

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dutasteryd Regiomedica, 0,5 mg, kapsułki, miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka zawiera 0,5 mg dutasterydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka.

Kapsułki miękkie Dutasteryd Regiomedica to jasnobrązowe, podłużne, żelatynowe kapsułki miękkie, bez nadruku, o wymiarach ok. 19 x 7 mm, wypełnione przezroczystym, lekko żółtym do jasnobursztynowego, oleistym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. Benign Prostatic Hyperplasia, BPH) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu (ang. Acute Urinary Retention, AUR) i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dutasteryd Regiomedica można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z tamsulosyną (0,4 mg) – produktem blokującym receptory α (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Dawkowanie

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku)

Zalecana dawka produktu Dutasteryd Regiomedica to jedna kapsułka (0,5 mg) przyjmowana doustnie, raz na dobę. Kapsułki należy połykać w całości, nie należy ich rozgryzać ani otwierać, ponieważ kontakt z zawartością kapsułki może powodować podrażnienie błony śluzowej jamy ustnej i gardła. Kapsułki można przyjmować z posiłkiem, jak i niezależnie od posiłku. Chociaż poprawę można zaobserwować we wczesnym okresie stosowania, może upłynąć do 6 miesięcy od początku leczenia zanim osiągnięta zostanie odpowiedź terapeutyczna. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę dutasterydu. Nie przewiduje się konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę dutasterydu, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby stosowanie dutasterydu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.3 Przeciwwskazania

- Pacjenci z nadwrażliwością na substancję czynną, inne inhibitory 5- α reduktazy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Kobiety, dzieci i młodzież (patrz punkt 4.6).
- Pacjenci ciężką niewydolnością wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Terapię skojarzoną należy przepisywać wyłącznie po starannej analizie stosunku korzyści do ryzyka, ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka działań niepożądanych (w tym niewydolności serca) oraz po rozważeniu alternatywnych opcji leczenia, w tym również monoterapii (patrz punkt 4.2).

Niewydolność serca

W dwóch, trwających 4 lata badaniach klinicznych, częstość występowania niewydolności serca (wspólna nazwa określająca zgłoszone zdarzenia, głównie niewydolność serca i zastoinową niewydolność serca) była większa wśród osób przyjmujących dutasteryd w skojarzeniu z lekiem blokującym receptory α -adrenergiczne, głównie tamsulosynę, niż wśród pacjentów, u których nie stosowano leczenia skojarzonego. W obydwu badaniach częstość występowania niewydolności serca była niska ($\leq 1\%$) i różniła się między badaniami (patrz punkt 5.1).

Wpływ na swoisty antygen sterczowy (PSA) oraz diagnostykę raka gruczołu krokowego

Przed rozpoczęciem leczenia dutasterydem oraz okresowo w trakcie leczenia należy wykonywać badanie *per rectum* oraz inne badania w kierunku raka gruczołu krokowego u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego.

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

Po 6 miesiącach leczenia dutasterydem należy wyznaczyć nowe stężenie wyjściowe PSA. Następnie zaleca się regularne monitorowanie stężenia PSA. W czasie przyjmowania dutasterydu każde potwierdzone zwiększenie stężenia PSA w stosunku do stężenia najniższego może sygnalizować obecność raka gruczołu krokowego (szczególnie o wysokim stopniu złośliwości) lub nieprzestrzeganie przez pacjenta zaleceń dotyczących stosowania dutasterydu. Wymaga to dokładnej oceny, nawet jeśli te wartości znajdują się jeszcze w granicach normy dla mężczyzn nie przyjmujących inhibitorów 5 α -reduktazy (patrz punkt 5.1). W ocenie wartości stężenia PSA u pacjentów przyjmujących dutasteryd należy wziąć pod uwagę wcześniejsze wartości stężenia PSA.

Stosowanie dutasterydu nie wpływa na wykorzystanie stężenia PSA jako narzędzia pomocniczego w rozpoznaniu raka gruczołu krokowego po wyznaczeniu nowego stężenia wyjściowego (patrz punkt 5.1).

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

Rak gruczołu krokowego i nowotwory o wysokim stopniu złośliwości

Wyniki badania klinicznego (REDUCE) z udziałem mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem raka gruczołu krokowego wykazały większą częstość występowania raka gruczołu krokowego o sumie Gleasona 8-10 u pacjentów leczonych dutasterydem w porównaniu z grupą placebo. Związek pomiędzy dutasterydem a nowotworem o wysokim stopniu złośliwości nie jest jasny. Mężczyźni przyjmujący dutasteryd powinni być regularnie badani pod kątem ryzyka raka gruczołu krokowego, włączając w to badanie PSA (patrz punkt 5.1).

