

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20180352

B6/MK/MB-51953

13. 10. 2020

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дутапростам 0,5 mg/0,4 mg твърди капсули  
Dutaprostam 0,5 mg/0,4 mg hard capsules

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 0,5 mg дутастерид (dutasteride) и 0,4 mg тамсулозинов хидрохлорид (tamsulosin hydrochloride), (еквивалентен на 0,367 mg тамсулозин).

#### Помощно вещество с известно действие:

Всяка капсула съдържа следи от лецитин (който може да съдържа соево масло)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Дутапростам представлява продълговати, твърди желатинови капсули номер 0E1 с размери приблизително 24.2 x 7.7 mm, с кафяво тяло и бежово капаче с надпис C001, отпечатан с черно мастило.

Всяка твърда капсула съдържа една мека желатинова капсула дутастерид и пелети с изменено освобождаване, съдържащи тамсулозин.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечението е показано при пациенти с предходно контролиране на заболяването с Тамсулозин и Дутастерид, прилагани едновременно на едно и също ниво, за адекватен контрол на умерено тежка до тежка симптоматика на доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ).

Намаляване на риска от остро задържане на урината (ОЗУ) и хирургическа намеса при пациенти с умерено тежка до тежка симптоматика на ДПХ.

За информация за ефектите от лечението и различните популации пациенти, проучени в клиничните изпитвания, моля вижте точка 5.1.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

*Възрастни (включително пациенти в старческа възраст):*

Препоръчаната доза Дутапростам е една капсула (0,5 mg/0,4 mg) веднъж дневно.

Дутапростам може да се използва за заместване на съвместното приложение (на дутастерид и тамсулозинов хидрохлорид) с цел улесняване на лечението.

##### Специални популации

*Увреждане на бъбречната функция*

Влиянието на увредената бъбречна функция върху фармакокинетиката на дутастерид не е



проучвано. Не се очаква необходимост от промяна на дозата за пациенти с бъбречно увреждане (вижте точки 4.4. и 5.2).

#### *Увреждане на чернодробната функция*

Влиянието на увредената чернодробна функция върху фармакокинетиката на дутастерид не е проучвано, затова лекарството трябва да се прилага внимателно при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане (вижте точка 4.4 и точка 5.2). Не е основателна никаква промяна на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане за тамсулозин. Употребата на Дутапростам при пациенти с тежко чернодробно увреждане е противопоказана (вижте точка 4.3)

#### *Педиатрична популация*

Няма съответстващи показания за употреба на Дутапростам при деца. Безопасността и ефикасността на дутастерид и тамсулозин при деца на възраст < 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1.

#### Начин на приложение

За перорално приложение.

На пациентите трябва да се дадат указания да приемат капсулите около 30 минути след едно и също хранене за деня всеки ден. Капсулите трябва да се поглъщат цели и да не се дъвчат или отварят, тъй като това оказва влияние върху измененото освобождаване на тамсулозин. Контактът със съдържанието на меката капсула дутастерид, която се съдържа в капсулата с твърда обвивка, може да предизвика дразнене на орофарингеалната лигавица.

### **4.3 Противопоказания**

Дутапростам е противопоказан при:

- жени, деца и юноши (вижте точка 4.6).
- пациенти със свръхчувствителност към дутастерид, към други инхибитори на 5-алфа редуктазата, към тамсулозин (включително тамсулозин-индуцирана ангиоедема), соя, фъстъци или към някое от другите помощни вещества, изброени в точка 6.1.
- пациенти с анамнеза за ортостатична хипотония.
- пациенти с тежко чернодробно увреждане.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Комбинирана терапия трябва да се предписва след внимателна оценка на отношението полза-риск поради потенциално повишен риск от нежелани реакции (включително сърдечна недостатъчност) и след обмисляне на алтернативните терапевтични възможности, включително монотерапии.

#### Карцином на простатата и високостепенни тумори

Проучването REDUCE, едно 4-годишно, многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване изследва ефекта на дутастерид 0,5 mg дневно при пациенти с висок риск за рак на простатата (включващо мъже на възраст от 50 до 75 години с нива на PSA от 2,5 до 10 ng/ml и негативна биопсия на простатата 6 месеца преди включването в проучването) в сравнение с плацебо. Резултатите от това проучване показват по-висока честота на Gleason 8 – 10 карциноми на простатата при мъже, лекувани с дутастерид (n = 29, 0,9%) в сравнение с плацебо (n = 19, 0,6%). Връзката между дутастерид и Gleason 8 – 10 карциноми на простатата не е ясна. Следователно, мъжете, приемащи това лекарство, трябва да бъдат оценявани редовно за простатен карцином (вижте точка 5.1).

#### Ефекти върху простатно-специфичния антиген (PSA) и установяване на карцином на простатата

Преди започване на лечение с Дутапростам пациентът трябва да бъде прегледан с цел изключване наличието на други състояния, които могат да предизвикат същите симптоми като



доброкачествената простатна хиперплазия. Преди лечението и на равни интервали след него трябва да се извършва дигитално ректално изследване и когато е необходимо, да се определя наличието на простатно-специфичния антиген (PSA).

Серумната концентрация на простатно-специфичния антиген (PSA) е важен компонент за установяването на карцином на простатата. След 6-месечно лечение, Дутапростам води до намаляване на средните серумни нива на PSA с приблизително 50%.

При пациентите, приемащи Дутапростам, трябва да се установи нова, изходна PSA стойност след 6 месеца лечение с Дутапростам. Препоръчва се редовно проследяване на стойностите на PSA след това. Всяко потвърдено повишаване от най-ниското ниво на PSA по време на лечението с Дутапростам може да е белег за наличие на карцином на простатата или за неповлияване от лечението с Дутапростам, и трябва да се оценява внимателно, дори в случай че такива стойности са все още в рамките на нормалните стойности за мъже, приемащи 5-алфа редуктазен инхибитор (вижте точка 5.1). При интерпретирането на стойността на PSA за пациент, който приема дутастерид, за сравнение трябва да се потърсят предишни стойности на PSA.

Лечението с Дутапростам не пречи на използването на PSA като помощно средство в диагностиката на карцинома на простатата след установяването на нова изходна стойност. (вижте точка 5.1).

Серумните нива на общия PSA се връщат към изходните стойности до 6 месеца след преустановяване на лечението. Съотношението между свободния и общия PSA остава постоянно, дори под влияние на Дутапростам. Ако клиничните специалисти изберат да използват относителния дял (%) на свободния PSA като помощно средство за установяване на карцином на простатата при мъже, лекувани с Дутапростам, няма да е необходима корекция на стойността му.

#### Сърдечна недостатъчност

В две 4-годишни клинични проучвания, честотата на сърдечната недостатъчност (комбиниран термин за докладвани събития, главно сърдечна недостатъчност и конгестивна сърдечна недостатъчност) е малко по-висока при лицата, които приемат комбинацията от дутастерид и алфа-блокери, главно тамсулозин, отколкото сред лицата, приемащи комбинацията. Обаче, честотата на сърдечна недостатъчност при тези изпитвания е по-ниска във всички активно лекувани групи в сравнение с плацебо групата, и други налични данни за дутастерид или алфа-блокери не подкрепят заключение за повишени сърдечно-съдови рискове (вижте точка 5.1)

#### Новообразувания на млечната жлеза

Налични са доклади за карцином на гърдата при мъже, приемащи дутастерид в клинични проучвания и по време на постмаркетинговия период. Епидемиологични проучвания обаче не показват повишаване на риска от развитие на карцином на гърдата при мъже при употреба на 5-алфа редуктазни инхибитори (вижте точка 5.1). Лекарите трябва да информират пациентите си да докладват веднага промени в тъканта на гърдата, като бучки или поява на секрет от зърната.

#### Капсули с нарушена цялост

Дутастерид се резорбира през кожата, поради което жените, децата и юношите трябва да избягват контакт с капсули с нарушена цялост (вижте точка 4.6). При контакт с капсули с нарушена цялост, областта на контакт трябва незабавно да се измие с вода и сапун.

#### Увреждане на чернодробната функция

Дутапростам не е проучван при пациенти с чернодробно заболяване. Дутапростам трябва да се прилага внимателно при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане (вижте точки 4.2, 4.3 и 5.2).

#### Увреждане на бъбречната функция

Лечението на пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция (креатининът в кръвта над



10 ml/min) трябва да се осъществява с повишено внимание, тъй като при тази група пациенти не са провеждани клинични изпитвания.

#### Хипотония

Както при други  $\alpha$  1-адренорецепторни антагонисти, в отделни случаи лечението с тамсулозин може да предизвика понижаване на кръвното налягане, което в редки случаи може да причини припадък. При първи признаци на ортостатична хипотония (замаяност, слабост), пациентът трябва да седне или легне, докато симптомите изчезнат.

#### Синдром на интраоперативно атоничния ирис

При някои пациенти, които се лекуват понастоящем или са били лекувани преди с тамсулозин, по време на операция на катаракта е наблюдаван синдромът на интраоперативно атоничния ирис (Intraoperative Floppy Iris Syndrome – IFIS, вариант на синдрома на тясната зеница). IFIS може да повиши риска от очни усложнения по време на и след операцията.

