mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w kapsułce oraz śladowe ilości lecytyny (która może zawierać olej sojowy).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Podłużne kapsułki twarde o długości 21 mm, z korpusem w kolorze brązowym i wieczkiem w kolorze pomarańczowym, z nadrukowanym czarnym tuszem napisem C001 oraz około 21 mm długości.

Każda kapsułka twarda zawiera peletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, zawierające tamsulosyny chlorowodorek oraz jedną żelatynową kapsułkę miękką zawierającą dutasteryd.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. *benign prostatic hyperplasia* – BPH).

Zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi 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 Dutatev to jedna kapsułka (0,5 mg + 0,4 mg) raz dziennie.

W uzasadnionych przypadkach można, w celu uproszczenia dawkowania, zastosować produkt leczniczy Dutatev zamiast stosowanego w terapii dwulekowej leczenia skojarzonego dutasterydem

i tamsulosyny chlorowodorkiem.Jeśli istnieje uzasadnienie kliniczne można bezpośrednio zamienić monoterapię dutasterydem lub tamsulosyny chlorowodorkiem na stosowanie produktu leczniczego Dutatev.

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 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 lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie produktu leczniczego Dutatev jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież
Stosowanie skojarzenia dutasteryd-tamsulosyna jest przeciwwskazane u dzieci i młodzieży (poniżej 18. roku życia) (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Należy poinstruować pacjenta, że powinien połknąć całą kapsułkę około 30 minut po tym samym posiłku każdego dnia. Kapsułek nie należy żuć ani otwierać. Kontakt z zawartością kapsułki z dutasterydem, znajdującej się wewnątrz kapsułki twardej, może skutkować podrażnieniem błony śluzowej jamy ustnej.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Dutatev jest przeciwwskazany:
- u kobiet, dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.6),
- u pacjentów z nadwrażliwością na dutasteryd, inne inhibitory 5-alfa-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 dutasterydu 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 częstotliwość 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 produkt leczniczy Dutatev, powinni być regularnie monitorowani pod względem możliwości wystąpienia raka gruczołu krokowego (patrz punkt 5.1).

Swoisty antygen sterczowy (PSA)

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

Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Dutatev 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 terapii produktem leczniczym Dutatev w stosunku do najniższego jego poziomu, może świadczyć o wystąpieniu raka gruczołu krokowego lub o niestosowaniu się pacjenta do zaleceń dotyczących leczenia. Taka sytuacja powinna być dokładnie oceniona, nawet jeśli zmienione wartości zawierają się w zakresie wyników badań uzyskiwanych standardowo u mężczyzn nie przyjmujących inhibitora 5-alfa-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 Dutatev nie będzie miało wpływu na możliwość stosowania PSA jako wskaźnika w diagnozowaniu wystąpienia raka gruczołu krokowego.

Całkowite stężenie PSA wraca do wartości wyjściowej w ciągu 6 miesięcy od zakończenia terapii. Nawet pod wpływem produktu leczniczego Dutatev, 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 leczniczy Dutatev, nie jest wymagane skorygowanie otrzymanej wartości.

Badanie *per rectum*, jak również inne badania mające na celu diagnostykę raka gruczołu krokowego oraz innych schorzeń mogących dawać te same objawy co BPH (z ang. *benign prostatic hyperplasia* – łagodny rozrost gruczołu krokowego), powinny być wykonane u pacjentów przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu terapii produktem leczniczym Dutatev, a następnie powinny być regularnie powtarzane.

Działania niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym

W dwóch, trwających 4 lata badaniach klinicznych częstość występowania niewydolności serca (wspólna nazwa określająca zgłoszone zdarzenia, głównie niewydolność serca i zastoinową niewydolność serca) była nieznacznie większa wśród pacjentów przyjmujących 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

α1-adrenergicznego (inhibitory 5-alfa-reduktazy) (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.

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

Ortostatyczne: podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptora α1-adrenergicznego podczas leczenia tamsulosyną mogą wystąpić spadki ciśnienia tętniczego, w wyniku których rzadko mogą wystąpić omdlenia. Pacjentom rozpoczynającym stosowanie produktu leczniczego Dutatev należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia pierwszych objawów niedociśnienia ortostatycznego (zawroty głowy, uczucie osłabienia) przyjęli pozycję siedzącą lub leżącą, do czasu ustąpienia objawów.

W celu zminimalizowania ryzyka niedociśnienia ortostatycznego, u pacjenta stosującego antagonistów receptora α1-adrenergicznego, przed pierwszym użyciem inhibitorów PDE5 parametry hemodynamiczne powinny być stabilne.