Uszkodzone kapsułki

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Nowotwory gruczołów sutkowych

Zgłaszano przypadki raka gruczołów sutkowych u mężczyzn przyjmujących dutasteryd podczas badań klinicznych (patrz punkt 5.1) oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Należy zalecić pacjentom, aby niezwłocznie zgłaszali jakiegokolwiek zmiany w tkance sutka, takie jak guzki czy wydzielina z brodawki sutkowej. Obecnie nie jest jasne, czy istnieje związek przyczynowy pomiędzy występowaniem raka gruczołu piersiowego u mężczyzn, a długotrwałym stosowaniem dutasterydu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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 na farmakokinetykę dutasterydu

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

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 produktu 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 P-glikoproteiny) 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- α 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 godzinę po podaniu pojedynczej dawki 5 mg dutasterydu nie wpływa na farmakokinetykę dutasterydu.

Wpływ dutasterydu na farmakokinetykę innych produktów

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

W niewielkim badaniu z udziałem 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.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Dutasteryd jest przeciwwskazany u kobiet.

Ciąża

Podobnie jak inne inhibitory 5 α 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 w dawce 0,5 mg na dobę. 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- α reduktazy, w celu uniknięcia kontaktu z nasieniem, zalecane jest stosowanie prezerwatywy przez pacjenta, którego partnerka jest lub może być w ciąży.

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy dutasteryd 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 zmniejszenia płodności u mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Monoterapia dutasterydem

U około 19% spośród 2167 pacjentów, którzy otrzymywali dutasteryd podczas trwających dwa lata badań III fazy kontrolowanych placebo, wystąpiły działania niepożądane produktu w pierwszym roku leczenia. W większości były to objawy o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i dotyczyły one układu rozrodczego. W kolejnych dwóch latach, podczas kontynuacji badań prowadzonych na zasadzie otwartej próby, nie stwierdzono zmian w profilu działań niepożądanych.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane pochodzące z kontrolowanych badań klinicznych oraz zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Wymienione działania niepożądane, występujące w trakcie badań klinicznych, to działania uznane przez badacza za związane z leczeniem (występujące z częstością większą lub równą 1%), które wystąpiły częściej u pacjentów przyjmujących dutasteryd niż w grupie placebo w pierwszym roku przyjmowania produktu. Informacje na temat działań niepożądanych występujących po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu pochodzą ze zgłoszeń spontanicznych, dlatego rzeczywista częstość występowania tych działań jest nieznana:

Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania na podstawie danych z badań klinicznych	
		Częstość występowania w pierwszym roku leczenia (n=2167)	Częstość występowania w drugim roku leczenia (n=1744)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	impotencja	6,0%	1,7%
	zaburzenie (zmniejszenie) libido	3,7%	0,6%
	zaburzenia wytrysku	1,8%	0,5%
	zaburzenia piersi (w tym powiększenie i (lub) tkliwość piersi)	1,3%	1,3%
		Częstość oceniana na podstawie danych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu	
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje alergiczne, w tym wysypka, świąd, pokrzywka, miejscowy obrzęk i obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana	
Zaburzenia psychiczne	obniżenie nastroju	Częstość nieznana	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie (głównie utrata owłosienia ciała), nadmierne owłosienie	Częstość nieznana	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ból i obrzęk jąder	Częstość nieznana	

* Zdarzenia niepożądane odnoszące się do sfery seksualnej związane są z leczeniem dutasterydem (w tym z monoterapią oraz w połączeniu z tamsulosyną). Te zdarzenia niepożądane mogą utrzymywać się po zakończeniu leczenia. Rola dutasterydu w trwałości tych zmian nie jest znana.

Dutasteryd w skojarzeniu z lekiem blokującym receptory α – tamsulosyną

Dane pochodzące z trwającego 4 lata badania CombAT, w którym porównywano dutasteryd w dawce 0,5 mg (n=1623) i tamsulosynę w dawce 0,4 mg (n=1611) stosowane raz na dobę w monoterapii lub w terapii skojarzonej (n=1610) wykazały, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych, uznanych przez badacza za związane ze stosowanym leczeniem, wynosiła w pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku terapii odpowiednio 22%, 6%, 4% i 2% dla leczenia skojarzonego dutasterydem i tamsulosyną, 15%, 6%, 3% i 2% dla monoterapii dutasterydem oraz 13%, 5%, 2% i 2% dla monoterapii tamsulosyną. Większa częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie poddanej leczeniu skojarzonemu w pierwszym roku terapii wynikała z większej liczby zaburzeń układu rozrodczego, zwłaszcza zaburzeń wytrysku, stwierdzanych w tej grupie.

