

ПОСЪДНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение I	
Към Рез. №	20210155
СН на продукта	B61MM7MP-61551
Одобрена №	06-02-2023

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тамсудил Дуо 0,5 mg/0,4 mg твърди капсули  
Tamsudil Duo 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).

#### Помощни вещества с известно действие

Съдържа 299,46 mg пропиленгликол монокаприлат, тип II на капсула и следи от пропиленгликол в черното мастило. Съдържа също по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на капсула и следи от лецитин (който може да съдържа соево масло).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Продълговати твърди капсули с кафяво тяло и бежово капаче, с отпечатан надпис C001 с черно мастило и дължина приблизително 24 mm.

Всяка твърда капсула съдържа пелети с модифицирано освобождаване с тамсулозинов хидрохлорид и една мека желатинова капсула с дутастерид.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на умерено до тежко изразени симптоми на доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ).

Намаляване на риска от остра ретенция на урината (ОРУ) и оперативна намеса при пациенти с умерено до тежко изразени симптоми на ДПХ.

За информация относно ефектите от лечението и популациите пациенти, изследвани в клинични изпитвания, моля вижте точка 5.1.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

*Възрастни (включително старческа възраст)*

Препоръчителната доза Тамсудил Дуо е една капсула (0,5 mg/0,4 mg) веднъж дневно.

NL/N/4492/001/R/001



Когато е подходящо, Тамсудил Дуо може да се използва за заместване на едновременното приложение на дутастерид и тамсулозин хидрохлорид от съществуваща двойна терапия, за улесняване на лечението.

Когато е клинично подходящо, може да се обмисли директно преминаване от монотерапия с дутастерид или тамсулозинов хидрохлорид към Тамсудил Дуо.

#### *Бъбречно увреждане*

Ефектът на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на дутастерид-тамсулозин не е проучен. Не се очаква необходимост от корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Ефектът на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на дутастерид-тамсулозин не е проучен, поради което трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко до умерено изразено чернодробно увреждане (вж. точка 4.4 и точка 5.2). При пациенти с тежко чернодробно увреждане, употребата на Тамсудил Дуо е противопоказана (вж. точка 4.3).

#### *Педиатрична популация*

Дутастерид-тамсулозин е противопоказан за употреба в педиатричната популация (на възраст под 18 години) (вж. точка 4.3).

#### Начин на приложение

Перорално приложение.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да поглъщат капсулите цели, приблизително 30 минути след едно и също хранене за деня всеки ден. Капсулите не трябва да се дъвчат или отварят. Контактът със съдържанието на капсулата дутастерид, която се съдържа в твърдата капсула може да предизвика дразнене на орофарингеалната лигавица.

### **4.3 Противопоказания**

Тамсудил Дуо е противопоказан за употреба при:

- жени, деца и юноши (вж. точка 4.6);
- пациенти със свръхчувствителност към дутастерид, други инхибитори на 5-алфа редуктазата, тамсулозинов хидрохлорид (включително при индуциран от тамсулозин ангиоедем), соя, фъстъци или към някое от помощните вещества, описани 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 само след внимателна оценка на съотношението полза/риск, поради потенциално повишения риск от нежелани събития (включително сърдечна недостатъчност), както и след обмисляне на възможностите за алтернативно лечение, включително монотерапии.



### *Карцином на простатата и високостепенни тумори*

Проучването REDUCE е 4-годишно, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, което изследва ефекта на 0,5 mg дутастерид дневно върху пациенти с висок риск от карцином на простатата (включително мъже на възраст 50 до 75 години с нива на PSA от 2,5 до 10 ng/ml и отрицателна биопсия на простатата 6 месеца преди включване в проучването) в сравнение с плацебо. Резултатите от това проучване показват по-висока честота на карцином на простатата с оценка по Gleason 8 – 10 при мъжете, лекувани с дутастерид (n = 29, 0,9%) в сравнение с плацебо (n = 19, 0,6%). Връзката между дутастерид и високостепенния карцином на простатата с оценка по Gleason 8 – 10 е неясна. Следователно, мъже приемащи Тамсудил Дуо, трябва да бъдат оценявани редовно за риск от карцином на простатата, включително чрез изследване на PSA (вж. точка 5.1).

#### *Простатно-специфичен антиген (PSA)*

Серумната концентрация на простатно-специфичния антиген (PSA) е важен компонент за откриване на карцином на простатата. След лечение в продължение на 6 месеца Тамсудил Дуо предизвиква намаляване на средните серумни концентрации на PSA с приблизително 50%.