Objawowe: zalecana jest ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania antagonistów receptora α1-adrenergicznego w tym tamsulosyny z inhibitorami PDE5 (np. sildenafil, tadalafil, wardenafil). Zarówno produkty lecznicze blokujące receptory α1-adrenergiczne jak i inhibitory PDE5 należą do produktów leczniczych rozszerzających naczynia krwionośne, które mogą obniżać ciśnienie krwi. Skojarzone stosowanie produktów leczniczych z obu tych rodzajów może doprowadzić do wystąpienia niedociśnienia objawowego (patrz punkt 4.5).

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 produktem leczniczym Dutatev 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 Dutatev, aby zabezpieczyć odpowiednie środki na wypadek wystąpienia śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tęczówki.

Istnieją pojedyncze doniesienia o celowości zaprzestania stosowania tamsulosyny na 1 do 2 tygodni przed zabiegiem usunięcia zaćmy, ale ani korzyści wynikające z takiego postępowania, ani czas zaprzestania leczenia nie zostały określone.

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.

Inhibitory CYP3A4 i CYP2D6

Równoczesne stosowanie tamsulosyny chlorowodorku z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem) lub w mniejszym stopniu z silnymi inhibitorami CYP2D6 (np. paroksetyną) może zwiększyć ekspozycję na tamsulosynę (patrz punkt 4.5).

W związku z tym nie jest zalecane stosowanie tamsulosyny chlorowodorku u pacjentów stosujących silne inhibitory CYP3A4 oraz ostrożne jego stosowanie u pacjentów stosujących umiarkowany inhibitor CYP3A4, silny bądź umiarkowany inhibitor CYP2D6 lub kombinację inhibitorów CYP3A4 i CYP2D6, lub u pacjentów, którzy słabo metabolizują CYP2D6.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano działania skojarzenia dutasteryd-tamsulosyna u pacjentów z chorobami wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Dutatev u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2, punkt 4.3 i punkt 5.2).

Dutatev zawiera glikol propylenowy
Ten lek zawiera 299,46 mg glikolu propylenowego monokaprylanu, typu II w każdej kapsułce (równoważne spożyciu więcej niż 1 mg/kg mc./dobę, ale mniej niż 50 mg/kg mc./dobę) oraz śladowe ilości glikolu propylenowego w czarnym tuszu.

Dutatev zawiera lecytynę sojową
Ten lek zawiera śladowe ilości lecytyny sojowej, która może zawierać olej sojowy. Jeśli pacjent ma alergię na orzeszki ziemne lub produkty sojowe, nie powinien stosować tego leku.

Dutatev zawiera sód
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w kapsułce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono badań interakcji skojarzenia dutasteryd-tamsulosyna. 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

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

Długotrwałe stosowanie dutasterydu jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np.: rytonawir, indynawir, nefazodon, itrakonazol, ketokonazol przyjmowane doustnie) może spowodować

zwiększenie stężenia dutasterydu w surowicy. Zwiększona ekspozycja na dutasteryd prawdopodobnie nie powoduje nasilenia zahamowania 5-alfa-reduktazy. Należy jednak brać pod uwagę zmniejszenie częstości podawania dutasterydu w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

Zahamowanie CYP3A4 powoduje wydłużenie okresu półtrwania, w wyniku czego uzyskanie stanu stacjonarnego w leczeniu skojarzonym może trwać dłużej niż 6 miesięcy.

Przyjęcie 12 g cholestyraminy godzinę po podaniu pojedynczej dawki 5 mg dutasterydu nie wpływa na farmakokinetykę dutasterydu.

Wpływ dutasterydu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

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 P-glikoproteiny. W badaniach *in vitro* oceniających interakcje wykazano, że dutasteryd nie hamuje enzymów CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.

Tamsulosyna

Skojarzone stosowanie tamsulosyny chlorowodorku z produktami leczniczymi, które mogą obniżać ciśnienie krwi, włączając w to produkty lecznicze znieczulające, inhibitory PDE5 i innych antagonistów receptora α_1-adrenergicznego, może nasilać działanie hipotensyjne.

Nie należy stosować dutasterydu z tamsulosyną w skojarzeniu z innymi antagonistami receptora α_1-adrenergicznego.

