

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adadut, 0,5 mg kapsułki, miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka, miękka zawiera 0,5 mg dutasterydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka, miękka zawiera lecytynę sojową.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka

Kapsułki miękkie produktu leczniczego Adadut to podłużne, miękkie kapsułki żelatynowe (ok. 16,5 x 5,6 mm) koloru jasnożółtego, wypełnione przezroczystym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. benign prostatic hyperplasia, BPH).

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Adadut można stosować w monoterapii lub razem z tamsulozyną (0,4 mg), produktem leczniczym blokującym receptory α (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Dawkowanie

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku):

Zalecana dawka produktu leczniczego Adadut (0,5 mg) przyjmowana doustnie, raz na dobę.

Kapsułki należy połykać w całości, nie należy ich rozgryzać ani otwierać, ponieważ kontakt z zawartością kapsułki może powodować podrażnienie błony śluzowej jamy ustnej i gardła. Kapsułki można zażywać zarówno z posiłkiem, jak i niezależnie od posiłku. Pierwsze działanie lecznicze może wystąpić we wczesnym okresie stosowania, jednak może upłynąć do 6 miesięcy od początku leczenia zanim osiągnięta zostanie skuteczność terapeutyczna. Nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

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 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę dutasterydu, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych

zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2). U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby stosowanie dutasterydu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Adadut jest przeciwwskazany:

- u pacjentów z nadwrażliwością na dutasteryd, inne inhibitory 5 α -reduktazy, soję, orzeszki ziemne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- u kobiet, dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.6).
- u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Terapię skojarzoną należy zalecać wyłącznie po starannej analizie stosunku korzyści do ryzyka, ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka działań niepożądanych (w tym niewydolności serca), oraz po rozważeniu wszystkich opcji terapeutycznych, w tym również monoterapii (patrz punkt 4.2). Ten produkt leczniczy zawiera lecytynę (może zawierać olej sojowy). Nie stosować w razie stwierdzonej nadwrażliwości na orzeszki ziemne albo soję.

Niewydolność serca

W dwóch, trwających 4 lata badaniach klinicznych, częstość występowania niewydolności serca (wspólna nazwa określająca zgłoszone zdarzenia, głównie niewydolność serca i zastoinową niewydolność serca) była większa wśród pacjentów przyjmujących w skojarzeniu dutasteryd i produkt leczniczy blokujący receptory α adrenolityczne, głównie tamsulozynę, niż wśród pacjentów, u których nie stosowano leczenia skojarzonego. W obydwu badaniach, częstość występowania niewydolności serca była mała ($\leq 1\%$) i różniła się między badaniami (patrz punkt 5.1).

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

Przed rozpoczęciem leczenia za pomocą dutasterydu należy wykonać badanie per rectum oraz inne badania wykrywające raka gruczołu krokowego. Badania te należy powtarzać okresowo w trakcie leczenia.

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

Po 6 miesiącach leczenia za pomocą dutasterydu należy wyznaczyć nowe stężenie wyjściowe PSA. Zaleca się monitorowanie stężenia PSA regularnie w trakcie późniejszego leczenia. Każde potwierdzone zwiększenie stężenia PSA, w odniesieniu do stężenia najniższego, w trakcie stosowania dutasterydu może sygnalizować obecność raka gruczołu krokowego (szczególnie o dużym stopniu złośliwości) lub nieprzestrzeganie przez pacjenta zaleceń dotyczących stosowania dutasterydu. Powoduje to konieczność dokładnej oceny, nawet jeżeli wartości te wciąż znajdują się w zakresie normy dla mężczyzn nieprzyjmujących inhibitorów 5 α -reduktazy (patrz punkt 5.1). W ocenie wartości stężenia PSA u pacjentów przyjmujących dutasteryd, należy wziąć pod uwagę wcześniejsze wartości stężenia PSA.

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

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

Rak gruczołu krokowego i nowotwory o wysokim stopniu złośliwości

Wyniki badania klinicznego (REDUCE) z udziałem mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem raka gruczołu krokowego wykazały większą częstość występowania raka gruczołu krokowego o stopniu złośliwości 8-10 punktów w skali Gleasona u pacjentów leczonych dutasterydem w porównaniu z grupą placebo.