При пациентите, приемащи Тамсудил Дуо, трябва да се установи нова изходна стойност на PSA след 6 месеца лечение с дутастерид. Препоръчва се стойностите на PSA да се проследяват редовно след това. Всяко потвърдено повишаване от най-ниската стойност на PSA по време на лечението с Тамсудил Дуо може да е признак за наличие на карцином на простатата или несъблюдаване на терапията с Тамсудил Дуо и трябва да се оценява внимателно, дори ако тези стойности са все още в рамките на нормалните стойности, характерни за мъже, които не приемат инхибитор на 5-алфа-редуктазата (вж. точка 5.1). При интерпретирането на стойностите на PSA за пациенти, които приемат дутастерид, като база за сравнение трябва да се използват предишните стойности на PSA.

Лечението с Тамсудил Дуо не влияе на използването на PSA като помощно средство за диагностицирането на карцином на простатата след установяване на нова изходна стойност.

Серумни 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 въздействието на Тамсудил Дуо. Ако клиницистът избере да използва процента на свободния PSA като помощно средство за установяване на карцином на простатата при мъже, лекувани с Тамсудил Дуо, няма да е необходима корекция на стойността му.

Преди началото на терапия с Тамсудил Дуо и периодично след това на пациентите трябва да се проведат ректално туширане, както и други изследвания за диагностика на рак на простатата или други заболявания, които биха могли да причинят същите симптоми като ДПХ

#### *Сърдечно-съдови нежелани събития*

В две 4-годишни клинични проучвания, честотата на сърдечната недостатъчност (комбиниран термин за докладвани събития, главно сърдечна недостатъчност и застойна сърдечна недостатъчност) е по-висока при пациенти, които приемат комбинацията от дутастерид и алфа<sub>1</sub>-адренорецепторен антагонист (предимно тамсулозин), отколкото сред пациенти, които не приемат комбинацията. Въпреки това в тези проучвания честотата на сърдечна недостатъчност е по-ниска във всички активно изследвани групи и другите налични данни за дутастерид или алфа<sub>1</sub>-адренорецепторни антагонисти не подкрепят заключението за повишен сърдечно-съдов риск (вж. точка 5.1).



### *Новообразувания на млечната жлеза*

При мъже, приемащи дутастерид, в клинични проучвания и по време на постмаркетинговия период се съобщава за редки случаи на карцином на гърдата. Въпреки това епидемиологични проучвания не показват повишаване на риска от развитие на карцином на гърдата при мъже, свързан с употребата на 5-алфа редуктазни инхибитори (вж. точка 5.1). Лекарите трябва да инструктират своите пациенти да съобщават незабавно за всякакви промени в тъканта на гърдите, като бучки или секрет от зърната.

### *Бъбречно увреждане*

Лечението на пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 10 ml/min) трябва да се осъществява с повишено внимание, тъй като тези пациенти не са проучени.

### *Хипотония*

Ортостатична: Както с други алфа<sub>1</sub>-адренорецепторни антагонисти, така и по време на лечение с тамсулозин може да се наблюдава понижаване на артериалното налягане, което в редки случаи може да доведе до синкоп. Пациентите, които започват лечение с Тамсудил Дуо трябва да бъдат предупредени да седнат или да легнат при първите признаци на ортостатична хипотония (замайване, слабост) докато симптомите отзвучат.

За да се сведе до минимум възможността за развитие на постурална хипотония, пациентът трябва да бъде хемодинамично стабилен на алфа<sub>1</sub>-адренорецепторен антагонист преди да започне употреба на PDE5 инхибитори.

Симптоматична: Препоръчва се повишено внимание, когато алфа адренергични блокери, включително тамсулозин се прилагат едновременно с PDE5 инхибитори (например силденафил, тадалафил, варденафил). Алфа<sub>1</sub>-адренорецепторните антагонисти и PDE5 инхибиторите са вазодилататори, които могат да понижат кръвното налягане. Едновременната употреба на тези два класа лекарства потенциално може да причини симптоматична хипотония (вж. точка 4.5).

### *Интраоперативен синдром на атоничния ирис (ИСАИ)*

При някои пациенти, които се лекуват понастоящем или са били лекувани преди с тамсулозин, по време на операция на катаракта е наблюдаван интраоперативен синдром на атоничния ирис (ИСАИ, вариант на синдрома на тясната зеница). ИСАИ може да повиши риска от очни усложнения по време на и след операцията. Поради тази причина не се препоръчва започване на лечение с Тамсудил Дуо при пациенти с насрочена операция на катаракта.