Następujące zdarzenia niepożądane, uznane przez badacza za związane z leczeniem, wystąpiły z częstością większą lub równą 1% w ciągu pierwszego roku leczenia w badaniu CombAT; w poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania tych działań niepożądanych podczas czterech lat leczenia:

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania w okresie leczenia			
		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
	Terapia skojarzona ^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	Dutasteryd	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Tamsulosyna	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Zaburzenia	Zawroty głowy				

układu nerwowego					
	Terapia skojarzona ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,2%
	Dutasteryd	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Tamsulosyna	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
Zaburzenia serca	Niewydolność serca (wspólna nazwa ^b)				
	Terapia skojarzona ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Dutasteryd	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Tamsulosyna	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi, zaburzenia psychiczne, badania diagnostyczne	Impotencja ^c				
	Terapia skojarzona ^a	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Dutasteryd	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Tamsulosyna	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	Zaburzone (zmniejszone) libido ^c				
	Terapia skojarzona ^a	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Dutasteryd	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Tamsulosyna	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
	Zaburzenia wytrysku ^c				
	Terapia skojarzona ^a	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
	Dutasteryd	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Tamsulosyna	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	Zaburzenia piersi ^d				
	Terapia skojarzona ^a	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%
	Dutasteryd	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%
	Tamsulosyna	0,8%	0,4%	0,2%	0%

^a Terapia skojarzona = dutasteryd 0,5 mg raz na dobę i tamsulosyna 0,4 mg raz na dobę.

^b Niewydolność serca jest wspólną nazwą obejmującą zastoinową niewydolność serca, niewydolność serca, niewydolność lewokomorową, ostrą niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, ostrą niewydolność lewokomorową, niewydolność prawokomorową, ostrą niewydolność prawokomorową, niewydolność komorową, niewydolność krążeniowo-oddechową, kardiomiopatię zastoinową.

^c Te zdarzenia niepożądane odnoszące się do sfery seksualnej związane są z leczeniem dutasterydem (w tym z monoterapią oraz w połączeniu z tamsulosyną). Te zdarzenia niepożądane mogą utrzymywać się po zakończeniu leczenia. Rola dutasterydu w trwałości tych zmian nie jest znana.

^d W tym tkliwość i powiększenie piersi.

Inne dane

Badanie REDUCE wykazało większą częstość występowania raka gruczołu krokowego o sumie Gleasona 8-10 u mężczyzn leczonych dutasterydem w porównaniu z grupą placebo (patrz punkty 4.4 i 5.1). Nie ustalono, czy na wyniki tego 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 gruczołów sutkowych u mężczyzn (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departament 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

4.9 Przedawkowanie

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 objawów niepożądanych niż obserwowane w grupie przyjmującej produkt w dawce 0,5 mg na dobę. Nie ma specyficznego antidotum, dlatego w przypadku podejrzenia przedawkowania dutasterydu, zaleca się zastosowanie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory 5- α -reduktazy testosteronu, kod ATC: G04CB02.

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

Dutasteryd w monoterapii

Wpływ na DHT i (lub) testosteron

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

U pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego przyjmujących dutasteryd w dawce 0,5 mg na dobę, średnie zmniejszenie stężenia DHT w surowicy w pierwszym roku wyniosło 94%, a w drugim 93%. Średnie zwiększenie stężenia testosteronu wyniosło 19% zarówno w pierwszym jak i w drugim roku.