Jednoczesne podawanie tamsulosyny chlorowodorku i ketokonazolu (silnego inhibitora CYP3A4) skutkowało wzrostem C_{max} oraz AUC tamsulosyny chlorowodorku odpowiednio o 2,2 oraz 2,8. Jednoczesne stosowanie tamsulosyny chlorowodorku oraz paroksetyny (silnego inhibitora CYP2D6) skutkowało wzrostem C_{max} oraz AUC tamsulosyny chlorowodorku odpowiednio o 1,3 i 1,6. Podobny wzrost ekspozycji przewidywany jest u osób wolno metabolizujacych z udziałem CYP2D6 w porównaniu do osób szybko go metabolizujących, w sytuacji jednoczesnego podawania z silnym inhibitorem CYP3A4. Skutek jednoczesnego podawania inhibitorów CYP3A4 i CYP2D6 z tamsulosyny chlorowodorkiem nie został oceniony klinicznie, jednakże w takiej sytuacji istnieje ryzyko znacznego wzrostu ekspozycji na tamsulosynę (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podawanie tamsulosyny chlorowodorku (0,4 mg) z cymetydyną (400 mg co 6 godzin przez 6 dni) powoduje zmniejszenie klirensu (26%) i zwiększenie AUC (44%) tamsulosyny chlorowodorku. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania dutasterydu z tamsulosyną w skojarzeniu z cymetydyną.

Nie przeprowadzono rozstrzygających badań dotyczących interakcji pomiędzy tamsulosyny chlorowodorkiem i warfaryną. Wyniki z niewielkiej liczby badań *in vitro* i *in vivo* nie są rozstrzygające. Diklofenak i warfaryna mogą jednak zwiększyć 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 stosowanie furosemidu zmniejsza

stężenie tamsulosyny w osoczu, jednak ponieważ stężenie to pozostaje w granicach normy, nie jest konieczna zmiana dawkowania.

W badaniach *in vitro* diazepam, 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 diazepamu, propranololu, trichlorometiazydu, chlormadynonu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Dutatev jest przeciwwskazany u kobiet. Nie prowadzono badań oceniających wpływ skojarzenia dutasteryd-tamsulosyna 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-alfa-reduktazy, dutasteryd hamuje przekształcanie testosteronu do dihydrotestosteronu, przez co podawany kobietom w ciąży, może potencjalnie hamować rozwój zewnętrznych narządów płciowych u płodu płci męskiej (patrz punkt 4.4). Niewielkie stężenia dutasterydu stwierdzono w nasieniu pacjentów przyjmujących dutasteryd. 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-alfa-reduktazy, w celu uniknięcia kontaktu z nasieniem, zalecane jest stosowanie prezerwatywy przez mężczyznę, którego partnerka jest lub może być w ciąży.

Podawanie tamsulosyny chlorowodorku ciężarnym samicom szczurów i królików nie powodowało uszkodzenia płodu.

Dane przedkliniczne znajdują się punkcie 5.3.

Karmienie piersią
Nie wiadomo czy dutasteryd lub tamsulosyna przenikają do mleka ludzkiego.

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu skojarzenia dutasteryd-tamsulosyna na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania maszyn w ruchu. Jednakże należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia podczas stosowania produktu leczniczego Dutatev objawów niedociśnienia ortostatycznego, takich jak zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Prezentowane tutaj dane dotyczące jednoczesnego podawania dutasterydu z tamsulosyną pochodzą z analizy przeprowadzonej po 4 latach trwania badania CombAT (ang. *Combination of Avodart and*

Tamsulosin), w którym porównywano stosowanie dutasterydu w dawce 0,5 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg podawanych raz na dobę przez 4 lata w skojarzeniu lub w monoterapii. Wykazano biorównoważność skojarzenia dutasteryd-tamsulosyna oraz dutasterydu i tamsulosyny stosowanych jednocześnie (patrz punkt 5.2). Przedstawiono również informacje dotyczące profilu działań niepożądanych poszczególnych substancji czynnych (dutasterydu i tamsulosyny). Należy zauważyć, że nie wszystkie zdarzenia niepożądane zgłaszane w związku z odrębnym stosowaniem jednej z substancji czynnych raportowano w przypadku stosowania skojarzenia dutasteryd-tamsulosyna, niemniej jednak zostały one uwzględnione jako informacja dla lekarza.
Dane obejmujące cztery lata leczenia, pochodzące z badania CombAT wykazały, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych, uznanych przez badacza za związane ze stosowanym leczeniem, wynosiła w pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku terapii odpowiednio 22%, 6%, 4% i 2% dla terapii skojarzonej dutasteryd-tamsulosyną, 15%, 6%, 3% i 2% dla monoterapii dutasterydem oraz 13%, 5%, 2% i 2% dla monoterapii tamsulosyną. Większa częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie terapii skojarzonej w pierwszym roku leczenia wynikała z większej liczby zaburzeń układu rozrodczego, zwłaszcza zaburzeń wytrysku nasienia, stwierdzanych w tej grupie.