По време на предоперативната оценка хирурзите, извършващи операции на катаракта, и екипите офталмолози трябва да вземат предвид факта дали пациентите приемат или са приемали Тамсудил Дуо, за да се осигурят подходящи мерки за овладяване на ИСАИ по време на операцията.

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.

### *Капсули с нарушена цялост*

Дутастерид се абсорбира през кожата, поради което жените, децата и юношите трябва да избягват контакт с капсули с нарушена цялост (вж. точка 4.6). Ако това се случи, контактът трябва веднага да се измие с вода и сапун.

NL/H/4492/001/R/001



### *Инхибитори на CYP3A4 и CYP2D6*

Едновременното приложение на тамсулозинов хидрохлорид с мощни инхибитори на CYP3A4 (например кетоконазол), или в по-малка степен с мощни инхибитори на CYP2D6 (например пароксетин) може да повиши експозицията на тамсулозин (вж. точка 4.5).

Следователно тамсулозинов хидрохлорид не се препоръчва при пациенти, приемащи мощен CYP3A4 инхибитор и трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които приемат умерен CYP3A4 инхибитор, мощен или умерен CYP2D6 инхибитор, комбинация от CYP3A4 и CYP2D6 инхибитори, или при пациенти, за които е установено, че са бавни метаболизатори на CYP2D6.

### *Чернодробно увреждане*

Дутастерид-тамсулозин не е проучен при пациенти с чернодробно заболяване. Изисква се повишено внимание при приложението на Тамсудил Дуо при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.2, точка 4.3 и точка 5.2).

### *Тамсудил Дуо съдържа пропиленгликол*

Това лекарство съдържа 299,46 mg пропиленгликол монокаприлат, тип II във всяка капсула (еквивалентни на повече от 1 mg/kg/ден, но на по-малко от 50 mg/kg/ден пропиленгликол) и следи от пропиленгликол в черното мастило.

### *Тамсудил Дуо съдържа лецитин от соя*

Това лекарство съдържа следи от лецитин от соя, който може да съдържа соево масло. Този лекарствен продукт не трябва да се използва при наличие на алергия към фъстъци или соя.

### *Тамсудил Дуо съдържа натрий*

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

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

Няма проучвания за лекарствени взаимодействия за комбинацията дутастерид-тамсулозин. Посочената по-долу информация отразява наличните данни за отделните съставки.

### *Дутастерид*

За информация относно понижаването на серумните нива на PSA по време на лечението с дутастерид и насоки относно диагностициране на рак на простатата, моля вижте точка 4.4.

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

Дутастерид се елиминира главно чрез метаболизиране. *In vitro* проучванията показват, че този метаболизъм се катализира от CYP3A4 и CYP3A5. Не са провеждани целенасочени проучвания за взаимодействия с мощни инхибитори на CYP3A4. Все пак, в популационно фармакокинетично проучване серумните концентрации на дутастерид са съответно по-високи средно с 1,6 до 1,8 пъти при малък брой пациенти, лекувани едновременно с верапамил или дилтиазем (суперени инхибитори на CYP3A4 и инхибитори на P-гликопротеин), в сравнение с останалите пациенти.

Продължителното комбиниране на дутастерид с лекарства, които са мощни инхибитори на изоензима CYP3A4 (напр. ритонавир, индинавир, нефазодон, итраконазол, кетоконазол, NL/N/4492/001/R/001



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 при ензимно инхибиране, дългият полуживот може да се удължи допълнително и може да отнеме повече от 6 месеца на комбинирана терапия преди да се достигне ново стационарно състояние.

Приложението на 12 g холестирамин един час след прием на единична доза от 5 mg дутастерид не повлиява фармакокинетиката на дутастерид.

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

В клинично проучване с малък брой участници (n=24) с продължителност 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 транспортния P-гликопротеин. *In vitro* проучванията за взаимодействия показват, че дутастерид не инхибира ензимите CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4.