Поради тази причина не се препоръчва започване на лечение с тамсулозин при пациенти с насрочена операция на катаракта. При предоперативна оценка, екипите от хирурзи и офталмолози трябва да вземат предвид дали пациентите, на които предстои операция на катаракта, приемат или са приемали тамсулозин, за да се гарантира, че ще бъдат взети подходящи мерки за справяне с IFIS при операция.

Спирането на приема на тамсулозин 1 – 2 седмици преди операцията на катаракта се смята за полезно, но реалната полза и продължителността на периода от време, за който лекарството трябва да се спре преди операцията на катаракта, все още не са установени. IFIS се съобщава също при пациенти, преустановили приема на тамсулозин по-дълго време преди операцията на катаракта.

#### Инхибитори на CYP3A4 и CYP2D6

Тамсулозинов хидрохлорид не трябва да се прилага в комбинация с мощни инхибитори на CYP3A4 или при пациенти с фенотип на слаби метаболитатори на CYP2D6. Тамсулозинов хидрохлорид трябва да се използва внимателно в комбинация с мощни и умерени инхибитори на CYP3A4 (вижте точка 4.5).

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Посочената по-долу информация отразява наличните данни за отделните съставки.

#### Дутастерид

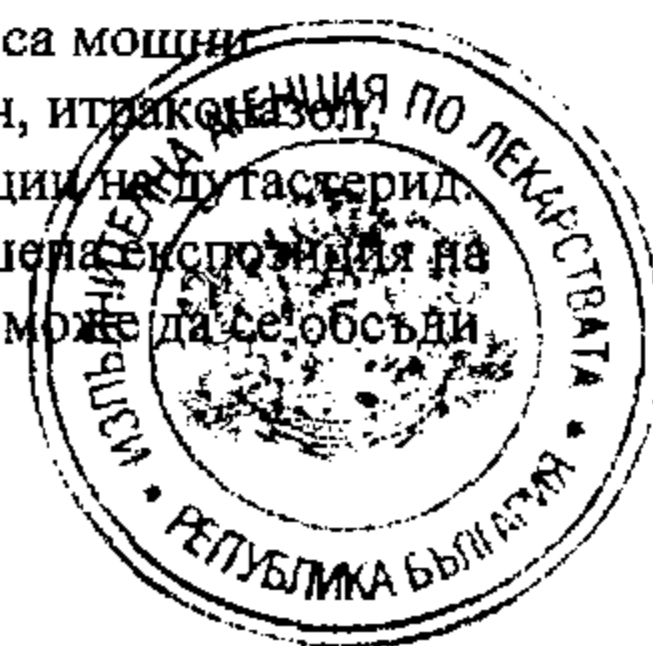
За информация относно понижаването на стойностите на серумния PSA по време на лечение с дутастерид, както и за насоки за установяване на карцином на простатата, моля вижте точка 4.4.

#### *Ефекти на други лекарства върху фармакокинетиката на дутастерид*

Едновременно лечение с инхибитори на CYP3A4 и/или Р-гликопротеин:

Дутастерид се елиминира главно чрез метаболизиране. In vitro проучванията показват, че това метаболизиране се катализира от CYP3A4 и CYP3A5. Не са провеждани насочени проучвания за взаимодействия с мощни инхибитори на CYP3A4. Въпреки това, при популационно фармакокинетично проучване концентрациите на серумния дутастерид са били съответно средно 1,6 до 1,8 пъти по-високи при малък брой пациенти, при които съвместно са прилагани верапамил или дилтиазем (умерени инхибитори на CYP3A4 и инхибитори на Р-гликопротеин), в сравнение с останалите пациенти.

Продължителният прием на комбинацията на дутастерид с лекарства, които са мощни инхибитори на ензима CYP3A4 (например ритонавир, индинавир, нефазодон, итраконазол, кетоназол, приложени перорално), може да повиши серумните концентрации на дутастерид. Вероятността за допълнително инхибиране на 5-алфа редуктазата при повишена експозиция на дутастерид е малка. Ако обаче се установят нежелани лекарствени реакции, може да се обсъди намаляване на честотата на приема на дутастерид.



Трябва да се отбележи, че в случай на ензимно инхибиране, дългото време на полуживот може да се удължи допълнително и достигането на ново равновесно състояние може да се постигне след повече от 6 месеца съпътстващо лечение.

Приложението на 12 g холестирамин един час след прием на еднократна доза от 5 mg дутастерид не е повлияло фармакокинетиката на дутастерид.

#### *Ефекти на дутастерид върху фармакокинетиката на други лекарства*

В клинично проучване с малък брой участници (n = 24) в продължение на две седмици при здрави мъже, дутастерид (0,5 mg дневно) не е оказал ефект върху фармакокинетиката на тамсулозин или теразозин. Също така, в това проучване не е установено фармакодинамично взаимодействие.

Дутастерид не повлиява фармакокинетиката на варфарин или дигоксин. Това показва, че дутастерид не инхибира/индуцира CYP2C9 или транспортната молекула Р-гликопротеин. In vitro проучванията за взаимодействия показват, че дутастерид не инхибира ензимите CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4.

#### Тамсулозин

Едновременното приложение на тамсулозин с лекарства с други алфа1-адренорецепторни антагонисти би могло да доведе до засилени хипотензивни ефекти.

Едновременното приложение на тамсулозинов хидрохлорид с мощни инхибитори на CYP3A4 може да доведе до повишена експозиция на тамсулозинов хидрохлорид. Едновременното приложение с кетоназол (мощен CYP3A4 инхибитор) води до повишаване на AUC и C<sub>max</sub> на тамсулозинов хидрохлорид с коефициент съответно 2,8 и 2,2.

Тамсулозинов хидрохлорид не трябва да се прилага в комбинация с мощни инхибитори на CYP3A4 или при пациенти с фенотип на слаби метаболитатори на CYP2D6.

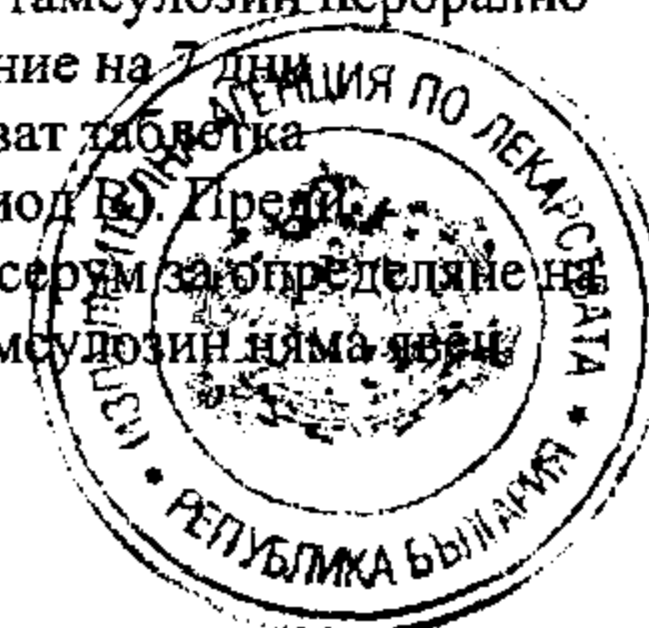
Тамсулозинов хидрохлорид трябва да се използва внимателно в комбинация с мощни и умерени инхибитори на CYP3A4. Едновременното приложение на тамсулозинов хидрохлорид с пароксетин (мощен CYP2D6 инхибитор) води до повишаване на C<sub>max</sub> и AUC на тамсулозин с коефициент съответно 1,3 и 1,6, но тези повишения не се считат за клинично значими.

Не са наблюдавани взаимодействия при приложение на тамсулозинов хидрохлорид съвместно с атенолол, еналаприл или теофилин. Едновременният прием на циметидин води до повишаване на плазмените нива на тамсулозин, докато при фуроземид се наблюдава спад, но тъй като нивата остават в нормалните граници, не се налага корекция на дозата.

In vitro свободната фракция на тамсулозин в човешката плазма не се променя нито от диазепам, нито от пропранолол, трихлорметиазид, хлормадион, амитриптилин, диклофенак, глибенкламид, симвастатин и варфарин. Тамсулозин също не променя свободните фракции на диазепам, пропранолол, трихлорметиазид и хлормадион.

Диклофенак и варфарин, обаче, могат да увеличат процента на елиминация на тамсулозин.