Na podstawie analizy danych uzyskanych w czasie trwania badania CombAT, badań klinicznych monoterapii BPH oraz badania REDUCE stwierdzono, że wymienione w poniższej tabeli zdarzenia niepożądane, uznane przez badacza za związane z leczeniem, wystąpiły z częstością większą lub równą 1% podczas pierwszego roku leczenia. Ponadto, informacje na temat wymienionych poniżej działań niepożądanych tamsulosyny opierają się na danych z powszechnie dostępnych źródeł informacji.
Częstość występowania tych działań niepożądanych może zwiększać się w przypadku stosowania terapii skojarzonej.
Częstość działań niepożądanych stwierdzonych podczas badań klinicznych:
Częste; ≥1/100 do <1/10, Niezbyt częste; ≥1/1000 do <1/100, Rzadkie; ≥1/10,000 do <1/1000, Bardzo rzadkie; <1/10,000. W obrębie każdej grupy, działania niepożądane wymieniono w kolejności wynikającej z wagi poszczególnych działań niepożądanych, począwszy od najpoważniejszych

Klasyfikacja narządów i układów	**Działania niepożądane**	**Dutasteryd + tamsulosyna[a]**	**Dutasteryd**	**Tamsulosyna[c]**
Zaburzenia układu nerwowego	omdlenie	-	-	rzadko
	zawroty głowy	często	-	często
	ból głowy	-	-	niezbyt często
Zaburzenia serca	niewydolność serca (termin złożony[1])	niezbyt często	niezbyt często[d]	-
	palpitacje	-	-	niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie ortostatyczne	-	-	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zapalenie błony śluzowej nosa	-	-	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcie	-	-	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 rozrodczego i piersi	priapizm	-	-	bardzo rzadko
	impotencja[3]	często	często[b]	-
	zmienione (zmniejszone) libido[3]	często	często[b]	-
	zaburzenia ejakulacji [3^]	często	często[b]	często
	zaburzenia piersi[2]	często	często[b]	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	astenia	-	-	Niezbyt często

[a] Dutasteryd + tamsulosyna: według badania CombAT – częstość tych zdarzeń niepożądanych zmniejszała się wraz z trwaniem leczenia, od 1 roku do 4 roku.
[b] Dutasteryd: według badań klinicznych monoterapii BPH.
[c] Tamsulosyna: według EU Core Safety Profile dla tamsulosyny.
[d] Badanie REDUCE (patrz punkt 5.1).
[1] Niewydolność serca – wspólna nazwa obejmująca zastoinową niewydolność serca, niewydolność serca, niewydolność lewokomorową, ostrą niewydolność serca, wstrząs kardiogenny, 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 przypisywane działaniu dutasterydu (zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z tamsulosyną). Te działania niepożądane mogą się utrzymywać nawet po zakończeniu leczenia. Rola jaką odgrywa w nich dutasteryd nie jest znana.
^ Włącznie ze zmniejszoną ilością nasienia.

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 punkt 4.4 i 5.1). Nie ustalono czy na wyniki badania miało wpływ działanie dutasterydu prowadzące do zmniejszenia objętości gruczołu krokowego, czy czynniki związane z badaniem.

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

Dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego
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

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 antagonistów receptora α1-adrenergicznego, w tym tamsulosyny (patrz punkt 4.4).

Ponadto, jako powiązane ze stosowaniem tamsulosyny zgłaszano: migotanie przedsionków, arytmię, tachykardię, duszność, krwawienie z nosa, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia, rumień wielopostaciowy, erytrodermię, problemy z wytryskiem, wytrysk wsteczny, brak wytrysku i suchość w ustach. Nie można jednoznacznie ustalić częstości występowania tych zdarzeń niepożądanych oraz wpływu tamsulosyny na ich występowanie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dostępnych danych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Dutatev. Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają dostępne informacje dotyczące poszczególnych substancji czynnych.

Dutasteryd

W badaniach na ochotnikach podawanie dutasterydu w pojedynczej dawce dobowej do 40 mg (80 – krotność dawki leczniczej) przez 7 dni nie wywołało istotnych działań niepożądanych. W badaniach klinicznych dawka 5 mg na dobę stosowana przez 6 miesięcy nie powodowała innych 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 dutasterydu zaleca się zastosowanie leczenia objawowego.

Tamsulosyna

Istnieją doniesienia o objawach ostrego przedawkowania w przypadku zastosowania dawki 5 mg tamsulosyny chlorowodorku. Zaobserwowano duże zmniejszenie ciśnienia krwi (ciśnienie skurczowe 70 mm Hg), wymioty, biegunkę; po zastosowaniu leczenia, polegającego na uzupełnieniu płynów, pacjenta wypisano ze szpitala tego samego dnia. W przypadku wystąpienia objawów spadku ciśnienia tętniczego po przedawkowaniu należy wdrożyć odpowiednie postępowanie. 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 z przewodu pokarmowego 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 alfa-adrenergicznych, kod ATC: G04CA52.