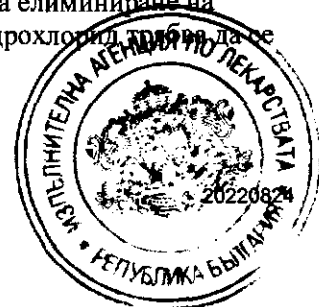
#### *Тамсулозин*

Съвместното приложение на тамсулозин хидрохлорид с лекарства, които могат да понижат кръвното налягане, включително анестетици, PDE5 инхибитори и други алфа<sub>1</sub>-адренорецепторни антагонисти би могло да доведе до засилени хипотензивни ефекти. Дутастерид-тамсулозин не трябва да се прилага в комбинация с други алфа<sub>1</sub>-адренорецепторните антагонисти.

Едновременното приложение на тамсулозинов хидрохлорид и кетоконазол (мощен CYP3A4 инхибитор) води до повишаване на C<sub>max</sub> и AUC на тамсулозинов хидрохлорид съответно с коефициент от 2,2 и 2,8. Едновременното приложение на тамсулозинов хидрохлорид и пароксетин (мощен CYP2D6 инхибитор) води до повишаване на C<sub>max</sub> и AUC на тамсулозинов хидрохлорид съответно с коефициент от 1,3 и 1,6. Подобно повишаване на експозицията се очаква при CYP2D6 бавни метаболитатори, сравнени с бързи метаболитатори при едновременно приложение с мощен CYP3A4 инхибитор. Ефектите от едновременно приложение на CYP3A4 и CYP2D6 инхибитори с тамсулозинов хидрохлорид не са оценявани клинично, обаче е налице потенциал за значително повишаване на експозицията на тамсулозин (вж. точка 4.4).

Съпътстващото приложение на тамсулозинов хидрохлорид (0,4 mg) и циметидин (400 mg на всеки шест часа за шест дни) води до понижаване на клирънса (26%) и до повишаване на AUC (44%) на тамсулозинов хидрохлорид. Необходимо е повишено внимание, когато дутастерид-тамсулозин се прилага в комбинация с циметидин.

Не е провеждано специфично изпитване за лекарствени взаимодействия между тамсулозинов хидрохлорид и варфарин. Резултатите от ограничени *in vitro* и *in vivo* проучвания не дават ясни заключения. Диклофенак и варфарин, обаче, могат да повишат скоростта на елиминиране на тамсулозин. Едновременното приложение на варфарин и тамсулозинов хидрохлорид трябва да се извършва с повишено внимание.



Не са наблюдавани взаимодействия при приложение на тамсулозинов хидрохлорид съвместно с атенолол, еналаприл, нифедипин или теофилин. Съпътстващото приложение на фуросемид води до спадане на плазмените нива на тамсулозин, но тъй като нивата остават в границите на терапевтичните, дозировката не трябва да се коригира.

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

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Тамсудил Дуо е противопоказан за употреба от жени. Не са провеждани проучвания за установяване на ефекта на дутастерид-тамсулозин върху бременността, кърменето и фертилитета. Посочената по-долу информация отразява наличната информация за отделните съставки (вж. точка 5.3).

##### Бременност

Както и останалите инхибитори на 5-алфа редуктазата, дутастерид инхибира превръщането на тестостерона в дихидротестостерон и ако се приложи на жена, бременна с фетус от мъжки пол, дутастерид може да потисне развитието на външните полови органи на фетуса (вж. точка 4.4). В спермата на лица, приемащи дутастерид се откриват малки количества дутастерид. Не е известно дали плодът от мъжки пол може да бъде засегнат неблагоприятно, ако неговата майка има контакт със спермата на пациент, който се лекува с дутастерид (рискът за такова увреждане е най-висок през първите 16 седмици от бременността).

Както при всички инхибитори на 5-алфа редуктазата, когато партньорката на пациента е бременна или е възможно да е бременна, се препоръчва пациентът да използва кондом, за да се избегне контакт на партньорката със спермата.

При приложението на тамсулозинов хидрохлорид при бременни женски плъхове и зайци няма данни за увреждане на плода.

За информация относно предклиничните данни, вж. точка 5.3.

##### Кърмене

Не е известно дали дутастерид или тамсулозин се екскретират в кърмата при хора.

##### Фертилитет

Има съобщения, че дутастерид повлиява качествата на спермата (намаляване на броя на сперматозоидите, количеството на спермата и подвижността на сперматозоидите) при здрави мъже (вж. точка 5.1). Възможността за намаляване на мъжкия фертилитет не може да бъде изключена.

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

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

Не са извършвани проучвания за ефектите на дутастерид-тамсудил върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат информирани за възможната поява на симптоми, свързани с ортостатична хипотония, като замаяване, когато приемат Тамсудил Дуо.