Związek pomiędzy dutasterydem, a nowotworem o wysokim stopniu złośliwości nie jest jasny. Pacjenci przyjmujący dutasteryd powinni być regularnie badani pod względem ryzyka raka gruczołu krokowego, włączając w to badanie PSA (patrz punkt 5.1).

Uszkodzone kapsułki

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Nowotwory gruczołów sutkowych

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę dutasterydu

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

Dutasteryd jest eliminowany głównie przez przemiany metaboliczne. W badaniach *in vitro* wykazano, że głównymi enzymami uczestniczącymi w metabolizowaniu dutasterydu są CYP3A4 oraz CYP3A5. Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji produktu leczniczego z silnymi inhibitorami CYP3A4. Jednakże w populacyjnym badaniu farmakokinetycznym stwierdzono zwiększenie stężenia dutasterydu w surowicy odpowiednio o około 1,6 do 1,8 razy 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 dalszego zahamowania 5 α -reduktazy. Należy jednak brać pod uwagę zmniejszenie częstości podawania dutasterydu w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Należy zauważyć, że zahamowanie enzymów może powodować dalsze wydłużenie okresu półtrwania, w wyniku czego uzyskanie stanu stacjonarnego w leczeniu skojarzonym może trwać dłużej niż 6 miesięcy.

Przyjęcie 12 g cholestyraminy godzinę przed podaniem pojedynczej dawki 5 mg dutasterydu nie wpływa na farmakokinetykę dutasterydu.

Wpływ dutasterydu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

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

W badaniu z udziałem małej liczby zdrowych mężczyzn (n = 24) dutasteryd stosowany przez dwa tygodnie w dawce 0,5 mg na dobę nie wywierał wpływu na farmakokinetykę tamsulozyny ani terazosyny. W badaniu tym nie stwierdzono również oznak interakcji farmakodynamicznych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Dutasteryd jest przeciwwskazany u kobiet.

Ciąża

Podobnie jak inne inhibitory 5 α -reduktazy, dutasteryd hamuje przekształcanie testosteronu do dihydrotestosteronu, 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 w dawce 0,5 mg na dobę. 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.

Dane przedkliniczne znajdują się punkcie 5.3.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy dutasteryd przenika do mleka kobiecego.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Dutasteryd w monoterapii

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

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

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

		Częstość występowania na podstawie danych z badań klinicznych
--	--	--

Klasyfikacja narządów i układów	Działanie niepożądane	Częstość występowania w pierwszym roku leczenia (n=2167)	Częstość występowania w drugim roku leczenia (n=1744)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja*	6,0%	1,7%
	Zmiana (zmniejszenie) libido*	3,7%	0,6%
	Zaburzenia wytrysku nasienia*	1,8%	0,5%
	Zaburzenia piersi ⁺	1,3%	1,3%
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne, w tym wysypka, świąd, pokrzywka, miejscowy obrzęk i obrzęk naczyńioruchowy	Częstość oceniana na podstawie danych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu	
		Częstość nieznana	
Zaburzenia psychiczne	Obniżenie nastroju	Częstość nieznana	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie (głównie utrata owłosienia ciała), nadmierne owłosienie	Niezbyt często	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ból i obrzęk jąder	Częstość nieznana	

*Te działania niepożądane dotyczące aktywności seksualnej związane są z leczeniem dutasterydem (w tym w monoterapii i skojarzeniu z tamsulozyną). Te działania niepożądane mogą utrzymywać się po zakończeniu leczenia. W dalszym utrzymywaniu nie jest znana rola dutasterydu.