Dutatev jest skojarzeniem dwóch produktów leczniczych: dutasterydu, podwójnego inhibitora 5-alfa-reduktazy (5 ARI) i tamsulosyny chlorowodorku, antagonisty receptorów adrenergicznych α_{1a} i α_{1d}. Oba produkty lecznicze mają komplementarny mechanizm działania. Te produkty lecznicze szybko łagodzą objawy choroby, 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-alfa-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_{1a} 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}.

Dutasteryd w terapii skojarzonej z tamsulosyną

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

Przeprowadzono wieloośrodkowe, 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-alfa-reduktazy lub antagonistów receptora α1-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 obejmowały 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 Qmax 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 znamienną 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/sek w terapii skojarzonej, 1,9 ml/sek dla dutasterydu i 0,9 ml/sek 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 znamienna 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% 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 (Qmax) 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:

Oceniana zmienna	**Punkt czasowy**	**Terapia skojarzona**	**Dutasteryd**	**Tamsulosyna**
Ostre zatrzymanie moczu lub leczenie zabiegowe związane z BPH (%)	Występowanie w 48. miesiącu	4,2	5,2	11,9a
Progresja kliniczna * (%)	Miesiąc 48	12,6	17,8b	21,5a

IPSS (jednostki)	[Wartość początkowa] Miesiąc 48 (zmiana względem wartości początkowej)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Qmax (ml/s)	[Wartość początkowa] Miesiąc 48 (zmiana względem wartości początkowej)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Objętość gruczołu krokowego (ml)	[Wartość początkowa] Miesiąc 48 (% zmiany względem wartości początkowej)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Objętość strefy przejściowej w obrębie gruczołu krokowego (ml)#	[Wartość początkowa] Miesiąc 48 (% zmiany względem wartości początkowej)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
Wskaźnik wpływu BPH (BII) (jednostki)	[Wartość początkowa] Miesiąc 48 (zmiana względem wartości początkowej)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
Pytanie 8 w IPSS (Stan zdrowia w związku z BPH) (jednostki)	[Wartość początkowa] Miesiąc 48 (zmiana względem wartości początkowej)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Wartości początkowe są wartościami średnimi i zmiany względem wartości początkowej są również uśrednione.
* Progresja kliniczna została zdefiniowana jako 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 dutasterydu po 48 miesiącach.

Dutasteryd

Skuteczność dutasterydu w dawce 0,5 mg na dobę w porównaniu z placebo oceniono w 3 dwuletnich, wieloośrodkowych, 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 dutasterydu. Czteroletni (łącznie) okres obserwacji ukończyło 37% pacjentów pierwotnie przydzielonych do grupy placebo oraz 40% pacjentów pierwotnie przyjmujących dutasteryd. Większość (71%) spośród 2340 pacjentów uczestniczących w badaniach prowadzonych na zasadzie próby otwartej ukończyło dwuletni okres obserwacji.

Skuteczność produktu leczniczego oceniono głównie na podstawie następujących 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 Avodart odpowiednio o 3,2; 3,8 i 4,5 punktu. Uzyskane różnice były znamienne statystycznie. Poprawa wartości AUA-SI, stwierdzona w pierwszych dwóch latach podczas badań prowadzonych na zasadzie podwójnie ślepej próby, utrzymywała się w kolejnych dwóch latach podczas kontynuacji tych badań na zasadzie próby otwartej.

Q_{max} (maksymalny przepływ cewkowy)

Średnia wyjściowa wartość maksymalnego przepływu cewkowego wyniosła około 10 ml/s, (wartość prawidłowa ≥ 15 ml/s). U pacjentów leczonych produktem leczniczym Avodart 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 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 produktem leczniczym Avodart (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% przedział ufności 30–73).

Prawdopodobieństwo zabiegu chirurgicznego z powodu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego w grupie przyjmującej placebo wyniosło po 2 latach 4,1%, natomiast w grupie leczonej produktem leczniczym Avodart – 2,2% (48% zmniejszenie ryzyka). Uzyskane różnice są znamienne statystycznie i oznaczają, że w celu uniknięcia jednego zabiegu chirurgicznego należy leczyć 51 pacjentów przez dwa lata (95% przedział ufności 33–109).

Wpływ na włosy

W badaniach III fazy formalnie nie oceniano wpływu dutasterydu na wzrost włosów, jednakże inhibitory 5-alfa-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 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 będących pacjentami przyjmującymi dutasteryd i jeden przypadek u pacjenta otrzymującego placebo. W ciągu czterech lat badań klinicznych CombAT i REDUCE, podczas których zebrano dane dotyczące 17489 pacjento-lat leczenia dutasterydem i 5027 pacjento-lat leczenia dutasterydem w skojarzeniu z tamsulosyną, nie odnotowano przypadków raka piersi w żadnej z badanych grup.

