

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adatam Duo, 0,5 mg + 0,4 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera śladowe ilości lecytyny (może zawierać olej sojowy) i glikol propylenowy.

Ten produkt leczniczy zawiera 299,46 mg glikolu propylenowego w każdej kapsułce twardej, co odpowiada 4,27 mg/kg mc.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Produkt Adatam Duo to podłużne kapsułki twarde o rozmiarze 0el z brązowym korpusem i beżowym wieczkiem z wydrukowanym czarnym tuszem napisem C001.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie jest wskazane u pacjentów, którzy przyjmowali już wcześniej jednocześnie tamsulosynę i dutasteryd w tej samej dawce, w celu odpowiedniego kontrolowania umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. BPH – benign prostatic hyperplasia).

Zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Informacje dotyczące wyników leczenia i populacji pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych znajdują się w punkcie 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku)

Zalecana dawka produktu Adatam Duo to jedna kapsułka (0,5 mg + 0,4 mg) na dobę.

Produkt Adatam Duo stosowany jest jako zamiennik terapii dwulekowej (dutasteryd i tamsulosyny chlorowoderek) w celu uproszczenia schematu leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę dutasterydu. 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, dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2). Nie ma konieczności zmiany dawkowania tamsulosyny u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, stosowanie produktu Adatam Duo jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie ma właściwego wskazania do stosowania produktu Adatam Duo u dzieci. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dutasterydu i tamsulosyny u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Aktualnie dane przedstawiono w punkcie 5.1.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Należy poinstruować pacjenta o konieczności przyjmowania kapsułki około 30 minut po tym samym posiłku każdego dnia. Kapsułki należy połykać w całości. Nie należy ich żuć ani otwierać, ponieważ zaburza to zmodyfikowane uwalnianie tamsulosyny.

Kontakt z zawartością kapsułki miękkiej z dutasterydem znajdującej się w kapsułce twardej może powodować podrażnienie błony śluzowej jamy ustnej i gardła.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Adatam Duo przeciwwskazany jest:

- u kobiet, dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.6);
- u pacjentów z nadwrażliwością na dutasteryd, inne inhibitory 5- α -reduktazy, tamsulosynę (również w przypadku obrzęku naczynioruchowego spowodowanego tamsulosyną), soję, orzeszki ziemne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym w wywiadzie;
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie skojarzone powinno być zlecone po dokładnej analizie stosunku korzyści do ryzyka z uwagi na potencjalne zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (w tym niewydolności serca) oraz po rozważeniu alternatywnych opcji leczenia, również monoterapii.

Rak gruczołu krokowego i guzy o wysokim stopniu złośliwości

Celem badania REDUCE, będącego badaniem 4-letnim, wielośrodkiem, randomizowanym, podwójnie zaślepionym i kontrolowanym placebo, było obserwowanie wpływu podawania 0,5 mg dutasterydu na dobę pacjentom z grupy wysokiego ryzyka zachorowania na raka gruczołu krokowego [grupa obejmowała mężczyzn w wieku od 50 do 75 lat z poziomem PSA (z ang. prostate-specific antigen – swoisty antygen sterczowy) od 2,5 do 10 ng/ml oraz negatywną biopsją gruczołu krokowego wykonaną 6 miesięcy przed włączeniem pacjenta do badania klinicznego] w stosunku do placebo. Wyniki tego badania wykazały zwiększoną częstość występowania raka gruczołu krokowego, klasyfikowanego na 8-10 punktów w skali Gleasona, wśród mężczyzn stosujących dutasteryd (n=29, 0,9%) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (n=19, 0,6%). Związek pomiędzy przyjmowaniem dutasterydu i występowaniem raka gruczołu krokowego, klasyfikowanego na 8-10 punktów w skali Gleasona, jest niejasny. Dlatego też, mężczyźni przyjmujący ten produkt leczniczy

powinni być regularnie obserwowani pod kątem możliwości wystąpienia raka gruczołu krokowego (patrz punkt 5.1).

Działanie na swoisty antygen sterczowy (PSA) i wykrywanie raka prostaty

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Adatam Duo należy zbadać pacjenta pod kątem występowania innych uwarunkowań, które mogą wywoływać takie same objawy, jak łagodny rozrost gruczołu krokowego. Palpacyjne badanie odbytnicy i, w razie konieczności, oznaczanie antygenu specyficznego dla gruczołu krokowego (PSA) należy wykonać przed leczeniem, a następnie w regularnych odstępach czasu.

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

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

Leczenie z zastosowaniem produktu Adatam Duo nie wpływa na stosowanie PSA jako narzędzia wspomagającego rozpoznanie raka gruczołu krokowego po ustaleniu nowego wyjściowego stężenia PSA (patrz punkt 5.1).

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

Niewydolność serca

W dwóch czteroletnich 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 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).

Nowotwór piersi

W trakcie badań klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zanotowano rzadkie przypadki zgłoszeń wystąpienia nowotworów piersi u mężczyzn stosujących dutasteryd. Jednak badania epidemiologiczne nie wykazały wzrostu ryzyka zachorowania na nowotwór piersi u mężczyzn przyjmujących inhibitory 5- α -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.

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 przeprowadzono badań nad produktem Adatam Duo u pacjentów z chorobą wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Adatam Duo u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2, 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

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

Niedociśnienie tętnicze

Tak jak w przypadku innych antagonistów receptora α_1 -adrenergicznego, w pojedynczych przypadkach, podczas stosowania tamsulosyny mogą wystąpić spadki ciśnienia krwi, w wyniku których rzadko mogą wystąpić omdlenia. Podczas wystąpienia pierwszych objawów niedociśnienia ortostatycznego (zawroty głowy, osłabienie), pacjent powinien usiąść lub położyć się do czasu ustąpienia objawów.

Śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki

U niektórych pacjentów przyjmujących w przeszłości lub aktualnie tamsulosynę, podczas zabiegu usunięcia zaćmy, obserwowano śródoperacyjny zespół wiotkiej tęczówki (ang. IFIS - Intraoperative Floppy Iris Syndrome – typ zespołu małej źrenicy). IFIS może zwiększać ryzyko wystąpienia powikłań podczas i po zabiegu.

Z tego powodu u pacjentów, u których planowany jest zabieg usunięcia zaćmy, nie jest zalecane rozpoczynanie stosowania tamsulosyny. Podczas kwalifikacji do zabiegu chirurgicznego chirurdzy operujący zaćmę i okuliści powinni zebrać wywiad czy pacjenci z zaplanowanymi zabiegami usunięcia zaćmy przyjmują lub przyjmowali tamsulosynę, aby zabezpieczyć odpowiednie środki na wypadek wystąpienia IFIS.

Przerwanie stosowania tamsulosyny 1 - 2 tygodnie przed operacją zaćmy jest czasami uważane za pomocne, ale nie ustalono jeszcze korzyści i czasu jej przerwania przed operacją zaćmy. IFIS zgłaszano również u pacjentów, którzy przerywali stosowanie tamsulosyny przez dłuższy czas przed operacją zaćmy.

Inhibitory CYP3A4 i CYP2D6

Tamsulosyny chlorowodoru nie należy stosować w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4 u pacjentów, którzy słabo metabolizują CYP2D6. Tamsulosyny chlorowodorek należy stosować z zachowaniem ostrożności w skojarzeniu z silnym i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Glikol propylenowy

Ten produkt leczniczy zawiera 299,46 mg glikolu propylenowego w każdej kapsułce twardej, co odpowiada 4,27 mg/kg mc.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Poniższe informacje dotyczą poszczególnych substancji czynnych.

Dutasteryd

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

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę dutasterydu

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

Dutasteryd jest eliminowany głównie poprzez przemiany metaboliczne. W badaniach *in vitro* wykazano, że głównymi enzymami uczestniczącymi w metabolizowaniu dutasterynu są CYP3A4 oraz CYP3A5. Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji z silnymi inhibitorami CYP3A4. Jednak w populacyjnych badaniach farmakokinetycznych stwierdzono zwiększenie stężenia dutasterynu 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 dutasterynu jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np.: rytonawir, indynawir, nefazodon, itrakonazol, ketokonazol przyjmowane doustnie) może spowodować zwiększenie stężenia dutasterynu w surowicy. Zwiększona ekspozycja na dutasteryd prawdopodobnie nie powoduje nasilenia zahamowania 5- α -reduktazy. Należy jednak brać pod uwagę zmniejszenie częstości podawania dutasterynu w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

Należy zauważyć, że w przypadku zahamowania enzymów, długi okres półtrwania może być dodatkowo przedłużony i może upłynąć więcej niż 6 miesięcy równoczesnej terapii zanim osiągnięty zostanie nowy stan stacjonarny.

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

Wpływ dutasterynu 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. Wskazuje to, że dutasteryd nie hamuje, ani 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

Jednoczesne stosowanie tamsulosyny i innych antagonistów receptora α_1 -adrenergicznego może powodować działanie obniżające ciśnienie krwi.

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

Tamsulosyny chlorowodoru nie należy stosować w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4 u pacjentów, którzy słabo metabolizują z udziałem CYP2D6.

Tamsulosyny chlorowodorek należy stosować z zachowaniem ostrożności w skojarzeniu z silnymi i umiarkowanym inhibitorami CYP3A4. Jednoczesne stosowanie tamsulosyny chlorowodoru i paroksetyny, silnego inhibitora CYP2D6, powodowało wzrost C_{max} i AUC tamsulosyny chlorowodoru, odpowiednio o współczynnik 1,3 i 1,6, jednak wzrost ten nie jest znaczący klinicznie.

Nie stwierdzono interakcji pomiędzy tamsulosyny chlorowodorkiem podawanym jednocześnie z atenololem, enalaprylem czy teofiliną. Równocześnie stosowana cymetydyna powoduje zwiększenie stężenia tamsulosyny w osoczu, podczas gdy stężenie furosemidu spada, ale ponieważ poziomy pozostają w zakresie prawidłowego zakresu, dawkowanie nie musi być modyfikowane.

W badaniach *in vitro* diazepam, propranolol, trichlorometiazyd, chlormadynon, amitryptylina, diklofenak, glibenklamid, symwastatyna i warfaryna nie wpływają na stężenie wolnej frakcji

tamsulosyny w osoczu ludzkim. Podobnie, tamsulosyna nie zmienia stężenia w osoczu wolnej frakcji diazepamu, propranololu, trichlorometiazydu i chlormadynonu.

Diklofenak i warfaryna mogą zwiększać szybkość eliminacji tamsulosyny.

W niewielkim badaniu (n=24) wśród zdrowych mężczyzn narodowości chińskiej, tamsulosyna (0,2 mg na dobę) nie miała wpływu na farmakokinetykę dutasterydu. Nie było znaczących zmian w AUC i C_{max} dutasterydu w obecności lub nieobecności tamsulosyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Ciąża

Podobnie jak inne inhibitory 5- α -reduktazy, dutasteryd hamuje przekształcanie testosteronu do dihydrotestosteronu, przez co podawany kobietom w ciąży, może potencjalnie hamować rozwój zewnętrznych narządów płciowych u płodu płci męskiej (patrz punkt 4.4). Niewielkie stężenia dutasterydu stwierdzono w nasieniu pacjentów przyjmujących dutasteryd. Nie wiadomo czy w przypadku, gdy kobieta w ciąży ma kontakt z nasieniem mężczyzny leczonego dutasterydem wystąpi niekorzystny wpływ na płód płci męskiej (największe ryzyko w pierwszych 16 tygodniach ciąży).

Tak jak w przypadku stosowania wszystkich inhibitorów 5- α -reduktazy, w celu uniknięcia kontaktu z nasieniem, zalecane jest stosowanie prezerwatywy przez mężczyznę, którego partnerka jest lub może być w ciąży.

Informacje dotyczące danych przedklinicznych patrz punkt 5.3.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dutasteryd przenika do mleka matki.

Płodność

Istnieją doniesienia o wpływie 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 chlorowodoru na liczebność i aktywność plemników nie był oceniany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Leczenie dutasterydem nie powinno wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia objawów takich jak zawroty głowy podczas stosowania tamsulosyny.

4.8 Działania niepożądane

Dutasteryd w połączeniu z antagonistą receptora α_1 -adrenergicznego tamsulosyną

Dane z czteroletniego badania CombAT (ang. Combination of Avodart and Tamsulosin), porównującego dutasteryd w dawce 0,5 mg na dobę (n=1623) i tamsulosynę w dawce 0,4 mg na dobę (n=1611) w skojarzeniu i w monoterapii 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 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 terapii skojarzonej w pierwszym roku leczenia wynikała z większej liczby zaburzeń układu rozrodczego, zwłaszcza zaburzeń wytrysku nasienia, stwierdzanych w tej grupie.

Następujące działania niepożądane uznane przez badacza za związane z lekami, występowały z częstością większą lub równą 1% podczas pierwszego roku leczenia w badaniu CombAT; częstość występowania tych zdarzeń podczas czterech lat leczenia została przedstawiona w poniższej tabeli.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania w trakcie leczenia			
		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
	Skojarzenie ^a (n) Dutasteryd Tamsulosyna	(n=1610) (n=1623) (n=1611)	(n=1428) (n=1464) (n=1468)	(n=1283) (n=1325) (n=1281)	(n=1200) (n=1200) (n=1112)
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Skojarzenie ^a Dutasteryd Tamsulosyna	 1,4% 0,7% 1,3%	 0,1% 0,1% 0,4%	 <0,1% <0,1% <0,1%	 0,20% <0,1% 0%
Zaburzenia serca	Niewydolność serca (termin złożony ^b) Skojarzenie ^a Dutasteryd Tamsulosyna	 0,2% <0,1% 0,1%	 0,4% 0,1% <0,1%	 0,2% <0,1% 0,4%	 0,2% 0% 0,2%
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja ^c Skojarzenie ^a Dutasteryd Tamsulosyna	 6,3% 5,1% 3,3%	 1,8% 1,6% 1,0%	 0,9% 0,6% 0,6%	 0,4% 0,3% 1,1%
	Zaburzenia (zmniejszenie) libido ^c Skojarzenie ^a Dutasteryd Tamsulosyna	 5,3% 3,8% 2,5%	 0,8% 1,0% 0,7%	 0,2% 0,2% 0,2%	 0% 0% <0,1%
	Zaburzenia ejakulacji ^c Skojarzenie ^a Dutasteryd Tamsulosyna	 9,0% 1,5% 2,7%	 1,0% 0,5% 0,5%	 0,5% 0,2% 0,2%	 <0,1% 0,3% 0,3%
	Zaburzenia piersi ^d Skojarzenie ^a Dutasteryd Tamsulosyna	 2,1% 1,7% 0,8%	 0,8% 1,2% 0,4%	 0,9% 0,5% 0,2%	 0,6% 0,7% 0%

^a Skojarzenie = dutasteryd w dawce 0,5 mg raz na dobę plus tamsulosyna w dawce 0,4 mg raz na dobę

^b Termin złożony „niewydolność serca” obejmuje: zastoinową niewydolnością serca, niewydolność serca, niewydolność lewej komory, ostrą niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, ostrą niewydolność lewej komory, niewydolność prawej komory, ostrą niewydolność prawej komory, niewydolność komorową, niewydolność sercowo-płucną, kardiomiopatię zastoinową.

^c Te działania niepożądane dotyczące zaburzeń seksualnych są związane z leczeniem dutasterydem (w tym z monoterapią i skojarzeniem z tamsulosyną). Te działania niepożądane mogą utrzymywać się po przerwaniu leczenia. Rola jaką odgrywa w nich dutasteryd nie jest znana.

^d W tym tkliwość piersi i powiększenie piersi.

Ponadto działania niepożądane każdej substancji czynnej są oparte na informacjach dostępnych publicznie. Częstość działań niepożądanych może wzrosnąć, gdy stosuje się terapię skojarzoną.

Częstość występowania działań niepożądanych zidentyfikowanych podczas badań klinicznych: Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$, Niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$, Rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$, Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$. W ramach każdej grupy działania niepożądane są wymienione począwszy od najcięższych.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Dutasteryd ^a	Tamsulosyna ^b
Zaburzenia układu nerwowego	Omdlenie	-	Rzadko
	Zawroty głowy	-	Często
	Ból głowy		Niezbyt często
Zaburzenia serca	Niewydolność serca (termin złożony) ¹	Niezbyt często ^c	
	Kołatania serca		Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie ortostatyczne		Niezbyt często
Zaburzenia oddychania, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieżyt 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	-
	Zaburzenia (zmniejszenie) libido ³	Często	-
	Zaburzenia ejakulacji ³	Często	Często
	Zaburzenia piersi ²	Często	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia		Niezbyt często

^a Dutasteryd: według badań klinicznych monoterapii BPH

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

^c Badanie REDUCE (patrz punkt 5.1)

¹ Termin złożony „niewydolność serca” obejmuje: zastoinową niewydolnością serca, niewydolność serca, niewydolność lewej komory, ostrą niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, ostrą

niewydolność lewej komory, niewydolność prawej komory, ostrą niewydolność prawej komory, niewydolność komorową, niewydolność sercowo-płucną, kardiomiopatię zastoinową.

² Obejmuje tkliwość piersi oraz powiększenie piersi.

³ Te działania niepożądane dotyczące zaburzeń seksualnych są związane z leczeniem dutasterydem (w tym z monoterapią i skojarzeniem z tamsulosyną). Te działania niepożądane mogą utrzymywać się po przerwaniu leczenia. Rola jaką odgrywa w nich dutasteryd nie jest znana.

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

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 naczyń ruchomych.

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 i obrzęk jąder.

Tamsulosyna

W powiązaniu z tamsulosyną zgłaszano migotanie przedsionków, arytmie, tachykardię, duszność. Częstość występowania tych działań ani rola tamsulosyny w ich występowaniu nie mogą być jednoznacznie określone.

Podczas nadzoru po wprowadzeniu do obrotu odnotowano przypadki śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tęczówki (IFIS), typu zespołu małej źrenicy, występujące w czasie operacji usunięcia zaćmy (patrz również 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:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Objawy

Przedawkowanie tamsulosyny chlorowodoru może potencjalnie wywoływać silne działanie obniżające ciśnienie. Ciężkie działania obniżające ciśnienie tętnicze obserwowano na różnych poziomach przedawkowania.

Leczenie

W przypadku wystąpienia objawów ostrego niedociśnienia po przedawkowaniu należy wdrożyć odpowiednie wsparcie układu sercowo-naczyniowego. 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 wykonać płukanie żołądka oraz podać węgiel leczniczy i osmotyczne środki przeczyszczające, takie jak siarczan sodu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptorów α -adrenergicznych

Kod ATC: G04CA52

Dutasteryd-tamsulosyna jest połączeniem dwóch produktów leczniczych: dutasterydu, podwójnego inhibitora 5- α -reduktazy (5 ARI) i tamsulosyny chlorowodoru, antagonisty receptorów adrenergicznych α 1a i α 1d. Oba mają komplementarny mechanizm działania szybko łagodząc objawy choroby, zwiększając przepływ cewkowy i zmniejszając ryzyko ostrego zatrzymania moczu i konieczności zastosowania leczenia chirurgicznego łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Dutasteryd hamuje obydwa typy izoenzymów (1 i 2) 5- α -reduktazy, które biorą udział w konwersji testosteronu do dihydrotestosteronu (DHT). DHT jest androgenem, który przede wszystkim odpowiada za powiększenie gruczołu krokowego i rozwój łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH). Tamsulosyna blokuje receptory α 1a i α 1d-adrenergiczne mięśniówki gładkiej podścieliska gruczołu krokowego i szyi pęcherza moczowego. Około 75% receptorów α 1 w gruczole krokowym ma podtyp α 1a. Tamsulosyna wiąże się selektywnie i konkurencyjnie z postsynaptycznymi adrenoceptorami α 1, w szczególności z podtypami α 1A i α 1D. Powoduje to rozluźnienie mięśni gładkich stercza i cewki moczowej.

Dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną

Badania kliniczne, w których oceniano łączoną terapię z inhibitorem 5- α -reduktazy dutasterydem i antagonistą α_1 -adrenergicznym tamsulosyną, wykazały znaczącą poprawę w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu do stosowania tych produktów leczniczych pojedynczo.

Przeprowadzono wielośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne, prowadzone przez 4 lata w równoległych grupach na zasadzie podwójnie ślepej próby, w którym oceniano stosowanie dutasterydu w dawce 0,5 mg/dobę (n=1623) i tamsulosyny w dawce 0,4 mg/dobę (n=1611) w monoterapii lub w terapii skojarzonej (n=1610) u mężczyzn z umiarkowanym i ciężkim stopniem nasilenia objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH), z wielkością gruczołu ≥ 30 ml i wartością PSA w granicach 1,5 – 10 ng/ml. Około 53% pacjentów uczestniczących w badaniu stosowało wcześniej produkty lecznicze z grupy inhibitorów 5- α -reduktazy lub antagonistów receptora α_1 -adrenergicznego. Głównym punktem końcowym skuteczności w pierwszych dwóch latach terapii była zmiana wartości wskaźnika IPSS (ang. International Prostate Symptom Score), kwestionariusz zawierający 8 pytań, oparty na kwestionariuszu AUA-SI z dodatkowym pytaniem dotyczącym jakości życia. Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności po dwóch latach terapii obejmują zmiany maksymalnego przepływu cewkowego (Q_{max}) oraz wielkości gruczołu krokowego. Dla terapii skojarzonej uzyskano znamienność w skali IPSS od 3 miesiąca w porównaniu do dutasterydu i od 9 miesiąca w porównaniu do tamsulosyny. Dla terapii skojarzonej uzyskano znamienność dla Q_{max} od 6 miesiąca w porównaniu zarówno do dutasterydu jak i tamsulosyny.

Skojarzenie 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 znamiennej poprawę średniej skorygowanej wartości wskaźnika w skali oceny objawów o -6,2 jednostki w stosunku do wartości początkowej.

Uśredniona poprawa (skorygowana średnia poprawy) wskaźnika przepływu od punktu początkowego wynosiła 2,4 ml/s w terapii skojarzonej, 1,9 ml/s dla dutasterydu i 0,9 ml/s dla tamsulosyny. Uśredniona poprawa (skorygowana średnia poprawy) wskaźnika BPH (BII) od punktu początkowego wynosiła -2,1 jednostek dla terapii skojarzonej, -1,7 dla dutasterydu i -1,5 dla tamsulosyny. Poprawa wskaźnika przepływu oraz BII była statystycznie znamiennej 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 znamiennej 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 czwartego 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 czwartego roku wynosiła 5,2% dla monoterapii dutasterydem.

Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności po 4 latach leczenia obejmowały czas do wystąpienia progresji klinicznej (zdefiniowana jako zbiór: pogorszenia IPSS o ≥ 4 punkty, wystąpienia związanych z BPH przypadków ostrego zatrzymania moczu, nietrzymania moczu, zakażeń układu moczowego i niewydolność nerek) zmiana w skali IPSS, zmiany maksymalnego przepływu cewkowego (Q_{max}) i zmiany objętości gruczołu krokowego. Wskaźnik IPSS jest kwestionariuszem zawierającym 8 pytań,

opartym na kwestionariuszu AUA-SI z dodatkowym pytaniem dotyczącym jakości życia. Wyniki po 4 latach leczenia przedstawiono poniżej:

Parametr	Punkt czasowy	Skojarzenie	Dutasteryd	Tamsulosyna
Ostre zatrzymanie moczu lub leczenie 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
Q _{max} (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.

Wpływ na funkcje seksualne

Wpływ złożonego produktu leczniczego zawierającego dutasteryd i tamsulosynę na funkcje seksualne został oceniony w podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu, przeprowadzonym na seksualnie aktywnych mężczyznach z BPH ($n=243$ dutasteryd-tamsulosyna, $n=246$ placebo). Znacząca statystycznie ($p < 0,001$) zwiększona redukcja (pogorszenie) w wynikach z kwestionariusza MSHQ (ang. Men's Sexual Health Questionnaire) została zauważona w grupie mieszanej po 12 miesiącach. Redukcja była zwykle powiązana z pogorszeniem się ejakulacji i ogólnym spadku seksualnej satysfakcji niż z samą domeną funkcji erekcyjnej. 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 badaniu tym 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. Wiadomo, 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.

Dutasteryd

Działanie na dihydrotestosteron (DHT) i testosteron

Wpływ dobowych dawek dutasterydu na redukcję DHT jest zależny od dawki i jest obserwowany w ciągu 1-2 tygodni (odpowiednio 85% i 90% redukcji).

U pacjentów z BPH leczonych dutasterydem w dawce 0,5 mg / dobę, mediana spadku stężenia DHT w surowicy wynosiła 94% po 1 roku i 93% po 2 latach, a mediana wzrostu testosteronu w surowicy wynosiła 19% w ciągu 1 i 2 lat.

Działanie na objętość gruczołu krokowego

Znaczące zmniejszenie objętości gruczołu krokowego wykryto już po miesiącu od rozpoczęcia leczenia i redukcja ta była kontynuowana do 24 miesiąca ($p < 0,001$). Dutasteryd doprowadził do średniego zmniejszenia całkowitej objętości gruczołu krokowego o 23,6% (od 54,9 ml na początku do 42,1 ml) w 12 miesiącu w porównaniu ze średnią redukcją 0,5% (od 54,0 ml do 53,7 ml) w grupie placebo. Istotne zmniejszenie ($p < 0,001$) wystąpiło również w zakresie strefy przejściowej prostaty już od miesiąca, a następnie do 24 miesiąca, przy średnim zmniejszeniu objętości strefy przejściowej gruczołu krokowego o 17,8% (z 26,8 ml na początku do 21,4 ml) w grupie otrzymującej dutasteryd, do średniego wzrostu o 7,9% (z 26,8 ml do 27,5 ml) w grupie placebo w 12 miesiącu. Zmniejszenie objętości gruczołu krokowego obserwowane podczas pierwszych 2 lat leczenia metodą podwójnie ślepej próby utrzymywało się podczas dodatkowych 2 lat otwartych badań rozszerzających. Zmniejszenie wielkości prostaty prowadzi do poprawy objawów i zmniejszenia ryzyka związanego z operacją związaną z ostrym zatrzymaniem moczu i BPH.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo dutasterydu

Skuteczność dutasterydu w dawce 0,5 mg na dobę w porównaniu z placebo oceniono u 4325 mężczyzn z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, z objętością gruczołu krokowego ≥ 30 ml i stężeniem PSA w surowicy w zakresie 1,5 –10 ng/ml w 3 dwuletnich, wieloośrodkowych, międzynarodowych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo. Następnie badanie kontynuowano na zasadzie próby otwartej przez kolejne 2 lata u wszystkich pacjentów pozostających w badaniu otrzymujących dutasteryd w tej samej dawce 0,5 mg. 37% pacjentów początkowo randomizowanych placebo i 40% pacjentów randomizowanych dutasterydem pozostawało w badaniu przez 4 lata. Większość (71%) spośród 2340 pacjentów uczestniczących w badaniach prowadzonych na zasadzie próby otwartej ukończyło dwuletni dodatkowy okres obserwacji.

Najważniejszymi parametrami skuteczności klinicznej były Indeks Objawów Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego (American Urological Association Symptom Index, AUA-SI), maksymalny przepływ moczu (Q_{max}) oraz częstość występowania ostrego zatrzymania moczu i operacji związanych 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 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 Q_{max} wyniosła około 10 ml/s, (wartość prawidłowa = 15 ml/s). Po roku i dwóch latach leczenia średnia wartość przepływu cewkowego w grupie placebo poprawiła się odpowiednio o 0,8 i 0,9 ml/s, a w grupie dutasterydu o 1,7 i 2,0 ml/s. Uzyskane różnice były statystycznie znamienne w czasie od 1 do 24 miesięcy. Zwiększenie maksymalnego przepływu cewkowego, stwierdzone w pierwszych dwóch latach podczas badań prowadzonych na zasadzie podwójnie ślepej próby, utrzymywało się w kolejnych dwóch latach podczas kontynuacji tych badań na zasadzie próby otwartej.

Ostre zatrzymanie moczu i interwencje chirurgiczne

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

Działanie na włosy

Działanie dutasterydu na włosy formalnie nie było oceniane podczas III fazy badań, jednak inhibitory 5- α -reduktazy mogą zmniejszyć utratę włosów i indukować wzrost włosów w typowym łysieniu męskim androgenowym.

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.

Nowotwór piersi

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- α -reduktazy (patrz punkt 4.4). Wyniki z pierwszego badania nie wskazują na związek pomiędzy wystąpieniem nowotworu gruczołu sutkowego a stosowaniem inhibitorów 5- α -reduktazy (względne ryzyko ≥ 1 roku stosowania terapii przed zdiagnozowaniem nowotworu gruczołu sutkowego w stosunku do < 1 roku stosowania: 0,70:95% CI 0,34; 1,45). W drugim badaniu, szacowany iloraz szans wystąpienia nowotworu gruczołu sutkowego przy stosowaniu inhibitorów 5- α -reduktazy w stosunku do ich nie stosowania wynosił 1,08:95%; CI 0,62; 1,87).

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

Wpływ na płodność u mężczyzn

Wpływ stosowania dutasterydu w dawce 0,5 mg na dobę na cechy nasienia oceniany był u zdrowych ochotników w wieku 18-52 lat (n=27 dutasteryd, n=23 placebo), w okresie 52 tygodni podawania produktu leczniczego i w kolejnych 24 tygodniach okresu obserwacji. W 52. tygodniu średnie procentowe zmniejszenie liczebności plemników, objętości nasienia i ruchliwości plemników w porównaniu do wartości początkowych w grupie pacjentów otrzymujących dutasteryd wynosiło odpowiednio 23%, 26% i 18%, po uwzględnieniu różnic w stosunku do wartości początkowych w grupie placebo. Koncentracja i morfologia plemników nie uległy zmianie. Po 24 tygodniach okresu obserwacji, średnie procentowe zmniejszenie całkowitej liczebności plemników w grupie pacjentów otrzymujących dutasteryd wynosiło 23% w porównaniu do wartości początkowych. Średnie wartości wszystkich parametrów nasienia w trakcie całego badania mieściły się w granicach normy i nie spełniały wcześniej zdefiniowanych kryteriów zmiany klinicznie znamiennej (30%), jednakże u dwóch pacjentów z grupy dutasterydu w 52. tygodniu nastąpiło zmniejszenie liczebności plemników większe niż 90% w porównaniu do wartości początkowych, które było częściowo odwracalne w trakcie 24-tygodniowego okresu obserwacji. Nie można zatem wykluczyć zmniejszenia płodności u mężczyzn.

Niewydolność serca

W czteroletnim badaniu BPH z zastosowaniem dutasterydu w połączeniu z tamsulosyną z udziałem 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 α_1 -adrenergicznego (12 na 1152 badanych, 1,0%), w porównaniu z badanymi przyjmującymi dutasteryd bez antagonisty receptora α_1 -adrenergicznego (18 na 2953 badanych, 0,6%), placebo i antagonistę receptora α_1 -adrenergicznego (1 na 1399 badanych, $< 0,1\%$) czy placebo bez antagonisty receptora α_1 -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 złośliwości (5-6 punktów w skali Gleasona, 70%).

Większą częstość występowania 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 wykonane 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- α -reduktazy nie jest związane z występowaniem nowotworów gruczołu krokowego o wysokim stopniu złośliwości ani też śmiertelnością związaną z wystąpieniem raka gruczołu krokowego czy ogólną śmiertelnością.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo tamsulosyny

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

Antagoniści receptora α_1 -adrenergicznego mogą obniżać ciśnienie krwi poprzez zmniejszanie obwodowego oporu naczyniowego. Nie obserwowano klinicznie istotnego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi w czasie badań klinicznych tamsulosyny.

Młodzież i dzieci

Randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo w zakresie dawki przeprowadzono u dzieci z neuropatycznym pęcherzem moczowym. Łączną liczbę 161 dzieci (w wieku od 2 do 16 lat) randomizowano i leczono 1 z 3 poziomów dawek tamsulosyny (niska [0,001 do 0,002 mg/kg], średnia [0,002 do 0,004 mg/kg] i wysoka [0,004 do 0,008 mg/kg]) lub placebo. Pierwszorzędowy punkt końcowy był liczbą pacjentów, u których zmniejszyło się ciśnienie punktu nieszczelności wypieracza moczu (ang. detrusor leak point pressure) do poziomu <40 cm H₂O, obliczony w oparciu o dwa pomiary wykonane w ciągu tego samego dnia. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: rzeczywista i procentowa zmiana wartości początkowych ciśnienia punktu nieszczelności wypieracza moczu, poprawa lub stabilizacja wodonercza i wodniaka moczowodu oraz zmiana objętości moczu otrzymanego w wyniku cewnikowania i liczba moczeń podczas cewnikowania zanotowanych w dzienniku cewnikowania. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą otrzymującą placebo i którąkolwiek z 3 grup otrzymujących tamsulosynę, zarówno w pierwszo- jak i drugorzędowych punktach końcowych. Na żadnym z poziomów dawkowania nie obserwowano odpowiedzi zależnej od dawki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W trzech różnych badaniach na zdrowych ochotnikach wykazano biorównoważność pomiędzy produktem Adatam Duo i jednoczesnym stosowaniem dutasterydu i tamsulosyny w osobnych kapsułkach.

Przeprowadzono porównawcze badanie biorównoważności po podaniu pojedynczej dawki na czczo i po posiłku. Zaobserwowano < 50% zmniejszenie C_{max} dla składnika tamsulosyny jako składnika skojarzenia dutasterydu z tamsulosyną w stanie po posiłku w porównaniu ze stanem na czczo. Pokarm miał niewielki (< 10%) wpływ na AUC tamsulosyny.

Porównawcze badania biorównoważności z zastosowaniem dawek wielokrotnych wykazały, że produkt Adatam Duo wykazuje taką samą szybkość i stopień wchłaniania do produktów referencyjnych u zdrowych osobników w stanie stacjonarnym, w warunkach po posiłku.

Wchłanianie

Dutasteryd

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

Tamsulosyna

Tamsulosyna jest wchłaniana z przewodu pokarmowego i wykazuje prawie całkowitą biodostępność. Wchłanianie tamsulosyny chlorowodoru jest zmniejszone po posiłku. Dla zapewnienia porównywalnego stopnia wchłaniania zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Adatam Duo 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 C_{max} są o około dwie trzecie większe niż po zastosowaniu dawki pojedynczej. Pomimo, że te dotyczą pacjentów w podeszłym wieku, należy oczekiwać, że takie same wartości występują u młodszych pacjentów.

Występują znaczne różnice między pacjentami w stężeniu w osoczu zarówno po podaniu pojedynczym, jak i wielokrotnym.

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 (C_{ss}) około 40 ng/ml osiągane jest po upływie 6 miesięcy stosowania dawki 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).

Biotransformacja

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%) zastosowanej dawki 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

Tamsulosyna ma mały efekt pierwszego przejścia ponieważ jest powoli metabolizowana. Większość tamsulosyny występuje w osoczu w postaci niezmienionej substancji czynnej. Jest metabolizowana w wątrobie. U szczurów prawie żadna indukcja mikrosomalnych enzymów wątrobowych nie była spowodowana przez tamsulosynę.

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że CYP3A4 i CYP2D6 są włączone w metabolizm tamsulosyny, podobnie jak w mniejszym stopniu inne enzymy CYP. Zahamowanie CYP3A4 i CYP2D6 metabolizujących produkt leczniczy w wątrobie może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na tamsulosyny chlorowodorek (patrz punkt 4.4 i 4.5). Żaden z metabolitów nie jest bardziej aktywny niż oryginalny składnik.

Eliminacja

Dutasteryd

Podczas stosowania doustnie dutasterydu w dawce dobowej 0,5 mg po uzyskaniu stanu stacjonarnego, od 1,0% do 15,4% (średnio 5,4%) zastosowanej dawki 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).

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

Po podaniu pojedynczej dawki 0,4 mg tamsulosyny w stanie po posiłku oraz w stanie stacjonarnym u pacjentów mierzono okresy półtrwania w fazie eliminacji wynoszące odpowiednio około 10 i 13 godzin.

Osoby w podeszłym wieku

Dutasteryd

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

Zaburzenia czynności nerek

Dutasteryd

Nie 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

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).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają dostępne informacje dotyczące poszczególnych substancji czynnych.

Dutasteryd

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

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

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

Zwiększenie liczby gruczolaków komórek Leydiga u szczurów leczonych dutasterydem opisano w literaturze.

Tamsulosyna

Badania toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych przeprowadzono na myszach, szczurach i psach. Ponadto zbadano toksyczny wpływ na reprodukcję u szczurów, działanie rakotwórcze u myszy i szczurów oraz genotoksyczność *in vivo* i *in vitro*.

Całkowity profil toksyczności, obserwowany podczas stosowania dużych dawek tamsulosyny, odpowiada działaniu farmakologicznemu związanemu z antagonistami receptorów α_1 -adrenergicznych.

Bardzo duże dawki podawane psom spowodowały zmiany w zapisie EKG. Nie jest jednak wiązane to z określonym znaczeniem klinicznym. Tamsulosyna nie ma znaczącego działania genotoksycznego.

Stwierdzono zwiększony odsetek proliferacyjnych zmian w gruczołach sutkowych u samic szczurów i myszy. Jednakże zmiany te, spowodowane prawdopodobnie hiperprolaktynemią i występujące jedynie po podaniu dużych dawek, uważane są za klinicznie nieistotne.

Ocena ryzyka środowiskowego (ang. Environmental Risk Assessment - ERA).

Substancja czynna dutasteryd wykazuje ryzyko środowiskowe dla środowiska wodnego, w szczególności dla ryb.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Ostonka kapsulki twardej:

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelatyna

Kapsulki miękkie z dutasterydem

Zawartość kapsulki:

Mono-di-glicerydy kwasu kaprylowego, Typ II

Butylohydroksytoluen (E 321)

Ostonka kapsulki:

Żelatyna (Typ B, 150 Bloom)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Glicerol

Triglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

Lecytyna sojowa

Peletki z tamsulosyną

Celuloza mikrokrystaliczna

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

Dibutylo sebacynian

Polisorbat 80

Krzemionka koloidalna uwodniona

Wapnia stearynian

Tusz czarny:

Szelak

Glikol propylenowy

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Potasu wodorotlenek

Amonowy wodorotlenek stężony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania: 90 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

7 kapsułek twardych w butelce 35 ml

30 kapsułek twardych w butelce 100 ml

90 kapsułek twardych w butelce 250 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Dutasteryd jest wchłaniany przez skórę, dlatego należy unikać wszelkiego kontaktu z uszkodzoną kapsułką.

W przypadku kontaktu z uszkodzonymi kapsułkami, powierzchnię kontaktu należy natychmiast przemyć wodą z mydłem (patrz punkt 4.4).

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.

Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A

05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25732

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

31.01.2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.03.2021