#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Представените по-долу данни са свързани с едновременното приложение на дутастерид и тамсулозин от 4-годишен анализ на проучването CombAT (Комбиниране на Avodart и Тамсулозин - Combination of Avodart and Tamsulosin), сравнение на дутастерид 0,5 mg и тамсулозин 0,4 mg, приложени по веднъж дневно в продължение на четири години като комбинирана терапия или като монотерапия. Демонстрирана е биоеквивалентност на комбинацията дутастерид-тамсулозин с едновременно приложени дутастерид и тамсулозин (вж. точка 5.2). Предоставена е също информация и за профилите на нежелани събития на отделните активни вещества (дутастерид и тамсулозин). Обърнете внимание, че не всички нежелани събития, докладвани за отделните съставки, са съобщавани с комбинацията дутастерид-тамсулозин, и са включени за информация на лекаря, който предписва лекарството.

Данни от 4-годишното проучване CombAT показват, че честотата на всичките, оценени от изследователя като лекарствено-свързани нежелани събития по време на първата, втората, третата и четвъртата година от лечението е била 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 нежеланите събития в групата на комбинираната терапия през първата година от лечението се дължи на по-висока честота на репродуктивни нарушения, по-специално на нарушения на еякулацията, наблюдавани при тази група.

Оценените от изследователя като лекарствено-свързани нежелани събития, съобщени с честота по-висока или равна на 1% през първата година от лечението в проучването CombAT, клиничните проучвания при монотерапия на ДПХ и проучването REDUCE са показани в таблицата по-долу. В допълнение нежеланите реакции на тамсулозин по-долу се основават на наличната информация в публичното пространство. Честотите на нежеланите събития може да се увеличат, когато се използва комбинирана терапия.

Честотата на нежеланите реакции, идентифицирани в клинични проучвания:

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ). При всяко групиране по системо-органични класове (SOC), нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо органичен клас	Нежелани реакции	Дутастерид-тамсулозин <sup>a</sup>	Дутастерид	Тамсулозин <sup>c</sup>
Нарушения на нервната система	Синкоп	-	-	Редки
	Замаяност	Чести	-	Чести
	Главоболие	-	-	Нечести
Сърдечни нарушения	Сърдечна недостатъчност (комбиниран термин <sup>1</sup> )	Нечести	Нечести <sup>d</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	Ангиоедем	-	-	Редки
	Синдром на Stevens-Johnson	-	-	Много редки
	Уртикария	-	-	Нечести
	Обрив	-	-	Нечести
	Пруритус	-	-	Нечести
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	Приапизъм	-	-	Много редки
	Импотентност <sup>3</sup>	Чести	Чести <sup>b</sup>	-
	Променено (намалено) либидо <sup>3</sup>	Чести	Чести <sup>b</sup>	-
	Еякулационни нарушения <sup>3^</sup>	Чести	Чести <sup>b</sup>	Чести
	Нарушения на гърдата <sup>2</sup>	Чести	Чести <sup>b</sup>	-
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	-	-	Нечести

<sup>a</sup>. Дутастерид-тамсулозин: от проучването CombAT – честотите на тези нежелани събития намаляват по време на лечението, от 1-вата до 4-тата година.

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

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

<sup>d</sup>. Проучване REDUCE (вж. 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

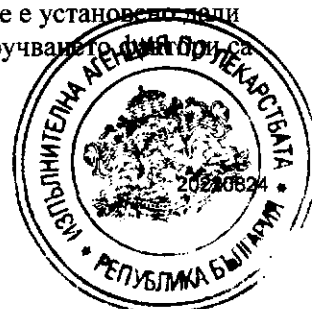
<sup>2</sup>. Включва напрежение и уголемяване на гърдите.

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

<sup>^</sup>. Включва намаляване на обема на спермата.

### Други данни

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



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

#### Постмаркетингови данни

Нежеланите събития 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: алоpecia (загуба на окосмяване, главно по тялото), хипертрихоза.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

С неизвестна честота: болка и подуване на тестисите

#### *Тамсулозин*

По време на постмаркетинговото наблюдение съобщенията за интраоперативен синдром на атоничния ирис (ИСАИ) (вариант на синдрома на тясната зеница) при оперативно лечение на катаракта са свързани с алфа<sub>1</sub>-адренорецепторните антагонисти, включително тамсулозин (вж. точка 4.4).