W dwóch badaniach kliniczno-kontrolnych, jednym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych (n=339 przypadków nowotworu gruczołu sutkowego i n=6 780 przypadków kontrolnych), a drugim w Wielkiej Brytanii (n=398 przypadków nowotworu gruczołu sutkowego oraz n=3 930 przypadków kontrolnych) na podstawie baz danych dotyczących stanu zdrowia mieszkańców nie wykazano wzrostu ryzyka zachorowania na nowotwór gruczołu sutkowego u mężczyzn stosujących inhibitory 5-alfa-reduktazy (patrz punkt 4.4). Wyniki z pierwszego badania nie wskazują na związek pomiędzy wystąpieniem nowotworu gruczołu sutkowego a stosowaniem inhibitorów 5-alfa-reduktazy (względne ryzyko ≥ 1 roku stosowania terapii przed zdiagnozowaniem nowotworu gruczołu sutkowego w stosunku do < 1 roku stosowania: 0,70:95% CI 0,34; 1,45). W drugim badaniu, szacowany iloraz szans wystąpienia nowotworu gruczołu sutkowego przy stosowaniu inhibitorów 5-alfa-reduktazy w stosunku do ich nie stosowania wynosił 1,08:95%; CI 0,62; 1,87).

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

Wpływ na płodność u mężczyzn

Wpływ stosowania dutasterydu w dawce 0,5 mg na dobę na 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.

Działania niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym

W czteroletnim badaniu BPH z zastosowaniem dutasterydu w połączeniu 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: dutasterydem (4 na 1623 badanych, 0,2%) i tamsulosyną (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. 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 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 połączeniu z antagonistą receptora α1-adrenergicznego (12 na 1152 badanych, 1,0%), w porównaniu z badanymi przyjmującymi dutasteryd bez antagonisty receptora α1-adrenergicznego (18 na 2953 badanych, 0,6%), placebo i antagonistę receptora α1-adrenergicznego (1 na 1399 badanych, <0,1%) czy placebo bez antagonisty receptora α1 adrenergicznego (15 na 2727 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 8231 mężczyzn w wieku od 50 do 75 lat, z wcześniejszym negatywnym wynikiem biopsji w kierunku raka gruczołu krokowego oraz wyjściowym stężeniem PSA od 2,5 ng/ml do 10,0 ng/ml u mężczyzn pomiędzy 50. a 60. rokiem życia i od 3 ng/ml do 10,0 ng/ml u mężczyzn w wieku powyżej 60 lat (badanie REDUCE), dostępne były wyniki przeprowadzonych biopsji igłowych dla 6706 badanych (głównie wymaganych przez protokół) celem określenia stopnia w skali Gleasona. W badaniu zdiagnozowano 1517 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 dutasterydu 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 dutasterydem (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 dutasterydu, (n=11, 0,7%) dla tamsulosyny i (n=5, 0,3%) dla leczenia skojarzonego.

Cztery różne populacyjne badania epidemiologiczne (dwa z nich były oparte o populację 174 895 osób, jedno o populację 13 892 osób i jedno o populację 38 058 osób) wykazały, że stosowanie inhibitorów 5-alfa-reduktazy nie jest związane z występowaniem nowotworów gruczołu krokowego o wysokim stopniu złośliwości ani też śmiertelnością związaną z wystąpieniem raka gruczołu krokowego czy ogólną śmiertelnością.
Związek pomiędzy dutasterydem i rakiem gruczołu krokowego o wysokim stopniu złośliwości nie jest jasny.

Wpływ na funkcje seksualne:

Wpływ skojarzenia dutasteryd-tamsulosyna na funkcje seksualne został oceniony w podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu, przeprowadzonym na seksualnie aktywnych mężczyznach z BPH (n=243 skojarzenie dutasteryd-tamsulosyna, n=246 placebo). Znacząca statystycznie ($p<0,001$) zwiększona redukcja (pogorszenie) w wynikach z kwestionariusza MSHQ (z ang. Men's Sexual Health Questionnaire) została zauważona w grupie mieszanej po 12 miesiącach. Redukcja była zwykle powiązana z pogorszeniem się ejakulacji i ogólnym spadku seksualnej satysfakcji niż z samą domeną erekcji. Wyniki te nie miały wpływu na to w jaki sposób badani postrzegali skojarzenie dutasteryd-tamsulosyna, co do którego ocena zadowolenia po 12 miesiącach stosowania była statystycznie wyższa w porównaniu z placebo ($p< 0,05$). W powyższym badaniu działania niepożądane związane z funkcjami seksualnymi występowały w trakcie 12 miesięcy leczenia i mniej więcej połowa z nich ustąpiła w ciągu 6 miesięcy od zakończenia terapii.