Здрави доброволци получават едно и също лечение в рамките на 3 периода на лечение във фаза I проучване за взаимодействия от типа лекарство-лекарство. По време на период А пациентите получават еднократна доза от 0,5 mg дутастерид перорално след хранене под формата на мека желатинова капсула. По време на период Б пациентите получават 0,2 mg тамсулозин перорално веднъж дневно (орално разпадаща се таблетка) след хранене в продължение на 7 дни непосредствено след закуска. През ден 5 от период Б пациентите получават таблетка тамсулозин от 0,2 mg едновременно с капсула дутастерид от 0,5 mg (период В). През ден 5 дозирането и в няколко времеви точки до 72 часа след дозирането е взет серум за определяне на концентрациите на дутастерид и тамсулозин. В равновесно състояние тамсулозин няма ефект



ефект върху фармакокинетиката на дутастерид. Дутастерид и тамсулозин се понасят добре при самостоятелно приложение и в комбинация.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Употребата на Дутапростам при жени е противопоказана. Не са провеждани проучвания за установяване на ефекта на Дутапростам върху бременността, кърменето и фертилитета. Дадената по-долу информация отразява наличната информация за отделните съставки (вижте точка 5.3).

##### Бременност

Както и останалите инхибитори на 5-алфа редуказата, дутастерид инхибира превръщането на тестостерона в дихидротестостерон и ако е приложен на жена, бременна с мъжки фетус, дутастерид може да потисне развитието на външните полови органи на фетуса (вижте точка 4.4). В спермата на лица, приемащи дутастерид, се установяват малки количества дутастерид. Не е известно дали мъжки фетус ще бъде повлиян негативно, ако майката има контакт със спермата на пациент, лекуван с дутастерид (рискът за такова увреждане е най-голям през първите 16 седмици от бременността).

Подобно на всички инхибитори на 5-алфа редуказата, когато партньорката на пациента е бременна или е възможно да е бременна, се препоръчва да се използва презерватив по време на полов акт с цел да се избегне контакт на партньорката със спермата на пациента. За информация относно предклиничните данни вижте точка 5.3.

##### Кърмене

Не е известно дали дутастерид се екскретира в кърмата при хора

##### Фертилитет

Има съобщения, че дутастерид повлиява характеристиките на спермата (намаление на броя на сперматозоидите, обема на спермата и подвижността на сперматозоидите) при здрави мъже (вижте точка 5.1). Възможността за намаление на мъжкия фертилитет не може да бъде изключена.

Не са оценявани ефектите на тамсулозинов хидрохлорид върху броя на сперматозоидите или функцията на спермата.

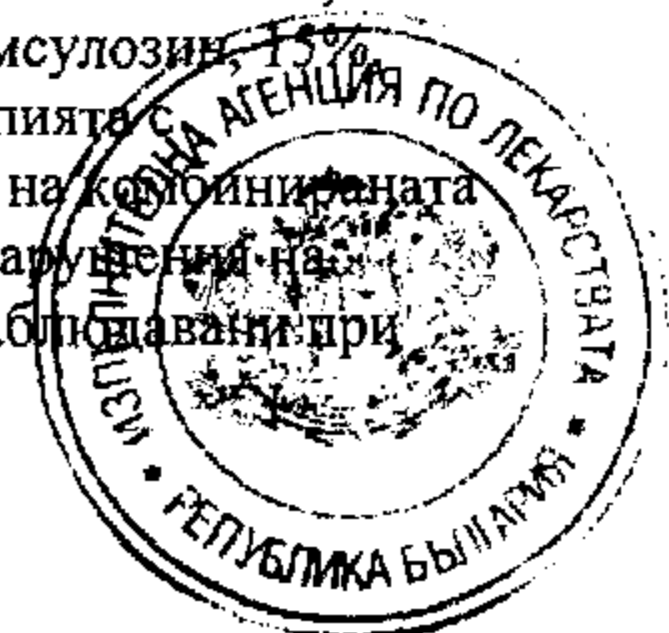
#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не се очаква дутастерид да пречи на способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат информирани за възможната поява на симптоми като замаяване, докато приемат тамсулозин.

#### 4.8 Нежелани ефекти

##### Приложение на дутастерид заедно с алфа-блокери тамсулозин

Данни от 4-годишното проучване CombAT, сравняващо резултатите при прием на дутастерид 0,5 mg (n = 1623) и тамсулозин 0,4 mg (n = 1611) веднъж дневно поотделно и заедно (n = 1610), показват, че честотата на всичките, оценени от изследователя като лекарствено-свързани нежелани реакции по време на първата, втората, третата и четвъртата година от лечението, са били съответно 22%, 6%, 4% и 2% за комбинираната терапия дутастерид + тамсулозин, 15%, 6%, 3% и 2% за монотерапията с дутастерид и 13%, 5%, 2% и 2% за монотерапията с тамсулозин. По-високата честота на нежелани лекарствени реакции в групата на комбинираната терапия през първата година от лечението е свързана с по-висока честота на нарушения на възпроизводителната система, по-специално на нарушения на еякулацията, наблюдавани при тази група.



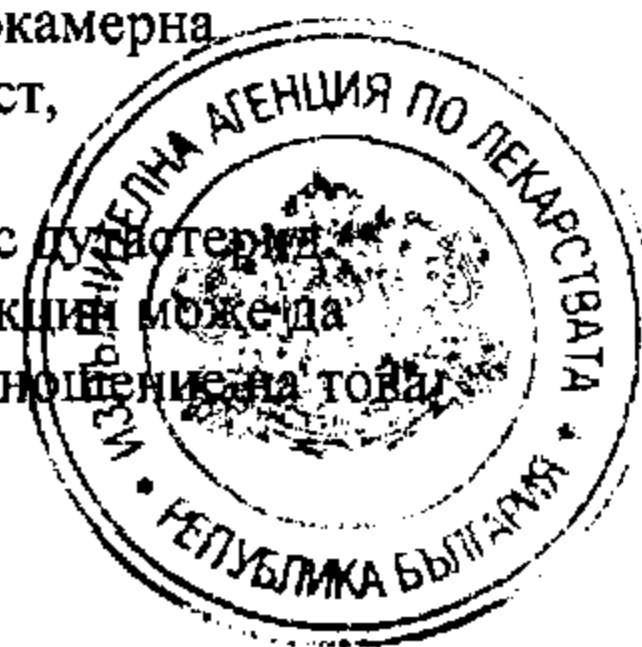
Оценените от изследователя като лекарствено-свързани нежелани реакции се съобщават с честота от 1% или повече по време на първата година от лечението в проучването CombAT. Честотата на тези събития по време на четирите години на лечение са показани в таблицата по-долу.

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота през периода на лечение			
		Година 1 (n = 1610)	Година 2 (n = 1428)	Година 3 (n = 1283)	Година 4 (n = 1200)
Системо-органен клас	Комбинация <sup>a</sup> (n)	(n = 1610)	(n = 1428)	(n = 1283)	(n = 1200)
	Дутастерид	(n = 1623)	(n = 1464)	(n = 1325)	(n = 1200)
	Тамсулозин	(n = 1611)	(n = 1468)	(n = 1281)	(n = 1112)
Нарушения на нервната система	Замайване				
	Комбинация <sup>a</sup>	1,4%	0,1%	<0,1%	0,20%
	Дутастерид	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
Сърдечни нарушения	Тамсулозин	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
	Сърдечна недостатъчност (комбиниран термин <sup>b</sup> )				
	Комбинация <sup>a</sup>	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Дутастерид	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Тамсулозин	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
	Импотентност <sup>a</sup>				
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Комбинация <sup>a</sup>	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Дутастерид	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Тамсулозин	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	Променено (намалено) либидо <sup>a</sup>				
	Комбинация <sup>a</sup>	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Дутастерид	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Тамсулозин	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
	Нарушения на еякулацията <sup>a</sup>				
	Комбинация <sup>a</sup>	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
	Дутастерид	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Тамсулозин	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	Нарушения на млечната жлеза <sup>a</sup>				
Комбинация <sup>a</sup>	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%	
Дутастерид	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%	
Тамсулозин	0,8%	0,4%	0,2%	0%	

а Комбинация = дутастерид 0,5 mg веднъж дневно плюс тамсулозин 0,4 mg два пъти дневно.

б Комбинираният термин сърдечна недостатъчност включва конгестивна сърдечна недостатъчност, сърдечна недостатъчност, левокамерна недостатъчност, остра сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок, остра левокамерна недостатъчност, деснокамерна недостатъчност, остра деснокамерна недостатъчност, камерна недостатъчност, кардиопулмонална недостатъчност, конгестивна кардиомиопатия.

в Тези нежелани реакции в сексуалната функция се свързват с лечението с дутастерид (включително монотерапия и комбинация с тамсулозин). Тези нежелани реакции може да персистират след преустановяване на лечението. Ролята на дутастерид по отношение на това



персистиране не е изяснена.

г Включва напрежение и уголемяване на гърдите. В допълнение, нежеланите ефекти на съответния индивидуален компонент се базират на обществено достъпна информация. Честотата на нежеланите събития може да се повиши при прилагане на комбинирана терапия. В допълнение, нежеланите ефекти на съответния индивидуален компонент се базират на обществено достъпна информация. Честотата на нежеланите реакции може да се повиши при прилагане на комбинирана терапия.