Освен това, във връзка с употребата на тамсулозин са докладвани предсърдно мъждене, аритмия, тахикардия, диспнея, епистаксис, замъглено зрение, нарушение на зрението, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, нарушение на еякулацията, ретроградна еякулация, неуспешна еякулация и сухота в устата. Честотата на нежеланите събития и ролята на тамсулозин за тяхното причиняване не могат да бъдат определени със сигурност.

#### 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.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### **4.9 Предозиране**

Няма налични данни за предозиране с комбинацията дутастерид/тамсулозин. Представената по-долу информация отразява наличната информация за отделните съставки.



## *Дутастерид*

В проучвания с дутастерид, проведени при доброволци са прилагани единични 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 в продължение на 6 месеца без допълнителни нежелани реакции спрямо тези, наблюдавани при терапевтични дози от 0,5 mg. Няма специфичен антидот на дутастерид, поради това при съмнение за предозиране трябва да се назначи подходящо симптоматично и поддържащо лечение.

## *Тамсулозин*

Съобщено е за остро предозиране с 5 mg тамсулозин хидрохлорид. Наблюдавани са остра хипотония (систолично кръвно налягане 70 mm Hg), повръщане и диария, които са лекувани с вливане на течности и пациентът е изписан още на същия ден. При остра хипотония, настъпила след предозиране трябва да се осигури сърдечно-съдова поддръжка на пациента. Кръвното налягане може да се възстанови и сърдечният ритъм да се нормализира при 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 в много висока степен с плазмените протеини.

За забавяне на абсорбцията могат да се вземат мерки като предизвикване на повръщане. При прием на големи количества 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

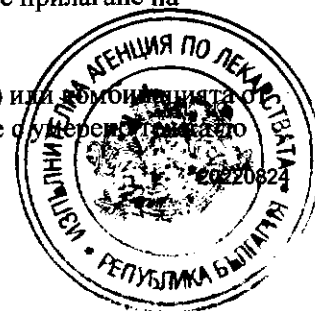
Дутастерид-тамсулозин е комбинация от две лекарства: дутастерид, двоен инхибитор на 5  $\alpha$ -редуктазата (5 АРИ) и тамсулозинов хидрохлорид, антагонист на  $\alpha$ 1a и  $\alpha$ 1d адренорецепторите. Тези лекарства имат допълващи се механизми на действие, които бързо подобряват симптомите, уринирането и намаляват риска от остра ретенция на урината (ОРУ) 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 уголемяването 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.

### *Приложение на дутастерид заедно с тамсулозин*

Представените по-долу данни отразяват наличната информация за лечение с прилагане на дутастерид заедно с тамсулозин.

Дутастерид 0,5 mg/дневно (n = 1 623), тамсулозин 0,4 mg/дневно (n = 1 611) или комбинацията от дутастерид 0,5 mg плюс тамсулозин 0,4 mg (n = 1 610) са оценени при мъже с умерено тежко



тежка симптоматика на ДПХ с размер на простатата  $\geq 30$  ml и стойности на PSA в границите от 1,5 – 10 ng/ml в 4 годишно, многоцентрово, мултинационално, рандомизирано, двойно-сляпо изпитване в паралелни групи. Приблизително 53% от участниците са имали предишна експозиция с 5-алфа редуктазен инхибитор или с алфа<sub>1</sub> блокер. Първичната крайна точка за ефикасност през първите 2 години от лечението е била промяна в скората по Международния Въпросник за Простатната Симптоматика (International Prostate Symptom Score (IPSS)) - 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 максималния дебит на урината (Q<sub>max</sub>) и размер на простатата. Комбинацията е постигнала значимост за IPSS от Месец 3 в сравнение с дутастерид и от Месец 9 в сравнение с тамсулозин. За Q<sub>max</sub> комбинацията е постигнала значимост от Месец 6 в сравнение както с дутастерид, така и с тамсулозин.

Комбинирането на дутастерид и тамсулозин осигурява по-голямо подобрене на симптомите, отколкото всеки компонент поотделно. След 2 години лечение комбинираната терапия е показала статистическо значимо средно подобрене на резултатите от скората на симптомите спрямо изходната стойност с -6,2 единици.

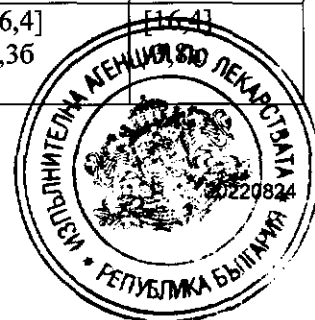
Коригираното средно подобрене на скоростта на уриниране от изходните стойности е 2,4 ml/секунда за едновременната терапия, 1,9 ml/секунда за дутастерид и 0,9 ml/секунда за тамсулозин. Коригираното средно подобрене на BPH Impact Index (BII) от изходните стойности е -2,1 единици за едновременната терапия, -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 ОРУ или хирургична намеса, свързана с ДПХ. След 4 годишно лечение, комбинираната терапия статистически значимо намалява риска от ОРУ 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 ОРУ 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 ОРУ или хирургична намеса, свързана с ДПХ с 19,6% ( $p = 0,18$  [95% CI -10,9% до 41,7%]). Случаите на ОРУ или хирургична намеса, свързана с ДПХ до Година 4 са 5,2% при дутастерид.

Вторичните крайни точки за ефикасност след 4-годишно лечение са включвали време до клинична прогресия (дефинирано като съвкупност от: IPSS влошаване с  $\geq 4$  точки, случаи на ОРУ, свързано с ДПХ, инконтиненция, инфекция на пикочните пътища (ИПП) и бъбречна недостатъчност), промяна в International Prostate Symptom Score (IPSS), скорост на максимален уринен дебит (Q<sub>max</sub>) и размер на простатата. Резултатите след 4-годишно лечение са представени по-долу:

Параметър	Момент във времето	Комбинация	Дутастерид	Тамсулозин
ОРУ или хирургична намеса, свързана с ДПХ (%)	Честота в Месец 48	4,2	5,2	11,9а
Клинична прогресия* (%)	Месец 48	12,6	17,8б	21,5а
IPSS (единици)	[изходна стойност]	[16,6]	[16,4]	[16,4]
	Месец 48 (промяна от изходната стойност)	-6,3	-5,3б	



Qmax (ml/sec)	[изходна стойност] Месец 48 (промяна от изходната стойност)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Размер 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 (BII) (единици)	[изходна стойност] Месец 48 (промяна от изходната стойност)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8б	[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] -1,3б	[3,6] -1,1a

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

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

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

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

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

### Дутастерид

В три двугодишни многоцентрови, многонационални, плацебо контролирани, двойно-слепи клинични изпитвания за оценка на първичната ефикасност са сравнявани дутастерид 0,5 mg дневно или плацебо при 4 325 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 открито 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 2 340 участници в откритото продължение са завършили двете допълнителни години на открито лечение.

Най-важните параметри за клинична ефикасност са били Симптоматичен индекс на Американската урологична асоциация (American Urological Association Symptom Index, AUA-SI), скорост на максималния уринен дебит (Qmax) и честотата на остро задържане на урина и хирургическата намеса, свързана с ДПХ.

AUA-SI представлява 7-точков въпросник за ДПХ-свързаната симптоматика с максимален скор 35. Средният изходен скор е бил приблизително 17. След 6 месеца, една и две години лечение пациентите в групата на плацебо са имали средно подобрение със съответно 2,5; 2,5 и 2,3 точки, докато в групата на Avodart подобрението е било съответно с 3,2; 3,8 и 4,5 точки. Разликите между групите са статистически значими. Подобрението по AUA-SI, наблюдавано през първите две години от двойно-сляпо лечение, е продължило и по време на двете допълнителни години на открито удължаване на проучванията.

Qmax (максимален уринен дебит)

Средният изходен Qmax в изпитванията е бил приблизително 10 ml/sec (нормален  $\geq 15$  ml/sec). След една и две години лечение скоростта на максималния уринен дебит в групата

NL/H/4492/001/R/001



на плацебо е била подобрена съответно с 0,8 и 0,9 ml/sec, а в групата на Avodart - 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 проучвания с открито проследяване.

#### Остра ретенция на урина и хирургична интервенция

След двугодишно лечение честотата на случаите с остро задържане на урина е 4,2 % в групата на плацебо спрямо 1,8 % в групата на Avodart (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 Avodart (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, обаче, инхибиторите на 5 алфа-редуктазата може да намалят косопадата и да индуцират растежа на коса при лица с мъжки тип загуба на коса (мъжка андрогенна алопеция).

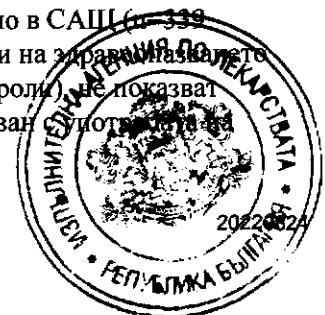
#### Тироидна функция

Тироидната функция е оценена в едно 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 неблагоприятно тироидната функция.