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

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

Tamsulosyna

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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wykazano biorównoważność pomiędzy dutasterydem-tamsulosyną i jednoczesnym stosowaniem dutasterydu i tamsulosyny w osobnych kapsułkach.

Przeprowadzono badanie biorównoważności po podaniu pojedynczej dawki na czczo i po posiłku. Stwierdzono 30% zmniejszenie C_{max} tamsulosyny zawartej w kapsułkach zawierających skojarzenie dutasteryd-tamsulosyna w przypadku podawania po posiłku w porównaniu z zastosowaniem na czczo. Pokarm nie ma wpływu na AUC tamsulosyny.

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 ma na nią wpływu.

Tamsulosyna
Tamsulosyna jest wchłaniana z przewodu pokarmowego i wykazuje prawie całkowitą dostępność biologiczną. Zarówno szybkość jak i stopień wchłaniania tamsulosyny są zmniejszone w przypadku przyjmowania jej w ciągu 30 minut po posiłku. Dla zapewnienia porównywalnego stopnia wchłaniania zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Dutatev zawsze po tym samym posiłku. Tamsulosyna wykazuje kinetykę o charakterze liniowym.

Po przyjęciu jednorazowej dawki 0,4 mg tamsulosyny po posiłku, maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 6 godzinach. W stanie stacjonarnym, który osiągany jest po 5 dniach leczenia, średnie wartości Cmax 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.

Dystrybucja

Dutasteryd
Dutasteryd charakteryzuje się dużą objętością dystrybucji (300 – 500 l) i jest w większości wiązany przez białka osocza krwi (>99,5%). Standardowe dobowe doustne dawkowanie dutasterydu umożliwia uzyskanie stężenia w surowicy stanowiącego 65% stężenia w stanie stacjonarnym po 1 miesiącu i 90% po 3 miesiącach.
Stężenie w stanie stacjonarnym (Css) 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 i cechuje się małą objętością dystrybucji (około 0,2 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 wydalane w postaci niezmienionej z kałem. Pozostała część produktu leczniczego jest wydalana z kałem w postaci 4 głównych metabolitów stanowiących odpowiednio 39%, 21%, 7% i 7% wszystkich produktów przemiany dutasterydu, oraz 6 pozostałych metabolitów (każdy z nich stanowi mniej niż 5% produktów

przemiany). W moczu wykryto jedynie śladowe ilości niezmienionego dutasterydu (poniżej 0,1% dawki).

Tamsulosyna
U człowieka nie zachodzi enancjomeryczna biokonwersja izomeru [R(-)] tamsulosyny chlorowodorku do izomeru S(+). Tamsulosyny chlorowodorek jest intensywnie metabolizowany przez enzymy cytochromu P450 w wątrobie i mniej niż 10% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Jednakże u ludzi nie jest poznany profil farmakokinetyczny metabolitów. Wyniki badań *in vitro*, wskazują, że CYP3A4 i CYP2D6 są włączone w metabolizm tamsulosyny, podobnie jak w mniejszym stopniu inne izoenzymy CYP. Zahamowanie enzymów metabolizujących produkt leczniczy w wątrobie może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na tamsulosynę (patrz punkt 4.4 i 4.5). Metabolity tamsulosyny chlorowodorku są w znacznym stopniu wiązane do glukuronianów i siarczanów przed wydaleniem przez nerki.

Eliminacja

Dutasteryd
Wydalanie 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 wydalanie głównie z moczem, przy czym około 9% podanej dawki pozostaje w postaci niezmienionej substancji czynnej.

Po podaniu dożylnym lub po podaniu doustnym postaci o natychmiastowym uwalnianiu, okres półtrwania tamsulosyny w osoczu wynosi od 5 do 7 godzin. W wyniku kontrolowanej szybkości wchłaniania tamsulosyny po podaniu kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu, okres półtrwania w warunkach 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 znamiennego 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.