Честота на нежеланите реакции, установена от клинични изпитвания:

Чести;  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ , Нечести;  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ , Редки;  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ , Много редки;  $< 1/10\ 000$ . Във всяка групировка по системо-органични класове (SOC) нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органичен клас	Нежелани реакции	Дутастерид <sup>a</sup>	Тамсулозин <sup>b</sup>
Нарушения на нервната система	Синкоп	-	Редки
	Замайване	-	Чести
	Главоболие		Нечести
Сърдечни нарушения	Сърдечна недостатъчност (Комбиниран термин <sup>1</sup> )	Нечести <sup>a</sup>	
	Палпитации		Нечести
Съдови нарушения	Ортостатична хипотония		Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Ринит		Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Запек		Нечести
	Диария		Нечести
	Гадене		Нечести
	Повръщане		Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Ангиедем		Редки
	Синдром на Stevens-Johnson		Много редки
	Уртикария		Нечести
	Обрив		Нечести
	Пруритус		Нечести
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Приапизъм		Много редки
	Импотентност <sup>3</sup>	Чести	-
	Променено (намалено) либидо <sup>3</sup>	Чести	-
	Нарушения на еякулацията <sup>3</sup>	Чести	Чести
	Нарушения на млечната жлеза <sup>2</sup>	Чести	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения		Нечести

<sup>a</sup> Дутастерид: от клиничните проучвания с монотерапия на ДПХ.

<sup>b</sup> Тамсулозин: от основния профил на безопасност в ЕС (EU Core Safety Profile) на тамсулозин

<sup>a</sup> Проучване REDUCE (вижте точка 5.1).

<sup>1</sup> Комбинираният термин сърдечна недостатъчност включва конгестивна сърдечна недостатъчност, сърдечна недостатъчност, левокамерна недостатъчност, остра сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок, остра левокамерна недостатъчност, деснокамерна





недостатъчност, остра деснокамерна недостатъчност, камерна недостатъчност, кардиопулмонална недостатъчност, конгестивна кардиомиопатия.

<sup>1</sup> Включва напрежение и уголемяване на гърдите.

<sup>3</sup> Тези нежелани реакции в сексуалната функция се свързват с лечението с дутастерид (включително монотерапия и комбинация с тамсулозин). Тези нежелани реакции може да персистируют след преустановяване на лечението. Ролята на дутастерид по отношение на това персистиране не е изяснена.

#### Други данни

Проучването REDUCE показва по-висока честота на Gleason 8 – 10 карциноми на простатата при мъжете, лекувани с дутастерид, в сравнение с плацебо (вижте точки 4.4 и 5.1). Не е установено дали ефектът на дутастерид за намаляване обема на простатата или свързани с проучването фактори са повлияли върху резултатите в това проучване.

Следното е докладвано в клинични изпитвания и постмаркетингова употреба: карцином на гърдата при мъже (вижте точка 4.4).

#### Постмаркетингови данни

Нежеланите лекарствени реакции от постмаркетинговото наблюдение в целия свят са установени от спонтанните постмаркетингови доклади, поради което реалната честота не е известна.

#### Дутастерид:

##### *Нарушения на имунната система*

С неизвестна честота: Алергични реакции, включително обрив, сърбеж, уртикария, локализиран оток и ангиоедем.

##### *Психични нарушения*

С неизвестна честота: Депресия

##### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Нечести: Алопеция (загуба на окосмяване, главно по тялото), хипертрихоза.

##### *Нарушения на възпроизводителната система и гърдата*

Неизвестна честота: Болка и подуване на тестисите

#### Тамсулозин:

Във връзка с употребата на тамсулозин са докладвани предсърдно мъждене, аритмия, тахикардия и диспнея. Честотата на събитията и ролята на тамсулозин за тяхното причиняване не могат да бъдат определени със сигурност.

По време на постмаркетинговото наблюдение съобщения за синдрома на интраоперативно атоничния ирис (IFIS) се свързват с терапия с тамсулозин (вижте точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9 Предозиране

Представената по-долу информация отразява наличната информация за отделните съставки.

#### Дутастерид

При изпитвания при доброволци са прилагани еднократни дневни дози дутастерид до 40 mg



дневно (80 пъти терапевтичната доза) в продължение на 7 дни без значими проблеми, свързани с безопасността. При клиничните изпитвания на участниците са прилагани дози от 5 mg дневно за 6 месеца без допълнителни нежелани реакции спрямо наблюдаваните при терапевтични дози от 0,5 mg. Няма специфичен антидот на дутастерид, поради това при подозрение за предозиране трябва да се назначи подходящо симптоматично и поддържащо лечение.

### Тамсулозин

#### *Симптоми*

Предозирането с тамсулозинов хидрохлорид потенциално може да доведе до тежки хипотензивни ефекти. Тежки хипотензивни ефекти са наблюдавани на различни нива на предозиране.

#### *Лечение*

При случаите на остра хипотония след предозиране трябва да се осигури сърдечно-съдова поддръжка на пациента. Кръвното налягане може да се възстанови и сърдечният ритъм да се нормализира с поставяне на пациента в легнало положение. Ако това не помогне, могат да се използват обемозаместители и при необходимост вазопресори. Трябва да се проследява бъбречната функция и да се прилага общоподдържащо лечение. Малко вероятно е диализата да помогне, тъй като тамсулозин е свързан във висока степен с плазмените протеини.

За забавяне на резорбцията могат да се вземат мерки като предизвикване на повръщане. При прием на големи количества лекарство може да се направи стомашна промивка и да се приложат активен въглен и осмотичен лаксатив като натриев сулфат.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Алфа-адренорецепторни антагонисти, АТС код: G04CA52

Дутастерид-тамсулозин е комбинация от две лекарства: дутастерид, двоен инхибитор на 5  $\alpha$ -редуктазата (5 АРИ) и тамсулозинов хидрохлорид, антагонист на  $\alpha 1a$  и  $\alpha 1d$  адренорецептори. Тези лекарства имат допълващи се механизми на действие, които бързо подобряват симптомите, потока на урината и намаляват риска от остра задръжка на урината (ОЗУ) и необходимостта от оперативна намеса за ДПХ.

Дутастерид инхибира както тип 1, така и тип 2 изоензимите на 5 алфа-редуктазата, които отговарят за превръщането на тестостерона в дихидротестостерон (ДХТ). ДХТ е основният андроген, отговорен за нарастването на простата и развитието на ДПХ. Тамсулозин инхибира  $\alpha 1a$  и  $\alpha 1d$  адренергичните рецептори в гладките мускули на простатната строма и в шийката на пикочния мехур. Приблизително 75% от  $\alpha 1$ -рецепторите в простатата са от субтип  $\alpha 1a$ . Тамсулозин се свързва селективно и конкурентно с постсинаптичните  $\alpha 1$ -адренорецептори, по-конкретно подтипове  $\alpha 1A$  и  $\alpha 1D$ . Той предизвиква отпускане на простатния гладък мускул и уретрата.

#### Приложение на дутастерид заедно с тамсулозин

Клинични проучвания, изучаващи комбинираната терапия с инхибитора на 5-алфа редуктазата дутастерид и антагониста на  $\alpha 1$ -адренергичните рецептори тамсулозин, показват значително подобрение от изходното ниво спрямо всяко от лекарствата поотделно.

Дутастерид 0,5 mg/дневно (n = 1623), тамсулозин 0,4 mg/дневно (n = 1611) или комбинацията от дутастерид 0,5 mg плюс тамсулозин 0,4 mg (n = 1610) са оценени при мъже с умерено до тежка симптоматика на ДПХ с обем на простатата  $\geq 30$  ml и стойности на PSA в граници от 1,5 – 10 ng/ml в 4-годишно многоцентрово, многонационално, рандомизирано, двойно слепо изпитване в паралелни групи. Приблизително 53% от участниците са били лекувани в миналото с инхибитор на 5-алфа редуктазата или алфа1-адренорецепторен антагонист. Първичната



крайна точка за ефикасност през първите 2 години от лечението е била промяна в сбора по International Prostate Symptom Score (IPSS) – Международен въпросник за простатната симптоматика, 8-точкова система, основаваща се на AUA-SI, с допълнителен въпрос за качеството на живот.

Вторичните крайни точки за ефикасност през 2-те години са включвали скорост на върховия уринен поток (Qmax) и обема на простатата. Комбинацията е постигнала значимост за IPSS от Месец 3 в сравнение с дутастерид и от Месец 9 в сравнение с тамсулозин. За Qmax комбинацията е постигнала значимост от Месец 6 в сравнение с дутастерид и тамсулозин.

Комбинирането на дутастерид и тамсулозин осигурява по-голямо подобрене на симптомите в сравнение с всяка от съставките, приложена самостоятелно. След 2 години лечение комбинираната терапия е показала статистическо значимо средно подобрене на резултатите от сборовете на симптомите спрямо изходната стойност с -6,2 единици.

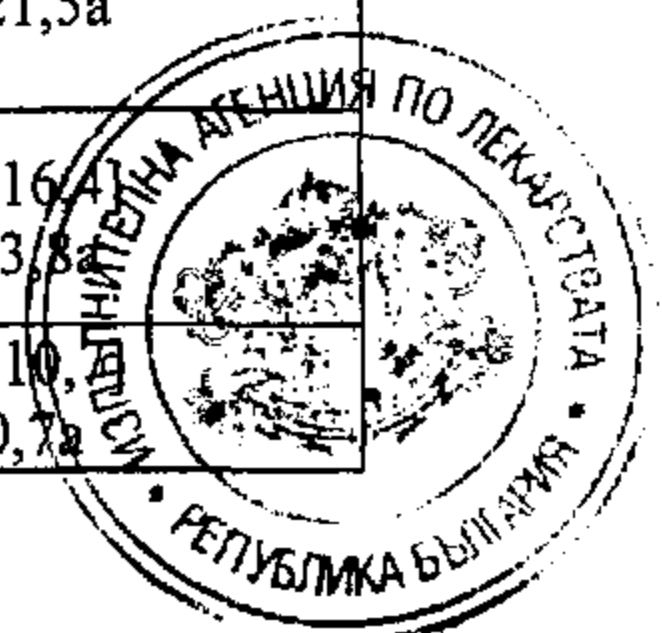
Коригираното средно подобрене на скоростта на уринния поток от изходните стойности е 2,4 ml/секунда за едновременната терапия, 1,9 ml/секунда за дутастерид и 0,9 ml/секунда за тамсулозин. Коригираното средно подобрене на BPH Impact Index (BII) от изходните стойности е -2,1 единици за едновременната терапия, -1,7 за Дутастерид и -1,5 за тамсулозин. Тези подобрения в скоростта на уринния поток и BII са статистически значими за комбинираната терапия в сравнение с монотерапия с което и да е от двете лекарства.

Намалението на общия простатен обем и обема на преходната зона след 2 години лечение е статистически значимо за комбинираната терапия в сравнение с монотерапия с тамсулозин.

Първичната крайна точка за ефикасност при 4-годишно лечение е била времето до първия случай на ОЗУ или хирургична намеса, свързана с ДПХ. След 4-годишно лечение, комбинираната терапия статистически значимо намалява риска от ОЗУ или хирургична намеса, свързана с ДПХ (65,8% намаление на риска  $p < 0,001$  [95% CI 54,7% до 74,1%]) в сравнение с монотерапия с Тамсулозин. Случаите на ОЗУ или хирургична намеса, свързана с ДПХ, до Година 4 са били 4,2% при комбинираната терапия и 11,9% за тамсулозин ( $p < 0,001$ ). В сравнение с монотерапия с дутастерид комбинираната терапия намалява риска от ОЗУ или хирургична намеса, свързана с ДПХ, с 19,6% ( $p = 0,18$  [95% CI -10,9% до 41,7%]). Честотата на ОЗУ или хирургична намеса, свързана с ДПХ, до Година 4 е 5,2% за дутастерид.

Вторичните крайни точки за ефикасност след 4-годишно лечение са включвали време до клинична прогресия (дефинирана като съвкупност от: IPSS влошаване с  $\geq 4$  точки, случаи на ОЗУ, свързани с ДПХ, инконтиненция, инфекция на пикочните пътища (UTI) и бъбречна недостатъчност), промяна в International Prostate Symptom Score (IPSS), скорост на върховия уринен поток (Qmax) и обем на простатата. IPSS е 8-точкова система, основаваща се на AUA-SI, с допълнителен въпрос за качеството на живот. Резултатите след 4-годишно лечение са представени по-долу:

Параметър	Момент във времето	Комбинация	Дутастерид	Тамсулозин
ОЗУ или хирургична намеса, свързана с ДПХ (%)	Честота в Месец 48	4,2	5,2	11,9а
Клинична прогресия* (%)	Месец 48	12,6	17,86	21,5а
IPSS (единици)	[Изходна стойност] Месец 48 (промяна от изходната стойност)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,36	[16,4] -3,8
Qmax (ml/sec)	[Изходна стойност] Месец 48 (промяна от	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,9] 0,7а



	изходната стойност)			
Обем на простатата (ml)	[Изходна стойност] Месец 48 (% промяна от изходната стойност)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Обем на преходната зона на простатата (ml)#	[Изходна стойност] Месец 48 (% промяна от изходната стойност)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
Индекс на влияние на ДПХ (ВП) (единици)	[Изходна стойност] Месец 48 (промяна от изходната стойност)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,86	[5,3] -1,2a
IPSS Въпрос 8 (Здравен статус, свързан с ДПХ) (единици)	[Изходна стойност] Месец 48 (промяна от изходната стойност)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,36	[3,6] -1,1a

Изходните стойности са средни стойности и промени от изходните са коригирани средни промени.

\* Клиничната прогресия е дефинирана като съвкупност от: IPSS влошаване с  $\geq 4$  точки, случаи на ОЗУ, свързани с ДПХ, инконтиненция, УТИ и бъбречна недостатъчност.

# Измерен на избрани места (13% от рандомизираните пациенти)

a. Комбинацията е постигнала значимост ( $p < 0,001$ ) спрямо тамсулозин през Месец 48б.

Комбинацията е постигнала значимост ( $p < 0,001$ ) спрямо дутастерид през Месец 48

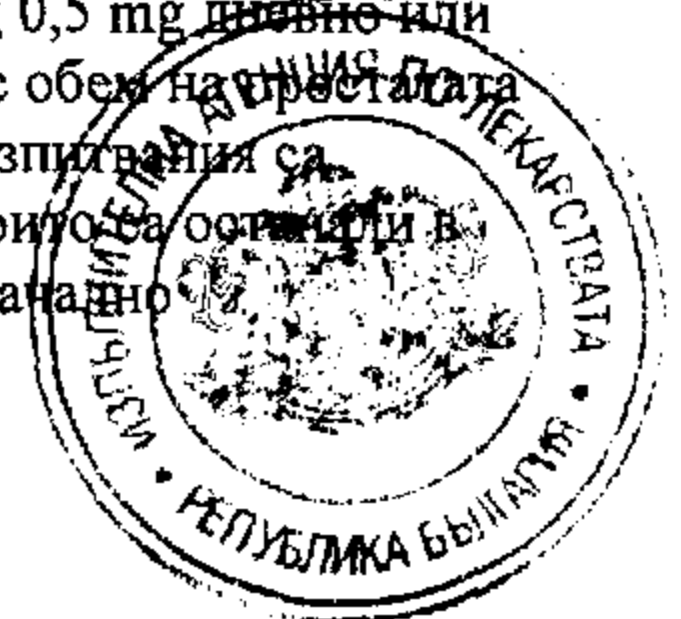
#### Ефекти върху сексуалната функция

Ефектите на комбинацията от дутастерид и тамсулозин във фиксирани дози върху сексуалната функция са оценени в двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване при сексуално активни мъже с ДПХ ( $n = 243$  комбинация от дутастерид и тамсулозин,  $n = 246$  плацебо). Статистически значимо ( $p < 0,001$ ) по-голямо понижение (влошаване) на сбора по Въпросник за сексуално здраве при мъжете (MSHQ) се наблюдава след 12 месеца в комбинираната група. Понижението е свързано предимно с влошаване по отношение на еякулацията и цялостното удовлетворение, отколкото на ерекцията. Тези ефекти не оказват влияние върху възприятието на участниците за комбинацията, като тя е оценена със статистически значимо по-високо удовлетворение през целия период на проучването в сравнение с плацебо ( $p < 0,05$ ). В това проучване свързаните със сексуалната функция нежелани събития възникват през дванадесетте месеца на лечение, като приблизително половината от тях са елиминирани в рамките на 6 месеца след лечението. Известно е, че комбинацията от дутастерид и тамсулозин и монотерапията с дутастерид предизвикват нежелани ефекти, свързани със сексуалната функция (вижте точка 4.8).

Както се наблюдава в други проучвания, включително CombAT и REDUCE, честотата на свързаните със сексуалната функция нежелани събития се понижава в течение на времето при продължителна терапия

#### Клинична ефикасност и безопасност на дутастерид

В три двугодишни многоцентрови, многонационални, плацебо контролирани двойно слепи клинични изпитвания за оценка на ефикасността са сравнявани дутастерид 0,5 mg дневно или плацебо при 4325 мъже с умерено тежка до тежка симптоматика на ДПХ, с обем на простатата  $\geq 30$  ml и стойност на PSA в диапазона 1,5 – 10 ng/ml. Впоследствие тези изпитвания са продължили с отворено продължение до 4 години при всички пациенти, които са останали в проучването и са приемали същата доза дутастерид 0,5 mg. 37% от първоначално



рандомизираните на плацебо пациенти и 40% от пациентите, рандомизирани на дутастерид, са останали в проучването за 4 години. По-голяма част (71%) от 2340 участници в отвореното продължение са завършили двете допълнителни години на отворено лечение.

Най-важните параметри за клинична ефикасност са били Симптоматичен индекс на Американската урологична асоциация (American Urological Association Symptom Index, AUA-SI), върховия уринен поток ( $Q_{max}$ ) и честотата на остро задържане на урина и хирургическа намеса, свързана с ДПХ.

AUA-SI представлява 7-точков въпросник за ДПХ-свързаната симптоматика. Максималният сбор е 35. Средният изходен сбор е бил приблизително 17. След 6 месеца, една и две години лечение пациентите в групата на плацебо са имали средно подобрене със съответно 2,5, 2,5 и 2,3 точки, докато в групата на Дутастерид подобрието е било съответно с 3,2, 3,8 и 4,5 точки. Разликата между групите е била статистически значима. Подобрието на AUA-SI, наблюдавано през първите 2 години на двойно сляпото лечение, е продължило и през двете допълнителни години на отворено проследяване.

#### *Q<sub>max</sub> (максимален уринен дебит):*

Средният изходен  $Q_{max}$  в изпитванията е бил приблизително 10 ml/sec (нормален  $Q_{max}$  = 15 ml/sec). След една и две години лечение дебитът в групата на плацебо е била подобрена съответно с 0,8 и 0,9 ml/sec, а в групата на Дутастерид – съответно с 1,7 и 2,0 ml/sec. Разликата между групите е била статистически значима за месеците от 1 до 24. Повишаването на скоростта на максималния уринен дебит, наблюдавано през първите 2 години на двойно сляпото лечение, е продължило и през двете допълнителни години на отворено проследяване.

#### *Остро задържане на урина и хирургическа намеса*

След двугодишно лечение честотата на случаите с остро задържане на урина е 4,2% в групата на плацебо спрямо 1,8% в групата на Дутастерид (57% намаление на риска). Тази разлика е статистически значима и означава, че за да се избегне един случай на ОЗУ, трябва да се лекуват 42 пациенти (95% CI: 30 – 73) в продължение на две години.

Честотата на свързаната с ДПХ хирургична намеса след две години е била 4,1% в групата на плацебо и 2,2% в групата на Дутастерид (48% намаление на риска). Тази разлика е статистически значима и означава, че за да се избегне един случай на хирургична намеса, трябва да се лекуват 51 пациенти (95% CI: 33 – 109) в продължение на две години.

#### *Разпределение на окосмяването*

Ефектът на дутастерид върху разпределението на окосмяването не е официално проучван по време на фаза III програмата, но въпреки това инхибиторите на 5 алфа-редуктазата може да намалят загубата на коса и да индуцират растежа ѝ при лица с мъжки тип загуба на коса (мъжка андрогенна алопеция).

#### *Тироидна функция:*

Тироидната функция е оценена в едногодишно проучване при здрави мъже. Нивата на свободния тироксин са стабилни по време на лечението с дутастерид, но нивата на TSH са леко повишени (с 0,4 MCIU/ml) в сравнение с плацебо в края на едногодишното лечение. Тъй като TSH нивата са вариабилни, средните TSH стойности (1,4 – 1,9 MCIU/ml) остават в референтни граници (0,5 – 5/6 MCIU/ml), нивата на свободния тироксин са стабилни в референтни граници и са подобни за плацебо и лечението с дутастерид, промените при TSH не се считат за клинично значими. Няма доказателства от всички клинични проучвания, че дутастерид повлиява негативно тироидната функция.

#### *Новообразувания на млечната жлеза:*

В двугодишни клинични изпитвания, осигуряващи 3374 пациентогодини експозиция към дутастерид, и по време на регистрацията в двугодишното отворено продължение са докладвани 2 случая на карцином на гърдата при мъже при пациентите, лекувани с дутастерид, и 1 случай при пациент на плацебо. В 4-годишните проучвания CombAT и REDUCE, осигуряващи 42489 пациентогодини експозиция към дутастерид и 5027 пациентогодини експозиция към



комбинацията дутастерид и тамсулозин, няма докладвани случаи на карцином на гърдата в третираните групи.

Две случай-контролирани епидемиологични проучвания, едното проведено в САЩ ( $n = 339$  случая на карцином на гърдата и  $n = 6780$  контроли) и друго в базата данни на здравеопазването на Обединеното кралство ( $n = 398$  случая на карцином на гърдата и  $n = 3930$  контроли), не показват увеличаване на риска от развитие на карцином на гърдата при мъже, свързан с употребата на инхибитори на  $5\alpha$ -редуктазата (вижте точка 4.4). Резултатите от първото проучване не установяват положителна връзка за карцином на гърдата при мъже (релативен риск при употреба  $\geq 1$  година преди диагностицирането на карцином на гърдата в сравнение с употреба  $< 1$  година: 0,70; 95% CI 0,34, 1,45). При второто проучване приблизителното съотношение на шансовете за карцином на гърдата, свързан с употребата на  $5\alpha$ -инхибитори на  $5\alpha$ -редуктазата в сравнение с липсата на употреба, е 1,08; 95% CI 0,62, 1,87.

Причинно-следствена връзка между честотата на карцинома на гърдата при мъже и продължителната употреба на дутастерид не е установена.

#### *Повлияване на мъжкия фертилитет*

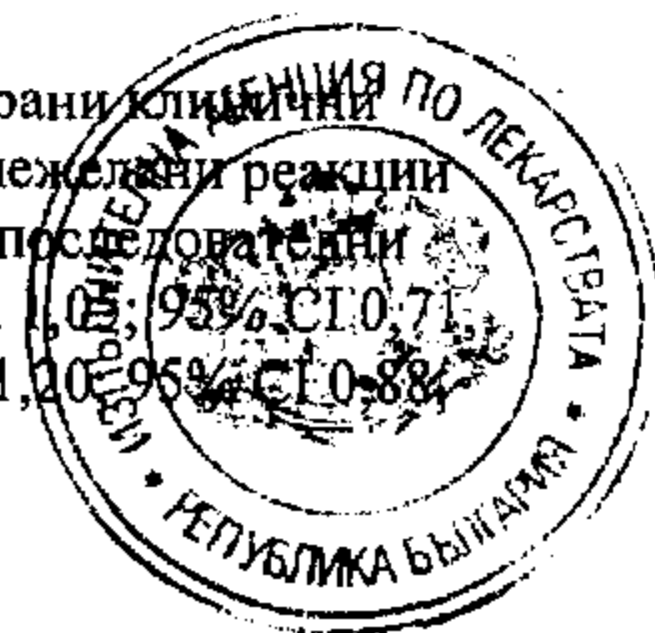
Ефектите на дутастерид, прилаган в доза 0,5 mg/дневно, върху характеристиките на спермата са оценявани при здрави доброволци на възраст между 18 и 52 години ( $n = 27$  дутастерид,  $n = 23$  плацебо) в продължение на 52 седмици и 24 седмици допълнително проследяване след лечението. На 52-та седмица е наблюдавано средно процентно намаляване спрямо изходните на общия брой сперматозоиди, обема на спермата и на подвижността на сперматозоидите – съответно 23%, 26% и 18% в групата, приемаща дутастерид, след коригиране спрямо отклоненията от изходните стойности при групата, приемаща плацебо. Концентрацията и морфологията на спермата не са повлияни. След 24-те седмици на проследяването средната процентна промяна в общия брой на сперматозоидите при групата, приемала дутастерид, остава с 23% по-ниска от изходната. Докато средните стойности на всички параметри през цялото време остават в референтни граници и не достигат предварително определените критерии за клинично значима промяна (30%), при двама от мъжете, приемали дутастерид, броят на сперматозоидите е намалял повече от 90% в сравнение с изходния на 52-та седмица и частично се е възстановил на 24-та седмица от периода на проследяване. Възможността за намаляване на мъжкия фертилитет не може да бъде изключена.

#### *Сърдечна недостатъчност:*

В едно 4-годишно проучване при ДПХ с дутастерид в комбинация с тамсулозин при 4844 мъже (проучването CombAT) честотата на комбинирания термин сърдечна недостатъчност в групата, приемаща комбинацията (14/1610, 0,9%), е била по-висока, отколкото в която и да е от групите на монотерапия: дутастерид (4/1623, 0,2%) и тамсулозин (10/1611, 0,6%).

В отделно 4-годишно проучване при 8231 мъже на възраст от 50 до 75, с предшестваща негативна биопсия за карцином на простатата и изходни стойности на PSA между 2,5 ng/ml и 10,0 ng/ml при мъжете на възраст от 50 до 60 години или 3 ng/ml и 10,0 ng/ml при мъжете на възраст над 60 години (проучването REDUCE), честотата на комбинирания термин сърдечна недостатъчност е по-висока при участниците, приемащи дутастерид 0,5 mg веднъж дневно (30/4105, 0,7%), отколкото при участниците, приемащи плацебо (16/4126, 0,4%). Post-hoc анализ на това проучване показва по-висока честота на комбинирания термин сърдечна недостатъчност при участниците, приемащи едновременно дутастерид и алфа-блокери (12/1152, 1,0%) в сравнение с участниците, приемащи дутастерид без алфа-блокери (18/2953, 0,6%), плацебо и алфа-блокери (1/1399,  $< 0,1\%$ ) или плацебо без алфа-блокери (15/2727, 0,6%).

В един метаанализ от 12 рандомизирани, плацебо- или компаратор-контролирани клинични проучвания ( $n = 18\ 802$ ), оценяващи рисковете от поява на сърдечно-съдови нежелани реакции при употребата на дутастерид (чрез сравнение с контроли), не са установени последователни статистически значими покачвания на риска от сърдечна недостатъчност (RR 1,00; 95% CI 0,71, 1,57), остър миокарден инфаркт (RR 1,00; 95% CI 0,77, 1,30) или инсулт (RR 1,00; 95% CI 0,88, 1,64).



### *Карцином на простатата и високостепенни тумори*

В едно 4-годишно сравнение на плацебо и дутастерид при 8231 мъже на възраст от 50 до 75, с предшестваща негативна биопсия за карцином на простатата и изходни стойности на PSA между 2,5 ng/ml и 10,0 ng/ml при мъжете на възраст от 50 до 60 години или 3 ng/ml и 10,0 ng/ml при мъжете на възраст над 60 години (проучването REDUCE), 6706 участници са с налични данни от тънкоиглена биопсия на простатата (предимно биопсии по протокола на проучването) за анализ за определяне на Gleason сборовете. 1517 лица са диагностицирани с карцином на простатата в проучването. Болшинството от установените чрез биопсия карциноми на простатата в двете третирани групи са диагностицирани като нискостепенни (Gleason 5 – 6, 70%).

Установена е по-висока честота на Gleason 8 – 10 карциноми на простатата при групата на дутастерид (n = 29, 0,9%), сравнена с групата на плацебо (n = 19, 0,6%) (p = 0,15). В години 1 – 2 броят на лицата с Gleason 8 – 10 карциноми е сходен с този при групата на дутастерид (n = 17, 0,5%) и групата на плацебо (n = 18, 0,5%). В години 3 – 4 повече Gleason 8 – 10 карциноми са диагностицирани в групата на дутастерид (n = 12, 0,5%) в сравнение с плацебо групата (n = 1, < 0,1%) (p = 0,0035). Няма налични данни за ефекта на дутастерид за повече от 4 години при мъже с риск от карцином на простатата. Процентът на участниците, диагностицирани с Gleason 8-10 карциноми, се запазва в течение на периодите от време в проучването (Години 1 – 2 и Години 3 – 4) в групата на дутастерид (0,5% във всеки период от време), докато при плацебо групата процентът на участниците, диагностицирани с Gleason 8 – 10 карциноми, е по-нисък през Години 3 – 4, отколкото през Години 1 – 2 (< 0,1% срещу 0,5%, съответно) (вижте точка 4.4). Няма разлика в честотата на Gleason 7 – 10 карциномите (p = 0,81).

В едно 4-годишно проучване при ДПХ (CombAT), където няма задължителни според протокола биопсии и всички диагнози на карцинома на простатата са базирани на биопсии извън протокола (при наличие на клинични индикации за биопсия), процентите на Gleason 8 – 10 карцином са (n = 8, 0,5%) за дутастерид, (n = 11, 0,7%) за тамсулозин и (n = 5, 0,3%) за комбинираната терапия.

Връзката между дутастерид и високостепенни карциноми на простатата не е ясна. В допълнителното 2-годишно проследяващо проучване на изпитването REDUCE не са установени нови случаи на Gleason 8 – 10 карциноми на простатата.

Четири различни епидемиологични, популационно-базирани проучвания (две от които базирани на обща популация от 174 895, едно на популация от 13 892 и едно на популация от 38 058) показват, че употребата на 5-алфа редуктазни инхибитори не е свързана с появата на високостепенни карциноми на простатата, нито със смъртност от карцином на простатата или общата смъртност.

### Клинична ефикасност и безопасност на тамсулозин

Тамсулозин повишава скоростта на върховия уринен поток. Намалява обструкцията чрез отпускане на гладките мускули на простата и уретрата, като подобрява микционните симптоми. Също така лекарството подобрява симптомите на съхранение, за които важна роля играе нестабилността на пикочния мехур. Тези ефекти върху симптомите, свързани с престоя на урината, и върху микционните симптоми се поддържат по време на продължителна терапия. Необходимостта от хирургична намеса или катетеризация значително се забавят.

$\alpha 1$ -адренорецепторните антагонисти може да понижат кръвното налягане чрез намаляване на периферната резистентност. Не е наблюдавано клинично значимо намаляване на кръвното налягане по време на изпитвания с тамсулозин.

### Педиатрична популация

Двойно сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучвания за дозов диапазон е проведено при деца с невропатичен пикочен мехур. Общо 161 деца (на възраст от 1 до 16 години) са рандомизирани и лекувани при 1 от 3 дозови нива тамсулозин (ниска [0,001 до 0,002 mg/kg], средно [0,002 до 0,004 mg/kg] и високо [0,004 до 0,008 mg/kg]) или плацебо. Първичната крайна точка е броят на пациентите с налягане на детрузора в точката на изтичане (LPP).



понижено до < 40 cm H<sub>2</sub>O, на базата на две измервания в един и същи ден. Вторичните крайни точки са: Реална и процентна промяна от изходното ниво на налягането на детрузора в точката на изтичане, подобрене или стабилизиране на хидронефроза или хидроуретер и промяна в обема на урината, получена чрез катетеризация, и броя на изпусканията по време на катетеризация, както е записано в регистрите за катетеризация. Не е установена статистически значима разлика между групата с плацебо и която и да е от 3-те групи на дозиране на тамсулозин по отношение на първичната или вторичните крайни точки. Дозов отговор не се наблюдава на никое от дозовите нива.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

В три различни проучвания, проведени при здрави доброволци, е демонстрирана биоеквивалентност между Дутапростам и едновременно дозиране с дутастерид и тамсулозин капсули поотделно.

Проведено е проучване за биоеквивалентност с еднократна доза на гладно и след хранене. Наблюдавано е < 50% намаление на C<sub>max</sub> за съставката тамсулозин от дутастерид-тамсулозин след хранене в сравнение със стойностите на гладно. Храната оказва слабо (< 10%) въздействие върху AUC на тамсулозин.

Проучване за биоеквивалентност с многократни дози демонстрира еквивалентна скорост и степен на абсорбция на Дутапростам спрямо референтните продукти при здрави участници в равновесно състояние след хранене.

### Абсорбция

#### *Дутастерид*

След перорален прием на еднократна доза дутастерид 0,5 mg времето до достигане на максимални концентрации на дутастерид в серума е 1 до 3 часа. Абсолютната бионаличност е приблизително 60%. Бионаличността на дутастерид не се повлиява от приема на храна.

#### *Тамсулозин*

Тамсулозин се резорбира от чревната лигавица и има почти пълна бионаличност. Скоростта и степента на абсорбцията на тамсулозин намаляват скоро след хранене. Еднаквост на абсорбцията може да се постигне с прием от пациента на Дутапростам след едно и също хранене за деня. Тамсулозин показва пропорционална на дозата плазмена експозиция. След прием на еднократна доза тамсулозин след хранене плазмените концентрации на тамсулозин стават върхови след около 6 часа, в равновесно състояние, което се достига на 5-ия ден от многократното дозиране, средната равновесна C<sub>max</sub> при пациентите е около две трети по-висока от достигнатата след еднократна доза. Въпреки че това е наблюдавано при пациенти в старческа възраст, същата находка би се очаквала и при по-млади пациенти.

Между пациентите се наблюдава значителна вариация на плазмените нива както след еднократно, така и след многократно дозиране.

### Разпределение

#### *Дутастерид*

Дутастерид има голям обем на разпределение (300 до 500 l) и висока степен на свързване с плазмените протеини (> 99,5%). След прием на дневна доза серумните концентрации на дутастерид достигат 65% от равновесната (steady state) концентрация след 1 месец и приблизително 90% след 3 месеца.

Равновесни (steady state) серумни концентрации (C<sub>ss</sub>) от приблизително 40 ng/ml се достигат след 6-месечен прием на 0,5 mg веднъж дневно. Преминването на дутастерид в спермата е средно 11,5%.

#### *Тамсулозин*





Тамсулозин е свързан в 99% с плазмените протеини при хора. Обемът му на разпределение е малък (около 0,2 l/kg).

### Биотрансформация

#### *Дутастерид*

Дутастерид се метаболизира в голяма степен *in vivo*. *In vitro* дутастерид се метаболизира от цитохром P450 3A4 и 3A5 до три монохидроксилирани метаболити и един дихидроксилиран метаболит.

След перорален прием на дутастерид в доза от 0,5 mg дневно до достигането на равновесна концентрация от 1,0% до 15,4% (средно 5,4%) от приетата доза се екскретира във фецеса като непроменен дутастерид. Останалата част се екскретира във фецеса под формата на 4 основни метаболита, представляващи 39%, 21%, 7% и 7% свързани с лекарството вещества, и 6 второстепенни метаболита (всеки представляващ по-малко от 5%). В урината при човека се установяват само следи от непроменен дутастерид (по-малко от 0,1% от дозата).

#### *Тамсулозин*

Тамсулозин има нисък ефект на първото преминаване, тъй като се метаболизира бавно. В по-голямата си част тамсулозин присъства в плазмата под формата на непроменено активно вещество. Метаболизира се в черния дроб. При плъхове почти не се наблюдава индукция на микрозомни чернодробни ензими от тамсулозин. Резултатите *in vitro* показват, че CYP3A4 и CYP2D6 участват в метаболизма на тамсулозин, като в малка степен участват и други CYP изоензими. Инхибирането на метаболизиращите лекарството ензими CYP3A4 и CYP2D6 може да доведе до повишена експозиция на тамсулозинов хидрохлорид (вижте точки 4.4 и 4.5). Никой от метаболитите не е по-активен от оригиналното вещество

### Елиминиране

#### *Дутастерид*

След перорален прием на дутастерид в доза от 0,5 mg дневно до достигането на равновесна концентрация от 1,0% до 15,4% (средно 5,4%) от приетата доза се екскретира във фецеса като непроменен дутастерид. Останалата част се екскретира във фецеса под формата на 4 основни метаболита, представляващи 39%, 21%, 7% и 7% свързани с лекарството вещества, и 6 второстепенни метаболита (всеки представляващ по-малко от 5%). В урината при човека се установяват само следи от непроменен дутастерид (по-малко от 0,1% от дозата).

Елиминирането на дутастерид е дозозависимо и процесът изглежда се описва с два успоредни пътя на елиминиране – единият насищаем в клинично релевантни концентрации, а другият – ненасищаем. При ниски серумни концентрации (по-малко от 3 ng/ml) дутастерид се елиминира бързо както по зависим от концентрацията път на елиминиране, така и по независим от концентрацията път на елиминиране. Еднократните дози от 5 mg или по-малки показват обективни данни за бърз клирънс и кратко време на полуживот от 3 до 9 дни.

В терапевтични концентрации след многократен прием на 0,5 mg дневно по-бавният, линеен път на елиминиране е доминиращ, а времето на полуживот е приблизително 3 – 5 седмици.

#### *Тамсулозин*

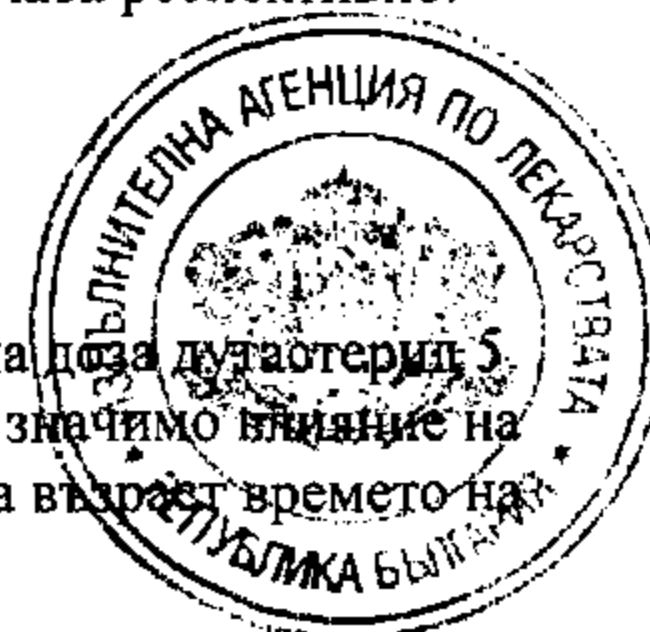
Тамсулозин и неговите метаболити се екскретират главно с урината, като около 9% от дозата е под формата на непроменено активно вещество.

След еднократна доза тамсулозин 0,4 mg след хранене и в равновесно състояние при пациентите е измерен елиминационен полуживот от приблизително 10 и 13 часа респективно.

### Пациенти в старческа възраст

#### *Дутастерид*

Фармакокинетиката на дутастерид е оценена след приложение на еднократна доза дутастерид 5 mg при 36 здрави мъже на възраст между 24 и 87 години. Не е наблюдавано значимо влияние на възрастта върху експозицията на дутастерид, но при мъжете под 50-годишна възраст времето на



полуживот е било по-кратко. При сравнение между пациенти на възраст 50-69 години с пациенти над 70-годишна възраст не е установена статистическа разлика между стойностите на времето на полуживот.

#### Увреждане на бъбречната функция

##### *Дутастерид*

Влиянието на увредената бъбречна функция върху фармакокинетиката на дутастерид не е проучвано. Все пак, в човешката урина се установяват по-малко от 0,1% от равновесните концентрации на доза дутастерид от 0,5 mg, което означава, че не се очаква клинично значимо повишение на плазмените концентрации на дутастерид при пациенти с бъбречно увреждане (вижте точка 4.2).

#### Увреждане на чернодробната функция

##### *Дутастерид*

Влиянието на увреждането на чернодробната функция върху фармакокинетиката на дутастерид не е проучено (вижте точка 4.3). Тъй като дутастерид се елиминира главно по метаболитен път, очаква се плазмените нива на дутастерид при тези пациенти да бъдат повишени, а времето на полуживот да бъде по-дълго (вижте точки 4.2 и 4.4).

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Посочената по-долу информация отразява наличните данни за отделните съставки.

#### Дутастерид

Настоящите проучвания за обща токсичност, генотоксичност и канцерогенност не показват никакъв специфичен риск за човека.

Проучвания за репродуктивна токсичност при мъжки плъхове показват намалено тегло на простатата и семенните мехурчета, намалена секреция от акцесорните полови жлези и намаляване на индексите на фертилитета (по причина на фармакологичния ефект на дутастерид). Клиничната релевантност на тези находки не е известна.

Както и при други инхибитори на 5-алфа редуктазата при приложение на дутастерид по време на гестацията е наблюдавано феминизиране на мъжки фетус при плъхове и зайци. Дутастерид се установява в кръвта на женски плъхове след чифтосване с мъжки, третирани с дутастерид. Когато дутастерид е прилаган на примати по време на гестацията, не е наблюдавана феминизация на мъжки фетус при кръвна експозиция, превишаваща в достатъчна степен експозицията, която би настъпила чрез човешка сперма. Малко вероятно е мъжки фетус да бъде повлиян негативно след предаване на дутастерид чрез спермата.

В литературата се съобщава за повишение на аденомите от клетки на Leydig при плъхове, третирани с дутастерид.

#### Тамсулозин

Проучвания за токсичност при еднократно и многократно прилагане са проведени при мишки, плъхове и кучета. Също така са изследвани репродуктивната токсичност при плъхове, канцерогенността при мишки и плъхове и генотоксичността *in vivo* и *in vitro*.

Общият профил на токсичност, наблюдаван при високи дози тамсулозин, е съвместим с познатата фармакологична активност на антагонистите на  $\alpha_1$ -адренорецепторите.

При много високи дозови нива са наблюдавани изменения на ЕКГ при кучета. Тези промени отговорът не е клинично значим. Тамсулозин не показва релевантни генотоксични свойства.

Съобщава се повишена честота на пролиферативни промени на млечните жлези при женски



плъхове и мишки. Тези находки, които вероятно се медираат чрез хиперпролактинемия и възникват само при високи дозови нива, се считат за клинично нерелевантни.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Обвивка на твърдата капсула:

Черен железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172) и желатин

#### Дутастерид меки капсули

##### Капсулно съдържимо:

Глицерол монокаприлат  
Бутилхидрокситолуен (E321)

#### Обвивка на меката капсула:

Желатин  
Глицерол  
Титанов диоксид (E171)

#### Тамсулозин пелети:

Метакрилова киселина – етил акрилат кополимер 1:1 дисперсия 30 процента (натриев лаурилсулфат, полисорбат 80)

Микрокристална целулоза  
Дибутил себацат  
Полисорбат 80  
Силициев диоксид, колоиден, хидратиран  
Калциев стеарат

Черни мастила: шелак  
Черен железен оксид (E172)  
Пропилен гликол  
Силен разтвор на амоняк  
Калиев хидроксид

### 6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

### 6.3 Срок на годност

24 месеца

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C  
Продуктът трябва да се използва в рамките на 90 дни след първото отваряне.

### 6.5 Данни за опаковката

HDPE бутилка със сушител силикагел, съдържим в полипропиленова капачка

7 твърди капсули в 35 ml бутилка  
30 твърди капсули в 100 ml бутилка  
90 твърди капсули в 250 ml бутилка



Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Дугастерид се резорбира през кожата и поради тази причина трябва да се избягва контакт с повредени капсули. При контакт с повредени капсули областта на контакт трябва да се измие незабавно с вода и сапун (вижте точка 4.4).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните законови изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Alvogen Malta Operations (ROW) Ltd  
Malta Life Sciences Park, Building 1, Level 4,  
Sir Temi Zammit Buildings, San Gwann SGN 3000,  
Малта

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Регистрационен номер: 20180352

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 18 декември 2018

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

<{ММ/ГГГГ}>