⁺w tym tkliwość piersi, powiększenie piersi

Dutasteryd w skojarzeniu z produktem leczniczym blokującym receptory α , tamsulozyną

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

Na podstawie analizy danych uzyskanych w czasie trwania badania CombAT stwierdzono, że następujące zdarzenia niepożądane, uznane przez badacza za związane z leczeniem, wystąpiły z częstością większą lub równą 1% podczas pierwszego roku leczenia; w poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania tych zdarzeń niepożądanych podczas czterech lat leczenia:

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

Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy				
	Terapia skojarzona ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,20%
	Dutasteryd	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Tamsulozyna	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
Zaburzenia serca	Niewydolność serca (nazwa wspólna ^b)				
	Terapia skojarzona ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Dutasteryd	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Tamsulozyna	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi. Zaburzenia psychiczne. Badania diagnostyczne	Impotencja ^c				
	Terapia skojarzona ^a	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Dutasteryd	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Tamsulozyna	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	Zaburzone (zmniejszone) libido ^c				
	Terapia skojarzona ^a	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Dutasteryd	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Tamsulozyna	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
	Zaburzenia wytrysku nasienia ^c				
	Terapia skojarzona ^a	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
	Dutasteryd	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Tamsulozyna	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
Zaburzenia piersi ^d					
Terapia skojarzona ^a	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%	
Dutasteryd	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%	
Tamsulozyna	0,8%	0,4%	0,2%	0%	

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

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

^c Te działania niepożądane dotyczące aktywności seksualnej związane są z leczeniem dutasterylem (w tym w monoterapii i skojarzeniu z tamsulozyną). Te działania niepożądane mogą utrzymywać się po zakończeniu leczenia. W dalszym utrzymywaniu nie jest znana rola dutasterylem.

^d W tym tkliwość i powiększenie piersi.

Inne dane

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

Zgłaszano następujące przypadki podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu: rak gruczołów sutkowych u mężczyzn (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem 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

W badaniach przeprowadzonych na ochotnikach podawanie dutasterydu w pojedynczej dawce dobowej do 40 mg (80 – krotność dawki leczniczej) przez 7 dni nie wywołało istotnych działań niepożądanych. W badaniach klinicznych dawka 5 mg na dobę stosowana przez 6 miesięcy nie powodowała innych objawów niepożądanych niż obserwowane w grupie przyjmującej produkt leczniczy w dawce 0,5 mg na dobę. Nie ma specyficznego antidotum, dlatego w przypadku podejrzenia przedawkowania zaleca się zastosowanie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Dutasteryd w monoterapii

Wpływ na DHT i (lub) testosteron:

Wpływ dobowych dawek dutasterydu na zmniejszenie stężenia DHT jest uzależniony od stosowanej dawki produktu leczniczego i obserwowany w ciągu 1 – 2 tygodni (zmniejszenie odpowiednio o 85% i 90%). W grupie z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego przyjmujących dutasteryd w dawce 0,5 mg na dobę, średnie zmniejszenie stężenia DHT w surowicy w pierwszym roku wyniosło 94%, a w drugim 93%. Równocześnie obserwowano jednakowe, 19% zwiększenie stężenia testosteronu w pierwszym i drugim roku.

Wpływ na objętość gruczołu krokowego:

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność dutasterydu w dawce 0,5 mg na dobę w porównaniu z placebo oceniono w 3 dwuletnich, wielośrodkowych, wielonarodowych badaniach kontrolowanych placebo z podwójnie ślełą próbą. W badaniach tych uczestniczyło 4325 mężczyzn zgłaszających umiarkowane do ciężkich objawy łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, z objętością gruczołu krokowego >30 ml i stężeniem PSA w surowicy w zakresie 1,5 –10 ng/ml. Następnie badania kontynuowano przez kolejne 2 lata na zasadzie próby otwartej, a wszyscy uczestnicy tej fazy otrzymywali taką samą dawkę 0,5 mg dutasterydu. Czteroletni okres badania ukończyło 37% pacjentów pierwotnie przydzielonych do grupy placebo oraz 40% pacjentów pierwotnie przyjmujących dutasteryd. Większość (71%) spośród 2340

pacjentów uczestniczących w badaniach prowadzonych na zasadzie próby otwartej ukończyło dodatkowy dwuletni okres obserwacji.

Skuteczność produktu leczniczego oceniono na podstawie następujących mierników: nasilenia dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych mierzonego na podstawie kwestionariusza AUA-SI (American Urological Association Symptom Index), maksymalnego przepływu cewkowego (Q_{max}) oraz częstości występowania ostrego zatrzymania moczu i wskazań do leczenia zabiegowego.

AUA-SI jest kwestionariuszem punktowej oceny dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów, składającym się z 7 pytań (maksymalny wynik 35 punktów). Wyjściowa wartość AUA-SI wynosiła średnio 17 punktów. Po upływie 6 miesięcy, 1 roku i 2 lat leczenia w grupie pacjentów otrzymujących placebo obserwowano zmniejszenie nasilenia objawów średnio odpowiednio o 2,5; 2,5 i 2,3 punktu, a w grupie pacjentów otrzymujących dutasteryd odpowiednio o 3,2; 3,8 i 4,5 punktu. Uzyskane różnice pomiędzy grupami były znamienne statystycznie. Poprawa wartości AUA-SI, stwierdzona w pierwszych dwóch latach podczas badań z podwójnie ślepą próbą, utrzymywała się w kolejnych dwóch latach podczas kontynuacji tych badań na zasadzie próby otwartej.

Q_{max} (maksymalny przepływ cewkowy):

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

Ostre zatrzymanie moczu i interwencje chirurgiczne

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

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

Wpływ na włosy

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

Wpływ na czynność tarczycy:

Wpływ dutasterydu oceniono w grupie zdrowych mężczyzn w rocznym badaniu klinicznym. Przyjmowanie dutasterydu nie wpłynęło na stężenie wolnej tyroksyny, jednak pod koniec rocznego okresu leczenia obserwowano umiarkowane zwiększenie (o 0,4 MCIU/ml) stężenia TSH w porównaniu z placebo. Pomimo zmienności wartości stężenia TSH, średnie stężenia (1,4 – 1,9 MCIU/ml) mieściły się w zakresie wartości prawidłowych (0,5-5/6 MCIU/ml). Stężenia wolnej tyroksyny były 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 piersiowego:

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 gruczołów sutkowych u pacjentów przyjmujących dutasteryd i jeden przypadek u pacjenta otrzymującego placebo.

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

Związek przyczynowy pomiędzy długotrwałym stosowaniem dutasterydu, a wystąpieniem raka gruczołów sutkowych u mężczyzn nie jest jasny.

Wpływ na płodność u mężczyzn

Wpływ stosowania dutasterydu w dawce 0,5 mg na dobę na nasienie oceniany był u zdrowych ochotników w wieku 18-52 lat (n=27 dutasteryd, n=23 placebo) w okresie 52 tygodni 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. Stężenie i morfologia plemników nie uległy zmianie. Po 24 tygodniach okresu obserwacji, średnie procentowe zmniejszenie całkowitej liczby plemników w grupie pacjentów otrzymujących dutasteryd wynosiło 23% w porównaniu do wartości początkowych. Średnie wartości wszystkich parametrów nasienia w trakcie całego badania mieściły się w granicach normy i nie spełniały wcześniej zdefiniowanych kryteriów zmiany znamiennej statystycznie (30%), jednakże u dwóch pacjentów z grupy przyjmującej dutasteryd w 52. tygodniu nastąpiło zmniejszenie liczebności plemników większe niż 90% w porównaniu do wartości początkowych, które było częściowo przemijające w trakcie 24-tygodniowego okresu obserwacji. Nie można zatem wykluczyć prawdopodobieństwa zmniejszenia płodności u mężczyzn.

Dutasteryd w terapii skojarzonej z produktem leczniczym blokującym receptory α , tamsulozyną

Przeprowadzono wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne, z podwójnie ślepą próbą, prowadzone w równoległych grupach, w którym oceniano stosowanie dutasterydu w dawce 0,5 mg/dobę (n=1623) lub tamsulozyny w dawce 0,4 mg/dobę (n=1611) w monoterapii lub w terapii skojarzonej (n=1610) u mężczyzn z umiarkowanym do ciężkiego nasileniem objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH), z objętością gruczołu >30 ml i wartością PSA w granicach 1,5 – 10 ng/ml (badanie CombAT). Około 53% pacjentów uczestniczących w badaniu stosowało wcześniej produkty lecznicze z grupy inhibitorów 5 α -reduktazy lub produkty lecznicze blokujące receptory α . Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności w pierwszych dwóch latach terapii była zmiana wartości wskaźnika w skali IPSS (ang. International Prostate Symptom Score), kwestionariusz zawierający 8 pytań, oparty na kwestionariuszu AUA-SI z dodatkowym pytaniem dotyczącym jakości życia. Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności w pierwszych dwóch latach terapii obejmują zmiany maksymalnego przepływu cewkowego (Q_{max}) i zmiany objętości gruczołu krokowego. Dla terapii skojarzonej uzyskano znamienność w skali IPSS od 3 miesiąca w porównaniu do dutasterydu i od 9 miesiąca w porównaniu do tamsulozyny. Dla terapii skojarzonej uzyskano znamienność dla Q_{max} od 6 miesiąca w porównaniu do zarówno dutasterydu jak i tamsulozyny.

Pierwszorzędownym 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 zmniejszyło 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 tamsulozyny stosowanej w monoterapii. Częstość występowania ostrego zatrzymania moczu lub leczenia zabiegowego związanego z BPH do 4. roku wynosiła 4,2% dla terapii skojarzonej i 11,9% dla tamsulozyny ($p<0,001$). W porównaniu do monoterapii przy użyciu dutasterydu, leczenie skojarzone zmniejszyło ryzyko ostrego zatrzymania moczu lub konieczności leczenia zabiegowego związanego z BPH o 19,6% ($p = 0,18$ [95% CI -10,9% do 41,7%]). Częstość występowania ostrego zatrzymania moczu lub leczenia zabiegowego związanego z BPH do 4. roku wynosiła 4,2% dla terapii skojarzonej i 5,2% dla monoterapii przy użyciu dutasterydu.

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

Oceniana zmienna	Punkt czasowy	Terapia skojarzona	Dutasteryd	Tamsulozyna
ostre zatrzymanie moczu lub konieczność leczenia zabiegowego związanego 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 złożenie: pogorszenia IPSS o ≥ 4 punkty, wystąpienia związanych z BPH przypadków ostrego zatrzymania moczu, nietrzymania moczu, zakażeń układu moczowego i niewydolności nerek.

Mierzone w wybranych ośrodkach (13% z losowo dobranych pacjentów)

^aDla terapii skojarzonej uzyskano znamienność statystyczną ($p < 0,001$) w porównaniu do tamsulozyny w 48 miesiącu.

^bDla terapii skojarzonej uzyskano znamienność statystyczną ($p < 0,001$) w porównaniu do dutasterydu w 48 miesiącu.

Niewydolność serca:

W trwającym cztery lata badaniu BPH z zastosowaniem dutasterydu w skojarzeniu z tamsulozyną, 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 tamsulozyną (10 na 1611 badanych, 0,6%).

W niezależnym, trwającym cztery lata badaniu, z udziałem 8231 mężczyzn w wieku od 50 do 75 lat, z wcześniejszym negatywnym wynikiem biopsji w kierunku raka gruczołu krokowego i wyjściowym stężeniem PSA od 2,5 ng/ml do 10 ng/ml u mężczyzn pomiędzy 50., a 60. rokiem życia oraz od 3 ng/ml do 10 ng/ml dla mężczyzn powyżej 60 lat (badanie REDUCE), odnotowano większą częstość występowania 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 skojarzeniu

z produktem leczniczym blokującym receptory α (12 na 1152 badanych, 1%), w porównaniu z badanymi przyjmującymi dutasteryd bez produktu leczniczego blokującego receptory α (18 na 2953 badanych, 0,6%), placebo i produkt leczniczy blokujący receptory α (1 na 1399 badanych, <0,1%) czy placebo bez produktu leczniczego blokującego receptory α (15 na 2727 badanych, 0,6%) (patrz punkt 4.4).

Rak gruczołu krokowego i nowotwory o wysokim stopniu złośliwości

W trwającym cztery lata badaniu porównującym placebo z dutasterydem, z udziałem 8231 mężczyzn w wieku od 50 do 75 lat, z wcześniejszym negatywnym wynikiem biopsji w kierunku raka gruczołu krokowego oraz wyjściowym stężeniem PSA od 2,5 ng/ml do 10 ng/ml u mężczyzn pomiędzy 50., a 60. rokiem życia i od 3 ng/ml do 10 ng/ml u mężczyzn w wieku powyżej 60 lat (badanie REDUCE), dostępne były wyniki przeprowadzonych biopsji igłowych dla 6706 badanych (głównie wymaganych przez protokół) celem określenia stopnia złośliwości w skali Gleasona. W badaniu zdiagnozowano 1517 przypadków raka gruczołu krokowego. Większość przypadków raka gruczołu krokowego zdiagnozowanego poprzez biopsję, w obu badanych grupach dotyczyła nowotworów o niskim stopniu złośliwości (stopnia złośliwości 5-6 punktów w skali Gleasona, 70%).

Większą częstość raka gruczołu krokowego o stopniu złośliwości 8-10 punktów 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 dutasterylu u mężczyzn będących w grupie ryzyka raka gruczołu krokowego. Odsetek badanych ze zdiagnozowanym rakiem o stopniu złośliwości 8-10 punktów w skali Gleasona był stały w badanych okresach czasu (lata 1-2 i lata 3-4) w grupie leczonej za pomocą dutasterylu (0,5% w każdym okresie czasu), podczas gdy w grupie placebo, odsetek badanych ze zdiagnozowanym rakiem stopniu złośliwości 8-10 punktów w skali Gleasona był niższy w latach 3-4 niż w latach 1-2 (odpowiednio <0,1% wobec 0,5%); patrz punkt 4.4. Nie odnotowano różnicy w częstości występowania raka o stopniu złośliwości 7-10 punktów w skali Gleasona (p=0,81).

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Stężenie w stanie stacjonarnym (Css) około 40 ng/ml osiągnięte jest po upływie 6 miesięcy stosowania produktu leczniczego w dawce 0,5 mg na dobę. Stężenie dutasterylu w nasieniu stanowi około 11,5% stężenia w surowicy.

Eliminacja

Dutasteryd jest intensywnie metabolizowany *in vivo*. *In vitro* dutasteryd jest metabolizowany przez cytochrom P450 3A4 i 3A5 do trzech monohydroksylowych metabolitów i jednego dihydroksylowego metabolitu.

Podczas stosowania doustnie dutasterydu w dawce dobowej 0,5 mg po uzyskaniu stanu stacjonarnego, od 1% do 15,4% (średnio 5,4%) produktu leczniczego jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem. Pozostała część produktu leczniczego jest wydalana z kałem w postaci 4 głównych metabolitów stanowiących odpowiednio 39%, 21%, 7% i 7% wszystkich produktów przemiany dutasterydu oraz 6 pozostałych metabolitów (każdy z nich stanowi mniej niż 5% produktów przemiany). W moczu wykryto jedynie śladowe ilości niezmienionego dutasterydu (poniżej 0,1% dawki).

Wydalanie dutasterydu 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 okresem półtrwania od 3 do 9 dni.

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

Osoby w podeszłym wieku

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, jednak okres półtrwania był krótszy u mężczyzn w wieku poniżej 50 lat. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic okresu półtrwania dutasterydu w grupie wiekowej 50 - 69 lat w porównaniu z pacjentami w wieku powyżej 70 lat.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów 5 α -reduktazy podanie dutasterydu w okresie ciąży powodowało feminizację płodów płci męskiej szczurów i królików. We krwi samic szczurów wykrywano dutasteryd po kopulacji z samcami, którym podawano dutasteryd. W przypadku naczelnych nie obserwowano feminizacji płodów płci męskiej w wyniku podawania dutasterydu w okresie ciąży, w dawkach powodujących osiągnięcie we krwi stężenia o wartości przewyższającej 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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze:

Butylohydroksytoluen (E 321)

Glikolu propylenowego monokaprylan, Typ II

Otoczka kapsułki:

Żelatyna

Glicerol

Tytanu dwutlenek (E171)

Triglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

Lecytyna sojowa

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać blister w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysty blister trójwarstwowy (PVC/PE/PVDC/Aluminium)

10, 30, 50, 60 i 90 kapsułek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Dutasteryd jest wchłaniany przez skórę, dlatego należy unikać bezpośredniego kontaktu z uszkodzonymi kapsułkami. W przypadku kontaktu z uszkodzonymi kapsułkami miejsce kontaktu należy natychmiast przemyć wodą z mydłem (patrz punkt 4.4).

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.

Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A

05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23969

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

8.05.2017

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

05.02.2019