Tamsulosyna
Przekrojowe porównanie całkowitej ekspozycji na tamsulosyny chlorowodorek (AUC) i jej okresu półtrwania wskazują, że dyspozycja farmakokinetyczna tamsulosyny chlorowodorku może być lekko wydłużona u mężczyzn w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi, zdrowymi ochotnikami. Klirens ustrojowy jest niezależny od wiązania tamsulosyny chlorowodorku z α-1 kwaśną glikoproteiną

(ang. AAG), ale zmniejsza się z wiekiem, powodując 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, jedynie około 0,1% dutasterydu wydalane jest z moczem, nie przewiduje się zwiększenia stężenia dutasterydu w osoczu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Tamsulosyna
Porównywano farmakokinetykę tamsulosyny chlorowodorku u 6 pacjentów z lekkimi do umiarkowanych ($30 \leq$ CLcr < 70 ml/min/1,73 m^2) lub umiarkowanymi do ciężkich ($10 \leq CL_{cr} < 30$ ml/min/1,73 m^2) zaburzeniami czynności nerek z farmakokinetyką u 6 pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CLcr > 90 ml/min/1,73 m^2). Podczas gdy stwierdzono zmiany w całkowitym stężeniu osoczowym tamsulosyny chlorowodorku jako rezultat zwiększonego wiązania z AAG, niezwiązana (aktywna) frakcja tamsulosyny chlorowodorku, jak i klirens wewnętrzny, pozostawały względnie stałe. W związku z tym pacjenci z zaburzeniami czynności nerek nie wymagają zmiany dawkowania kapsułek tamsulosyny chlorowodorku. Nie prowadzono badań u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek ($CL_{cr} < 10$ ml/min/1,73 m^2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Tamsulosyna
Porównywano farmakokinetykę tamsulosyny chlorowodorku u 8 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasyfikacja Child-Pugha: Stopień A i B) z farmakokinetyką u 8 pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Podczas gdy obserwowano zmiany całkowitego stężenia osoczowego wynikające ze zwiększenia wiązania z AAG, stężenie niezwiązanego (aktywnego) tamsulosyny chlorowodorku nie zmieniało się znacząco, z umiarkowaną tylko (32%) zmianą klirensu wewnętrznego niezwiązanego tamsulosyny chlorowodorku. W związku z tym, pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie wymagają modyfikacji dawkowania tamsulosyny chlorowodorku. Nie badano tamsulosyny chlorowodorku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie prowadzono badań nieklinicznych skojarzenia dutasteryd-tamsulosyna. Dutasteryd i tamsulosyny chlorowodorek były oceniane oddzielnie w testach toksyczności u zwierząt i wyniki były zgodne z dotychczas znanymi działaniami farmakologicznymi inhibitorów 5-alfa-reduktazy i antagonistów receptora α1-adrenergicznego. 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-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 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.

Tamsulosyna

Badania ogólnej toksyczności i genotoksyczności nie wykazały żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi, poza działaniem wynikającym z właściwości farmakologicznych tamsulosyny.

W badaniach rakotwórczości u szczurów i myszy, tamsulosyny chlorowodorek zwiększał częstość zmian proliferacyjnych w obrębie gruczołów sutkowych u samic. Zmiany te spowodowane były prawdopodobnie hiperprolaktynemią, wystąpiły jedynie podczas stosowania dużych dawek i uznano, że nie mają znaczenia klinicznego.

Duże dawki tamsulosyny chlorowodorku powodują odwracalne zmniejszenie płodności samców szczura spowodowane prawdopodobnie zmianą składu nasienia lub zaburzeniami ejakulacji. Nie oceniano wpływu tamsulosyny na liczebność i czynność plemników.

Nie stwierdzono uszkodzenia płodu po podaniu tamsulosyny chlorowodorku ciężarnym samicom szczura i królika w dawkach większych niż terapeutyczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kapsułka twarda:
- żelaza tlenek czarny (E172)
- żelaza tlenek czerwony (E172)
- tytanu dwutlenek (E171)
- żelaza tlenek żółty (E172)
- żelatyna

Czarny tusz (szelak, żelaza tlenek czarny (E172), glikol propylenowy, amonowy wodorotlenek, stężony, potasu wodorotlenek).

Zawartość kapsułek miękkich z dutasterydem:
- Glikolu propylenowego monokaprylan, typ II
- Butylohydroksytoluen (E 321)
- Żelatyna
- Glicerol
- Tytanu dwutlenek (E171)
- Triglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha
- Lecytyna sojowa

Zawartość peletek z tamsulosyną:

- Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30% (zawiera emulgatory: sodu laurylosiarczan i polisorbat 80)
- Celuloza mikrokrystaliczna
- Dibutylu sebacynian
- Polisorbat 80
- Krzemionka koloidalna uwodniona
- Wapnia stearynian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu (HDPE) zamknięta polipropylenową zakrętką zawierającą środek pochłaniający wilgoć, w tekturowym pudełku.
7 kapsułek twardych
30 kapsułek twardych
90 kapsułek twardych
180 (2 butelki po 90) kapsułek twardych

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

Teva B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem,
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO