
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera lecytynę sojową i glikol propylenowy

Ten lek zawiera 299,46 mg glikolu propylenowego w każdej kapsułce, co odpowiada 4,27 mg/kg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Produkt Landulosin to podłużne kapsułki twarde o wymiarach około 24,2 mm x 7,7 mm, z brązowym korpusem i beżowym wieczkiem z wydrukowanym czarnym tuszem napisem C001.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Zmniejszenie ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku)

Zalecana dawka produktu leczniczego Landulosin to jedna kapsułkę (0,5mg+0,4 mg) na dobę.

W uzasadnionych przypadkach można, w celu uproszczenia dawkowania, zastosować produkt leczniczy Landulosin zamiast stosowanego w terapii dwulekowej leczenia skojarzonego dutasterydem i tamsulosyny chlorowodorkiem. W uzasadnionych klinicznie przypadkach można rozważyć

bezpośrednią zmianę z monoterapii dutasterydem lub tamsulosyny chlorowodorkiem na stosowanie produktu leczniczego Landulosin.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę skojarzenia dutasterydu i tamsulosyny. 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 skojarzenia dutasterydu i tamsulosyny, dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, stosowanie produktu leczniczego Landulosin jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne

Należy poinstruować pacjenta o konieczności połknięcia kapsułki w całości około 30 minut po tym samym posiłku każdego dnia. Kapsułek nie należy żuć ani otwierać. 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 leczniczy Landulosin jest przeciwwskazany:

- u kobiet, dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.6);
- u pacjentów z nadwrażliwością na substancje czynne, inne inhibitory 5- α -reduktazy, soję, orzeszki ziemne lub którąkolwiek z innych substancji wymienionych w punkcie 6.1;
- u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym w wywiadzie;
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie skojarzone powinno być zlecone po dokładnej analizie stosunku korzyści do ryzyka z uwagi na możliwość zwiększenia 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 zaślepieniem i kontrolowanym placebo, było obserwowanie wpływu podawania 0,5 mg dutasterydu pacjentom z grupy wysokiego ryzyka zachorowania na raka gruczołu krokowego (grupa obejmowała mężczyzn w wieku od 50 do 75 lat z poziomem PSA (z ang. prostate-specific antigen – swoisty antygen sterczowy) od 2,5 do 10 ng/ml oraz negatywną biopsją gruczołu krokowego wykonaną 6 miesięcy przed włączeniem pacjenta do badania klinicznego) w stosunku do placebo. Wyniki tego badania wykazały zwiększoną częstotliwość występowania raka gruczołu krokowego, klasyfikowanego na 8-10 punktów w skali Gleasona, wśród mężczyzn stosujących dutasteryd (n=29, 0,9%) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (n=19, 0,6%). Związek pomiędzy przyjmowaniem dutasterydu i występowaniem raka gruczołu krokowego, klasyfikowanego na 8-10 punktów w skali Gleasona, jest niejasny. Dlatego też, mężczyźni przyjmujący produkt leczniczy

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

Swoisty antygen sterczowy (PSA)

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

Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Landulosin 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 Landulosin w stosunku do najniższego jego poziomu, może świadczyć o wystąpieniu raka gruczołu krokowego lub o niestosowaniu się pacjenta do zaleceń dotyczących leczenia produktem Landulosin i powinno być dokładnie ocenione, nawet jeśli zmienione wartości zawierają się w zakresie wyników badań uzyskiwanych standardowo u mężczyzn nie przyjmujących inhibitora 5-alfa-reduktazy (patrz punkt 5.1). W trakcie wykonywania porównania stężenia PSA u pacjenta przyjmującego dutasteryd należy również wziąć pod uwagę jego wcześniejsze wyniki PSA.

Po ustaleniu nowego wyjściowego stężenia PSA, leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Landulosin nie wpływa na stosowanie PSA jako wskaźnika w diagnozowaniu wystąpienia raka gruczołu krokowego.

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

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Landulosin oraz okresowo w trakcie leczenia, należy wykonać badania, w tym palpacyjne badanie odbytnicy, mające na celu diagnostykę raka gruczołu krokowego, jak również należy zbadać pacjenta pod kątem występowania innych schorzeń, które mogą wywoływać takie same objawy jak łagodny rozrost gruczołu krokowego.

Działania niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym

W dwóch trwających 4 lata badaniach klinicznych częstość występowania niewydolności serca (wspólna nazwa określająca zgłoszone zdarzenia, głównie niewydolność serca i zastoinową niewydolność serca) była nieznacznie większa wśród pacjentów przyjmujących w skojarzeniu dutasteryd i antagonistę receptora α_1 -adrenergicznego, głównie tamsulosynę, niż wśród pacjentów, u których nie stosowano leczenia skojarzonego. Jednak 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 gruczołu sutkowego

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-alfa-reduktazy (patrz punkt 5.1). Lekarz powinien poinstruować pacjenta, że należy niezwłocznie zgłosić wszelkie zmiany zauważone w tkance piersi, takie jak pojawienie się guzków czy też wydzielina z brodawki sutkowej.

Zaburzenia czynności nerek

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

Niedociśnienie

Ortostatyczne: Tak jak w przypadku innych antagonistów receptora α_1 -adrenergicznego, podczas stosowania tamsulosyny mogą wystąpić spadki ciśnienia krwi mogące w rzadkich przypadkach prowadzić do omdleń. Należy poinstruować pacjenta, że podczas wystąpienia pierwszych objawów niedociśnienia ortostatycznego (zawroty głowy, osłabienie), pacjent powinien usiąść lub położyć się do czasu ustąpienia objawów.

W celu zminimalizowania możliwości wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego, u pacjenta stosującego antagonistów receptora α_1 -adrenergicznego, przed pierwszym użyciem inhibitorów PDE5 parametry hemodynamiczne powinny być stabilne.

Objawowe: Zalecana jest ostrożność podczas jednoczesnego stosowania antagonistów receptora α_1 adrenergicznego, w tym tamsulosyny z inhibitorami PDE5 (np. sildenafil, tadalafil, wardenafil). Antagoniści receptora adrenergicznego alfa₁ oraz inhibitory PDE5 są lekami rozszerzającymi naczynia, które mogą obniżać ciśnienie krwi. Jednoczesne stosowanie leków tych dwóch klas może potencjalnie powodować objawowe niedociśnienie tętnicze (patrz punkt 4.5).

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 żrenicy). IFIS może zwiększać ryzyko wystąpienia powikłań okulistycznych podczas zabiegu i po nim. Z tego powodu u pacjentów, u których planowany jest zabieg usunięcia zaćmy, nie zaleca się rozpoczynać stosowania tamsulosyny.

Podczas kwalifikacji do zabiegu chirurgicznego chirurdzy operujący zaćmę i okuliści powinni zebrać wywiad czy pacjenci z zaplanowanymi zabiegami usunięcia zaćmy stosują lub stosowali produkt leczniczy Landulosin, aby zabezpieczyć odpowiednie środki na wypadek wystąpienia IFIS.

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

Uszkodzone kapsułki

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

Inhibitory CYP3A4 i CYP2D6

Jednoczesne stosowanie tamsulosyny chlorowodoru i silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ketokonazol), lub w mniejszym stopniu z silnymi inhibitorami CYP2D6 (np. paroksetyna) może spowodować zwiększoną ekspozycję na tamsulosynę (patrz punkt 4.5). Dlatego nie zaleca się stosowania tamsulosyny chlorowodoru u pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A4 oraz zaleca się ostrożność u pacjentów przyjmujących umiarkowane inhibitory CYP3A4, silne lub umiarkowane CYP2D6, skojarzenie inhibitorów CYP3A4 i CYP2D6, lub u pacjentów z rozpoznany słabym metabolizmem CYP2D6.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano działania dutasterydu w skojarzeniu z tamsulosyną u pacjentów z chorobami wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Landulosin u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2, 4.3 i 5.2).

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji skojarzenia dutasterydu i tamsulosyny. 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

Dutasteryd jest eliminowany głównie poprzez przemiany metaboliczne. W badaniach *in vitro* wykazano, że głównymi enzymami uczestniczącymi w metabolizowaniu dutasterydu są CYP3A4 oraz CYP3A5. Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji z silnymi inhibitorami CYP3A4. Jednak w populacyjnych badaniach farmakokinetycznych stwierdzono zwiększenie stężenia dutasterydu w surowicy odpowiednio o około 1,6 do 1,8 raza u niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących równocześnie werapamil lub diltiazem (umiarkowane inhibitory CYP3A4 i inhibitory P-glikoproteiny) w porównaniu z innymi pacjentami.

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

Wpływ dutasterydu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

W badaniu obejmującym małą liczbę zdrowych mężczyzn (n=24) dutasteryd stosowany przez dwa tygodnie w dawce 0,5 mg na dobę nie wywierał wpływu na farmakokinetykę tamsulosyny ani terazosyny. W badaniu tym nie stwierdzono również oznak interakcji farmakodynamicznych.

Dutasteryd nie wpływa na farmakokinetykę warfaryny i digoksyny. 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 chlorowodorku z lekami, które mogą obniżać ciśnienie krwi, w tym z lekami znieczulającymi, inhibitorami PDE5 i innymi antagonistami receptora α_1 -adrenergicznego może nasilać działanie hipotensyjne. Skojarzenia dutasteryd + tamsulosyna nie należy stosować jednocześnie z innymi antagonistami receptora α_1 -adrenergicznego.

Jednoczesne stosowanie tamsulosyny chlorowodorku i ketokonazolu (silny inhibitor CYP3A4) powodowało wzrost C_{max} i AUC tamsulosyny chlorowodorku odpowiednio o współczynnik 2,2 i 2,8.

Jednoczesne stosowanie tamsulosyny chlorowodorku i paroksetyny (silny inhibitor CYP2D6) powodowało wzrost C_{max} i AUC tamsulosyny chlorowodorku odpowiednio o współczynnik 1,3 i 1,6. Podobny wzrost ekspozycji spodziewany jest u osób słabo metabolizujących CYP2D6 w porównaniu z osobami intensywnie metabolizującymi w przypadku jednoczesnego podawania z silnym inhibitorem CYP3A4. Skutek jednoczesnego podawania inhibitorów CYP3A4 oraz CYP2D6 z tamsulosyny chlorowodorkiem nie został oceniony klinicznie, jednak istnieje możliwość znacznego zwiększenia ekspozycji na tamsulosynę (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podawanie tamsulosyny chlorowodorku (0,4 mg) i cymetydyny (400 mg co sześć godzin przez sześć dni) powodowało zmniejszenie klirensu (26%) i wzrost AUC (44%) tamsulosyny chlorowodorku. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania skojarzenia dutasteryd + tamsulosyna z cymetydyną.

Nie przeprowadzono rozstrzygających badań dotyczących interakcji pomiędzy tamsulosyny chlorowodorkiem i warfaryną. Wyniki ograniczonych badań *in vitro* i *in vivo* są niejednoznaczne. Jednak diklofenak i warfaryna mogą zwiększać współczynnik eliminacji tamsulosyny. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania warfaryny i tamsulosyny chlorowodorku.

Nie stwierdzono interakcji podczas jednoczesnego stosowania tamsulosyny chlorowodorku z atenololem, enalaprylem, nifedypiną i teofiliną. Jednoczesne podawanie furosemidu zmniejsza stężenie tamsulosyny w osoczu, ale ponieważ stężenie to pozostaje w prawidłowym zakresie, dawkowanie nie musi być dostosowane.

W badaniach *in vitro* diazepam, propranolol, trichlormetiazyd, chlormadynon, amitryptylina, diklofenak, glibenklamid i symwastatyna nie zmieniają stężenia wolnej frakcji tamsulosyny w ludzkim osoczu. Również tamsulosyna nie zmienia stężenia w osoczu wolnych frakcji diazepamu, propranololu, trichlormetiazydu i chlormadynonu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Ciąża

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

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

Podawanie tamsulosyny chlorowodorku ciężarnym samicom szczurów nie powodowało uszkodzenia płodu.

Dane przedkliniczne, patrz punkt 5.3.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dutasteryd lub tamsulosyna przenikają do mleka kobiecego.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu skojarzenia dutasterydu i tamsulosyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia podczas stosowania produktu Landulosin objawów niedociśnienia ortostatycznego, takich jak zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Przedstawione tutaj dane dotyczące jednoczesnego podawania dutasterydu i tamsulosyny pochodzą z analizy przeprowadzonej po 4 latach trwania badania CombAT (ang. *Combination of Avodart and Tamsulosin*), w którym porównywano stosowanie dutasterydu w dawce 0,5 mg i tamsulosyny w dawce 0,4 mg podawanych raz na dobę przez 4 lata w skojarzeniu lub w monoterapii. Wykazano biorównoważność dutasterydu z tamsulosyną z podawanym jednocześnie dutasterydem i tamsulosyną (patrz punkt 5.2). Dostarczono również informacje dotyczące profili zdarzeń niepożądanych poszczególnych składników (dutasteryd i tamsulosyna). Należy zauważyć, że nie wszystkie zdarzenia niepożądane zgłaszane w przypadku poszczególnych składników zostały zgłoszone w przypadku stosowania skojarzenia dutasterydu i tamsulosyny, niemniej jednak zostały one uwzględnione jako informacja dla lekarza.

Dane obejmujące cztery lata leczenia, pochodzące z badania CombAT wykazały, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych, uznanych przez badacza za związane ze stosowanym leczeniem, wynosiła w pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku terapii odpowiednio 22%, 6%, 4% i 2% dla terapii skojarzonej 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.

W poniższej tabeli przedstawiono oceniane przez badacza zdarzenia niepożądane związane z lekami, z częstością występowania większą lub równą 1% w pierwszym roku leczenia w ramach badania CombAT, badań klinicznych monoterapii BPH oraz badania REDUCE.

Ponadto działania niepożądane dla tamsulosyny poniżej opierają się na informacjach dostępnych publicznie. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych może wzrosnąć w przypadku stosowania terapii skojarzonej.

Częstość występowania działań niepożądanych zidentyfikowanych podczas badań klinicznych:

Często: $\geq 1/100$ do $1/10$, Niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $1/100$, Rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $1/1\ 000$, Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$. W obrębie każdej grupy działania niepożądane wymieniono w kolejności zgodnej ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Dutasteryd+ tamsulosyna ^a	Dutasteryd	Tamsulosyna ^c
Zaburzenia układu nerwowego	Omdlenie	-	-	Rzadko
	Zawroty głowy	Często	-	Często
	Ból głowy	-	-	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Niewydolność serca	Niezbyt często	Niezbyt często ^d	-

	(termin złożony) ¹			
	Palpitacje	-	-	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie ortostatyczne	-	-	Niezbyt często
Zaburzenia oddychania, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie błony śluzowej nosa	-	-	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie	-	-	Niezbyt często
	Biegunka	-	-	Niezbyt często
	Nudności	-	-	Niezbyt często
	Wymioty	-	-	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy	-	-	Rzadko
	Zespół Stevensa-Johnsona	-	-	Bardzo rzadko
	Pokrzywka	-	-	Niezbyt często
	Wysypka	-	-	Niezbyt często
	Świąd	-	-	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Priapizm	-	-	Bardzo rzadko
	Impotencja ³	Często	Często ^b	-
	Zmienione (zmniejszone) libido ³	Często	Często ^b	-
	Zaburzenia ejakulacji ^{3^a}	Często	Często ^b	Często
	Zaburzenia piersi ²	Często	Często ^b	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	-	-	Niezbyt często

^a Dutasteryd + tamsulosyna: według badania CombAT – częstości występowania tych działań niepożądanych zmniejszają się w trakcie leczenia od roku 1. do roku 4.

^b Dutasteryd: według badań klinicznych monoterapii BPH

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

^d Badanie REDUCE (patrz punkt 5.1)

¹ Termin złożony „niewydolność serca” obejmuje: zastoinową niewydolnością serca, niewydolność serca, niewydolność lewokomorową, ostrą niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, ostrą niewydolność lewokomorową, niewydolność prawokomorową, ostrą niewydolność prawokomorową, niewydolność komorową, niewydolność sercowo-oddechową, kardiomiopatię rozstrzeniową.

² Obejmuje tkliwość piersi oraz powiększenie piersi.

³ 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 dutasterydu w tym utrzymywaniu się jest nieznaną.

[^] W tym zmniejszona objętość nasienia.

INNE DANE

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

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

Dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu

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 naczyńioruchowy.

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

Podczas nadzoru po wprowadzeniu do obrotu przypadki śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tęczówki (IFIS), typu zespołu małej źrenicy, występujące w czasie operacji usunięcia zaćmy powiązane zostały ze stosowaniem antagonistów receptora α_1 -adrenergicznego, w tym tamsulosyny (patrz również punkt 4.4).

Ponadto w powiązaniu ze stosowaniem tamsulosyny zgłaszano również migotanie przedsionków, arytmie, tachykardię, duszność, krwawienie z nosa, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia, rumień wielopostaciowy, złuszczające zapalenie skóry, zaburzenia wytrysku, wytrysk wsteczny, brak wytrysku i suchość w ustach. Częstość występowania tych działań i rola tamsulosyny w ich występowaniu nie zostały wiarygodnie określone.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dostępnych danych dotyczących przedawkowania skojarzenia dutasterydu z tamsulosyną. Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają dostępne informacje dotyczące poszczególnych substancji czynnych.

Dutasteryd

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

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

Tamsulosyna

Istnieją doniesienia o objawach ostrego przedawkowania w przypadku zastosowania dawki 5 mg tamsulosyny chlorowodoru. Zaobserwowano duże zmniejszenie ciśnienia krwi (skurczowe ciśnienie krwi 70 mm Hg), wymioty i biegunkę, które leczono uzupełnianiem płynów, a pacjenta można było wypisać tego samego dnia. 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: Leki urologiczne, Antagoniści receptorów alfa-adrenergicznych
Kod ATC: G04CA52

Dutasteryd/tamsulosyna jest skojarzeniem dwóch produktów leczniczych: dutasterydu, podwójnego inhibitora 5-alfa-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 obydwie typy izoenzymów (1 i 2) 5-alfa-reduktazy, które biorą udział w konwersji testosteronu do dihydrotestosteronu (DHT). DHT jest androgenem, który przede wszystkim odpowiada za powiększenie gruczołu krokowego i rozwój łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH). Tamsulosyna blokuje receptory α_{1a} i α_{1d} -adrenergiczne mięśniówki gładkiej podścieliska gruczołu krokowego i szyi pęcherza moczowego. Około 75% receptorów α_1 w gruczole krokowym ma podtyp α_{1a} .

Dutasteryd w skojarzeniu z tamsulosyną

Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają dostępne informacje na temat jednoczesnego stosowania dutasterydu i tamsulosyny.

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

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

Uśredniona poprawa (skorygowana średnia poprawy) wskaźnika BPH (BII) od punktu początkowego wynosiła -2,1 jednostek dla terapii skojarzonej, -1,7 dla dutasterydu i -1,5 dla tamsulosyny.

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

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

Głównym punktem końcowym skuteczności w okresie 4 lat leczenia był czas do pierwszego przypadku ostrego zatrzymania moczu lub konieczności leczenia zabiegowego związanego z BPH. Po 4 latach leczenia, stosowanie terapii skojarzonej statystycznie istotnie zmniejszało ryzyko ostrego zatrzymania moczu lub konieczności leczenia zabiegowego związanego z BPH (65,8% zmniejszenie ryzyka $p < 0,001$ [95% CI 54,7% do 74,1%]) w porównaniu do tamsulosyny stosowanej w monoterapii. Częstość występowania ostrego zatrzymania moczu lub leczenia zabiegowego związanego z BPH do 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)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a

	początkowej)			
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.

* Progresa kliniczna została zdefiniowana jako zbiór: pogorszenia IPSS o ≥ 4 punkty, wystąpienia związanych z BPH przypadków ostrego zatrzymania moczu, nietrzymania moczu, zakażeń układu moczowego i niewydolność nerek.

Mierzone w wybranych ośrodkach (13% w grupie zrandomizowanych pacjentów).

a. Dla terapii skojarzonej uzyskano znamienność statystyczną ($p < 0,001$) w porównaniu do tamsulosyny po 48 miesiącach.

b. Dla terapii skojarzonej uzyskano znamienność statystyczną ($p < 0,001$) w porównaniu do dutasterydu po 48 miesiącach.

Dutasteryd

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 4 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 (AUA-SI), maksymalny przepływ w 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 stosującej dutasteryd 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-alfa-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.

Nowotwory gruczołu sutkowego

Przez dwa lata zebrano dane dotyczące 3374 pacjento-lat leczenia dutasterydem w badaniach klinicznych oraz dane z dwuletniego otwartego badania, w których rozpoznano 2 przypadki raka gruczołu sutkowego u mężczyzn będących pacjentami przyjmującymi dutasteryd i jeden przypadek u

pacjenta otrzymującego placebo. W ciągu czterech lat badań klinicznych CombAT i REDUCE, podczas których zebrano dane dotyczące 17489 pacjento-lat leczenia dutasterydem i 5027 pacjento-lat leczenia dutasterydem w skojarzeniu z tamsulosyną, nie odnotowano przypadków raka piersi w żadnej z badanych grup.

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

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

Wpływ na płodność u mężczyzn

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

Działania niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym

W czteroletnim badaniu BPH z zastosowaniem dutasterydu w 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, 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 4126 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 (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 wykonywane po 2 latach w ramach badania REDUCE nie wykazało nowych przypadków raka gruczołu krokowego klasyfikowanych na 8-10 punktów w skali Gleasona.

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

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

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

Wpływ na funkcje seksualne

Wpływ skojarzenia dutasteryd + tamsulosyna na funkcje seksualne został oceniony w podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu, przeprowadzonym na seksualnie aktywnych mężczyznach z BPH (n=243 dutasteryd + tamsulosyna, n=246 placebo). Znacząca statystycznie (p<0,001) zwiększona redukcja (pogorszenie) w wynikach z kwestionariusza MSHQ (z ang. *Men's*

Sexual Health Questionnaire) została zauważona w grupie mieszanej po 12 miesiącach. Redukcja była zwykle powiązana z pogorszeniem się ejakulacji i ogólnym spadku seksualnej satysfakcji niż z samą domeną erekcji. Wyniki te nie miały wpływu na to w jaki sposób badani postrzegali skojarzenie dutasteryd + tamsulosyna, co do którego ocena zadowolenia po 12 miesiącach stosowania była statystycznie wyższa w porównaniu z placebo ($p < 0,05$). W 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.

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

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

Tamsulosyna

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wykazano biorównoważność pomiędzy skojarzeniem dutasterydu i tamsulosyny i jednoczesnym stosowaniem dutasterydu i tamsulosyny w osobnych kapsułkach.

Przeprowadzono porównawcze badanie biorównoważności po podaniu pojedynczej dawki na czczo i po posiłku. Zaobserwowano 30% zmniejszenie C_{max} dla składnika tamsulosyny jako składnika skojarzenia dutasterydu z tamsulosyną w stanie po posiłku w porównaniu ze stanem na czczo. Pokarm nie miał wpływu na AUC tamsulosyny.

Wełnianie

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. Zarówno szybkość jak i stopień wchłaniania tamsulosyny są zmniejszone, gdy przyjmowana jest w ciągu 30 minut od posiłku. Dla zapewnienia porównywalnego stopnia wchłaniania zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Landulosin zawsze po tym samym posiłku. Tamsulosyna wykazuje proporcjonalną do dawki ekspozycję w osoczu.

Po przyjęciu jednorazowej dawki tamsulosyny po posiłku, maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 6 godzinach. W stanie stacjonarnym, który osiągnąć 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.

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 dutasterynu 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 dutasterynu 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 dutasterynu 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 dutasterynu, oraz 6 pozostałych metabolitów (każdy z nich stanowi mniej niż 5% produktów przemiany). W moczu wykryto jedynie śladowe ilości niezmienionego dutasterynu (poniżej 0,1% dawki).

Tamsulosyna

Brak enancjomerycznej biokonwersji z tamsulosyny chlorowodoru [R(-) izomer] do izomeru S(+) u ludzi. Tamsulosyny chlorowodorek jest w znacznym stopniu metabolizowany przez enzymy cytochromu P450 w wątrobie i mniej niż 10% dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Jednak profil farmakokinetyczny metabolitów u ludzi nie został określony. Wyniki badań *in vitro*, wskazują, że CYP3A4 i CYP2D6 są włączone w metabolizm tamsulosyny, podobnie jak w mniejszym stopniu inne izoenzymy 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). Metabolity tamsulosyny chlorowodoru przed wydalaniem nerkowym ulegają intensywnemu sprzężeniu z glukuronidem lub siarczanem.

Eliminacja

Dutasteryd

Wydalenie dutasterynu jest uzależnione od dawki i przebiega równoległe poprzez dwie drogi metaboliczne. Jedna droga ulega nasyceniu w stężeniach klinicznie istotnych, druga nie ulega nasyceniu. W przypadku małych stężeń w surowicy (poniżej 3 ng/ml) dutasteryd jest szybko eliminowany poprzez obie drogi metaboliczne: zależną i niezależną od stężenia. Pojedyncze dawki 5 mg lub mniejsze ulegają szybkiej eliminacji z czasem półtrwania od 3 do 9 dni.

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

Tamsulosyna

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

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

wchłaniania tamsulosyny po podaniu kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu, okres półtrwania w warunkach po posiłku wynosi około 10 godzin, natomiast w stanie stacjonarnym wynosi około 13 godzin.

Osoby w podeszłym wieku

Dutasteryd

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

Tamsulosyna

Porównanie krzyżowe całkowitego narażenia na tamsulosyny chlorowodorek (AUC) i okresu półtrwania wskazuje, że farmakokinetyczne rozmieszczenie tamsulosyny chlorowodorku może być nieznacznie wydłużone u starszych mężczyzn w porównaniu do zdrowych młodych ochotników płci męskiej. Klirens wewnętrzny jest niezależny od wiązania tamsulosyny chlorowodorku z AAG, ale zmniejsza się z wiekiem, powodując 40% ogólną wyższą ekspozycję (AUC) u osób w wieku od 55 do 75 lat w porównaniu z osobami w wieku 20 do 32 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Dutasteryd

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

Tamsulosyna

Farmakokinetykę tamsulosyny chlorowodorku porównano u 6 pacjentów z łagodnym do umiarkowanego ($30 \leq CL_{cr} < 70$ ml/min/1,73 m²) lub umiarkowanym do ciężkiego ($10 \leq CL_{cr} < 30$ ml/min/1,73m²) upośledzeniem czynności nerek i u 6 zdrowych osób ($CL_{cr} > 90$ ml/min/1,73m²). Podczas gdy obserwowano zmianę ogólnego stężenia tamsulosyny chlorowodorku w osoczu w wyniku zmienionego wiązania AAG, niezwiązane (aktywne) stężenie tamsulosyny chlorowodorku, jak również klirens wewnętrzny, pozostawały względnie na stałym poziomie. Z tego powodu pacjenci z niewydolnością nerek nie wymagają dostosowania dawkowania tamsulosyny chlorowodorku. Nie badano jednak pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek ($CL_{cr} < 10$ ml/min/1,73 m²).

Zaburzenia czynności wątroby

Dutasteryd

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

Tamsulosyna

Farmakokinetykę tamsulosyny chlorowodorku porównywano u 8 pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby (klasyfikacja Child-Pugh: stopień A i B) oraz u 8 zdrowych osób. Podczas gdy obserwowano zmianę ogólnego stężenia tamsulosyny chlorowodorku w osoczu w wyniku zmienionego wiązania AAG, niezwiązane (aktywne) stężenie tamsulosyny chlorowodorku nie zmieniało się znacząco, z jedyną niewielką zmianą (32%) w wewnętrznym klirensie niezwiązanego tamsulosyny chlorowodorku. Z tego powodu pacjenci z umiarkowaną niewydolnością wątroby nie wymagają dostosowania dawki tamsulosyny chlorowodorku. Nie badano działania tamsulosyny chlorowodorku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie prowadzono badań nieklinicznych dotyczących skojarzenia dutasterydu z tamsulosyną. Dutasteryd i tamsulosyny chlorowodorek były poddane dokładnej indywidualnej ocenie w badaniach toksyczności na zwierzętach, a wyniki były zgodne ze znanymi działaniami farmakologicznymi inhibitorów 5-alfa-reduktazy i antagonistów receptora adrenergicznego α_1 . Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają dostępne informacje dotyczące poszczególnych substancji czynnych.

Dutasteryd

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

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

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

Tamsulosyna

Badania toksyczności ogólnej i genotoksyczności nie wykazały szczególnego ryzyka dla ludzi, poza tym związanym z właściwościami farmakologicznymi tamsulosyny.

Podczas badań dotyczących rakotwórczości na szczurach i myszach, tamsulosyny chlorowodorek powodował zwiększoną częstość zmian proliferacyjnych gruczołów mlecznych u samic. Wyniki te, które prawdopodobnie są wynikiem hiperprolaktynemii i występują tylko przy wysokich poziomach dawkowania, uważa się za nieistotne klinicznie.

Wysokie dawki tamsulosyny chlorowodorku powodowały odwracalne zmniejszenie płodności u samców szczurów, co prawdopodobnie wynikało ze zmian zawartości nasienia lub zaburzeń wytrysku. Nie oceniano wpływu tamsulosyny na liczbę plemników lub ich ruchliwość.

Podanie tamsulosyny chlorowodorku ciężarnym samicom szczurów i królików w dawce wyższej niż dawka terapeutyczna nie wykazało objawów uszkodzenia płodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Otoczka kapsułki twardej:

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelatyna

Zawartość miękkiej kapsułki dutasterydu:

Glikolu propylenowego monokaprylan, typ II

Butylohydroksytoluen (E 321)

Otoczka kapsułki miękkiej:

Żelatyna

Glicerol

Tytanu dwutlenek (E 171)

Triglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

Lecytyna sojowa (patrz punkt 2)

Peletki tamsulosyny:

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

Celuloza mikrokrystaliczna

Dibutyłu sebacynian

Polisorbat 80

Krzemionka koloidalna uwodniona

Wapnia stearynian

Czarny tusz:

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Glikol propylenowy

Amonowy wodorotlenek stężony

Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z 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

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.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25868

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

28.05.2020

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

28.05.2020