Wpływ na objętość gruczołu krokowego

Już po upływie jednego miesiąca od rozpoczęcia leczenia dutasterydem zauważono znamienne zmniejszenie objętości gruczołu krokowego, które postępowało w kolejnych 24 miesiącach ($p < 0,001$). Stosowanie dutasterydu prowadziło do średniego zmniejszenia objętości gruczołu krokowego o 23,6% (z 54,9 ml na początku leczenia do 42,1 ml) po 12 miesiącach, w porównaniu ze zmniejszeniem o 0,5% (z 54 ml do 53,7 ml) w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Równocześnie obserwowano znamienne ($p < 0,001$) zmniejszanie objętości strefy przejściowej gruczołu krokowego już po 1 miesiącu i postępujące przez 24 miesiące, które w 12 miesiącu wyniosło średnio 17,8% (z 26,8 ml do 21,4 ml) w grupie pacjentów przyjmujących dutasteryd, w porównaniu ze zwiększeniem o 7,9% (z 26,8 ml do 27,5 ml) w grupie otrzymujących placebo. Zmniejszenie objętości gruczołu krokowego, obserwowane w pierwszych dwóch latach podczas badań z podwójnie ślełą próbą, utrzymywało się w kolejnych dwóch latach podczas kontynuacji tych badań na zasadzie próby otwartej. Zmniejszenie wymiarów gruczołu krokowego doprowadziło do złagodzenia objawów i zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu oraz konieczności leczenia zabiegowego łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Badania kliniczne

Skuteczność dutasterydu w dawce 0,5 mg na dobę w porównaniu z placebo oceniono w trzech dwuletnich, wielośrodkowych, wielonarodowych badaniach kontrolowanych placebo z podwójnie ślełą próbą, w których uczestniczyło 4325 mężczyzn zgłaszających umiarkowane do ciężkich objawy łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, z objętością gruczołu krokowego ≥ 30 ml i stężeniem PSA w surowicy w zakresie 1,5 - 10 ng/ml. Badania te kontynuowano przez kolejne 4 lata na zasadzie próby otwartej, a wszyscy uczestnicy tej fazy otrzymywali taką samą dawkę 0,5 mg dutasterydu.

Czteroletni okres badania ukończyło 37% pacjentów pierwotnie przydzielonych do grupy placebo oraz 40% pacjentów pierwotnie przyjmujących dutasteryd. Większość (71%) spośród 2340 pacjentów uczestniczących w badaniach prowadzonych na zasadzie próby otwartej ukończyło dodatkowy dwuletni okres obserwacji.

Najważniejszymi klinicznymi parametrami skuteczności były: indeks objawów Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego (ang. American Urological Association Symptom Index, AUA-SI), maksymalny przepływ cewkowy (Q_{max}) oraz częstość występowania ostrego zatrzymania moczu i leczenia zabiegowego związanego z 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 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 istotne statystycznie. Poprawa wartości AUA-SI, stwierdzona w pierwszych dwóch latach podczas badań z podwójnie ślełą próbą, utrzymywała się w kolejnych dwóch latach podczas kontynuacji tych badań na zasadzie próby otwartej.

Q_{max} (maksymalny przepływ cewkowy)

Średnia wyjściowa wartość Q_{max} dla badań wyniosła około 10 ml/s, (wartość prawidłowa ≥ 15 ml/s). U pacjentów leczonych dutasterydem stwierdzono większą poprawę średniej wartości maksymalnego przepływu cewkowego po upływie roku i dwóch lat, odpowiednio o 1,7 ml/s i 2 ml/s, niż w grupie przyjmującej placebo, odpowiednio o 0,8 ml/s i 0,9 ml/s. Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie w okresie od 1 do 24 miesięcy. Zwiększenie maksymalnego przepływu cewkowego, stwierdzone w pierwszych dwóch latach badań prowadzonych z podwójnie ślełą próbą, utrzymywało się w kolejnych dwóch latach podczas kontynuacji tych badań na zasadzie próby otwartej.

Ostre zatrzymanie moczu i interwencje chirurgiczne

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

Prawdopodobieństwo zabiegu chirurgicznego z powodu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH) po 2 latach wyniosło 4,1% w grupie przyjmującej placebo, natomiast w grupie leczonej dutasterydem 2,2% (48% zmniejszenie ryzyka). Różnica ta jest istotna statystycznie i oznacza, że w celu uniknięcia jednego zabiegu chirurgicznego należy leczyć 51 pacjentów przez dwa lata (95% przedział ufności (CI) 33-109).

Wpływ na włosy

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

Wpływ na czynność tarczycy

Wpływ dutasterydu oceniono w rocznym badaniu klinicznym z udziałem grupy zdrowych mężczyzn. 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 stężeń TSH, średnie stężenia (1,4 - 1,9 MCIU/ml) pozostały w zakresie wartości prawidłowych (0,5-5/6 MCIU/ml), stężenia wolnej tyroksyny były prawidłowe i porównywalne w obu grupach mężczyzn, przyjmujących placebo lub dutasteryd. Zmiany stężenia TSH nie były istotne klinicznie. W żadnym z badań klinicznych nie stwierdzono niekorzystnego wpływu dutasterydu na czynność gruczołu tarczowego.

Nowotwory gruczołu piersiowego

Przez dwa badań klinicznych zebrano dane dotyczące 3374 pacjentolat leczenia dutasterydem w badaniach klinicznych oraz dane z dwuletniego otwartego badania, w których rozpoznano 2 przypadki raka gruczołów sutkowych u pacjentów przyjmujących dutasteryd i jeden przypadek u pacjenta otrzymującego placebo. W ciągu czterech lat badań klinicznych CombAT i REDUCE, podczas których zebrano dane dotyczące 17489 pacjentolat leczenia dutasterydem i 5027 pacjentolat leczenia dutasterydem w skojarzeniu z tamsulosyną, nie odnotowano przypadków raka gruczołów sutkowych w żadnej z badanych grup.

Obecnie nie jest jasne, czy istnieje związek przyczynowy pomiędzy wystąpieniem raka gruczołów sutkowych u mężczyzn a długotrwałym stosowaniem dutasterydu.

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) podczas 52 tygodni leczenia, a następnie 24 tygodni obserwacji. W 52. tygodniu średnie procentowe zmniejszenie liczebności plemników, objętości nasienia i ruchliwości plemników w porównaniu do wartości początkowych w grupie pacjentów otrzymujących dutasteryd wynosiło odpowiednio 23%, 26% i 18%, po uwzględnieniu różnic w stosunku do wartości początkowych w grupie placebo. Stężenie i morfologia plemników nie uległy zmianie. Po 24 tygodniach 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 istotnej statystycznie (30%), ale u dwóch pacjentów z grupy przyjmującej dutasteryd w 52. tygodniu nastąpiło zmniejszenie liczebności plemników większe niż 90% w porównaniu do wartości początkowych, które było częściowo odwracalne w trakcie 24-tygodniowego okresu obserwacji. Nie można zatem wykluczyć prawdopodobieństwa zmniejszenia płodności u mężczyzn.

Dutasteryd w terapii skojarzonej z lekiem blokującym receptory α , tamsulosyną

Przeprowadzono wielośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne, z podwójnie ślepa próbą, prowadzone w równoległych grupach, w którym oceniano stosowanie dutasterydu w dawce 0,5 mg/dobę (n=1623), tamsulosyny w dawce 0,4 mg/dobę (n=1611) w monoterapii lub terapii skojarzonej dutasterydu 0,5 mg z tamsulosyną 0,4 mg (n=1610) u mężczyzn z umiarkowanym do ciężkiego nasileniem objawów 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 leki z grupy inhibitorów 5- α reduktazy lub leki blokujące receptory α . Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności w pierwszych dwóch latach terapii była zmiana wartości wskaźnika w skali IPSS (ang. International Prostate Symptom Score), kwestionariusz zawierający 8 pytań, oparty na kwestionariuszu AUA-SI, z dodatkowym pytaniem dotyczącym jakości życia. Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności w pierwszych dwóch latach terapii obejmują zmiany maksymalnego przepływu cewkowego (Q_{max}) i zmiany objętości gruczołu krokowego.

Dla terapii skojarzonej uzyskano istotność w skali IPSS od 3 miesiąca w porównaniu do dutasterydu i od 9 miesiąca w porównaniu do tamsulosyny. Dla terapii skojarzonej uzyskano znamienność dla Q_{max} od 6 miesiąca w porównaniu do zarówno dutasterydu jak i tamsulosyny.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności w okresie 4 lat leczenia był czas do pierwszego przypadku ostrego zatrzymania moczu (AUR) 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 (AUR) 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 (AUR) lub

leczenia zabiegowego związanego z BPH do 4 roku wynosiła 4,2% dla terapii skojarzonej i 5,2% dla monoterapii dutasterydem.

Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności po 4 latach leczenia obejmowały: czas do wystąpienia progresji klinicznej (zdefiniowana jako złożenie: pogorszenia IPSS o ≥ 4 punkty, wystąpienia związanych z BPH przypadków ostrego zatrzymania moczu, nietrzymania moczu, zakażeń układu moczowego, i niewydolność nerek), zmianę w skali IPSS (International Prostate Symptom Score), 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.

* Progresja 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

Niewydolność serca:

W trwającym cztery lata 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: dutasterydem (4 na 1623 badanych, 0,2%) i tamsulosyną (10 na 1611 badanych, 0,6%).

W niezależnym, trwającym cztery lata badaniu, z udziałem 8231 mężczyzn w wieku od 50 do 75 lat, z wcześniejszym negatywnym wynikiem biopsji w kierunku raka gruczołu krokowego i wyjściowym stężeniem PSA od 2,5 ng/ml do 10 ng/ml u mężczyzn pomiędzy 50 a 60 rokiem życia oraz od 3 ng/ml do 10 ng/ml dla mężczyzn w wieku 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 4126 badanych, 0,4%). Retrospektywna analiza badania wykazała większą częstość występowania zdarzeń pod wspólną nazwą niewydolność serca u badanych przyjmujących dutasteryd w skojarzeniu z lekiem blokującym receptory α (12 na 1152 badanych, 1%), w porównaniu z badanymi przyjmującymi dutasteryd bez leku blokującego receptory α (18 na 2953 badanych, 0,6%), placebo i lek blokujący receptory α (1 na 1399 badanych, <0,1%) lub placebo bez leku blokującego receptory α (15 na 2727 badanych, 0,6%) (patrz punkt 4.4).

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 ng/ml u mężczyzn pomiędzy 50 a 60 rokiem życia i od 3 ng/ml do 10 ng/ml u mężczyzn w wieku powyżej 60 lat (badanie REDUCE), dostępne były wyniki przeprowadzonych biopsji igłowych dla 6706 (głównie wymaganych przez protokół) badanych celem określenia sumy Gleasona. W badaniu zdiagnozowano 1517 przypadków raka gruczołu krokowego. Większość przypadków raka gruczołu krokowego wykryto przez biopsję, w obu badanych grupach dotyczyła nowotworów o niskim stopniu złośliwości (suma Gleasona 5-6, 70%).

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

W trwającym cztery lata badaniu BPH (CombAT), w którym biopsje nie były wymagane przez protokół badania i wszystkie diagnozy raka gruczołu krokowego były oparte na biopsjach ze wskazań, odsetek przypadków raka o sumie Gleasona 8-10 wynosił (n=8, 0,5%) dla dutasterydu, (n=11, 0,7%) dla tamsulosyny i (n=5, 0,3%) dla leczenia skojarzonego.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

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

Dystrybucja

Dutasteryd charakteryzuje się dużą objętością dystrybucji (300 - 500 l) i jest w większości wiązany przez białka osocza krwi (>99,5%). Standardowe dobowe doustne dawkowanie 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 na dobę. Stężenie dutasterydu w nasieniu stanowi około 11,5% stężenia w surowicy.

Eliminacja

Dutasteryd jest intensywnie metabolizowany *in vivo*. *In vitro* dutasteryd jest metabolizowany przez cytochrom P₄₅₀ 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% do 15,4% (średnio 5,4%) produktu jest wydalane w postaci niezmięnionej 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 niezmięzionego dutasterydu (poniżej 0,1% dawki).

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 okresem półtrwania od 3 do 9 dni.

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

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka dutasterydu, po podaniu jednorazowej doustnej dawki 5 mg, została oceniona u 36 zdrowych mężczyzn w wieku 24 - 87 lat. Nie obserwowano znamienego wpływu wieku na metabolizm produktu, 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.

Zaburzenia czynności nerek

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).

Zaburzenia czynności wątroby

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 w osoczu i wydłużenia okresu półtrwania (patrz punkt 4.2 i punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów 5- α reduktazy podanie dutasterydu w okresie ciąży powodowało feminizację płodów płci męskiej szczurów i królików. Dutasteryd był wykrywany we

krwi samic szczurów po kopulacji z samcami, którym podawano dutasteryd. W przypadku naczelných nie obserwowano feminizacji pólów płci męskiej w wyniku podawania dutasterydu w okresie ciąży, w dawkach powodujących osiągnięcie we krwi stężenia o wartości przekraczającej stężenie spodziewane u ludzi po ekspozycji na nasienie. Jest mało prawdopodobne, aby kontakt z dutasterydem zawartym w nasieniu powodował szkodliwy wpływ na pól płci męskiej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kapsulka:

glicerolu monokaprylokapronian (Typ I)
butylohydroksytoluen (E 321)

Otoczka kapsulki:

żelatyna
glicerol
tytanu dwutlenek (E 171)
żelaza tlenek żółty (E 172)
żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
10, 30, 50, 60 i 90 szt. kapsulek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne 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 miejsce 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

Regiomedica GmbH
Teichstr. 66

79539 Lörrach
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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