#### Новообразувания на млечната жлеза

В двугодишни клинични проучвания, осигуряващи 3 374 пациентогодини на експозиция към дутастерид, и по време на регистрацията в двугодишното открито 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 клинични проучвания CombAT и REDUCE, осигуряващи 17 489 пациентогодини експозиция към дутастерид и 5 027 пациент-години експозиция към комбинацията дутастерид и тамсулозин, няма докладвани случаи на карцином на гърдата в лекуваните групи.

Две случай-контролирани епидемиологични проучвания, едното проведено в САЩ (n=339 случая на карцином на гърдата и n=6 780 контроли) и друго в базата данни на здравеопазването на Великобритания (n=398 случая на карцином на гърдата и n=3 930 контроли), не показват увеличаване на риска от развитие на карцином на гърдата при мъже, свързан с използването на 5 ARIs (вж точка 4.4).



Резултатите от първото проучване не установяват положителна връзка за карцином на гърдата при мъже (релативен риск при употреба 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 ARIs 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.

#### Ефекти върху мъжкия фертилитет

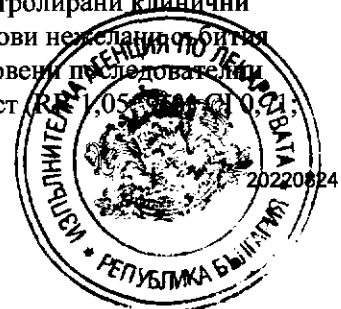
Ефектите на дутастерид, прилаган в доза 0,5 mg/дневно, върху характеристиките на спермата са оценявани при здрави доброволци на възраст между 18 и 52 години (27, приемащи дутастерид и 23 плацебо), в продължение на 52 седмици и 24 седмици допълнително проследяване след лечението. На 52-та седмица е наблюдавано средно процентно намаляване спрямо изходното 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.

#### Сърдечно-съдови нежелани събития

В едно 4-годишно проучване при ДПХ с дутастерид в комбинация с тамсулозин при 4 844 мъже (проучването CombAT) честотата на комбинирания термин сърдечна недостатъчност в групата, приемаща комбинацията (14/1 610, 0,9%) е била по-висока, отколкото в която и да е от групите на монотерапия: дутастерид, (4/1 623, 0,2%) и тамсулозин, (10/1 611, 0,6%).

В отделно 4-годишно проучване при 8 231 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 (30/4 105, 0,7%), отколкото при участниците, приемащи плацебо (16/4 126, 0,4%). Post-hoc анализ на това проучване показва по-висока честота на комбинирания термин сърдечна недостатъчност при участниците, приемащи едновременно дутастерид и алфа1-адренорецепторен антагонист (12/1 152, 1,0%), в сравнение с участниците, приемащи дутастерид без алфа1-адренорецепторен антагонист (18/2 953, 0,6%), плацебо и алфа1-адренорецепторен антагонист (1/1 399, <0,1%), или плацебо без алфа1-адренорецепторен антагонист (15/2 727, 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 събития при употребата на дутастерид (чрез сравнение с контроли), не са установени последователни статистически значими покачвания на риска от сърдечна недостатъчност (0,05; 95% CI 0,00; 0,10).



1,57), остър миокарден инфаркт (RR 1,00; 95% CI 0,77;1,30) или инсулт (RR 1,20; 95% CI 0,88;1,64).

#### Карцином на простатата и високостепенни тумори

В едно 4-годишно сравнение на плацебо и дутастерид при 8 231 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), 6 706 участници са с налични данни от тънкоиглена биопсия на простатата (предимно биопсии по протокола на проучването) за анализ за определяне на скората по Gleason. 1 517 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 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) (вж. точка 4.4). Няма разлика в честотата на Gleason 7-10 карциномите (p=0,81).

В допълнителното 2-годишно проследяващо проучване на изпитването REDUCE не са установени нови случаи на Gleason 8-10 карциноми на простатата.

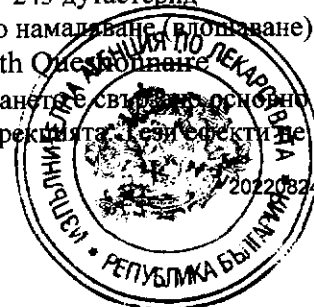
В едно 4-годишно проучване при ДПХ (CombAT), където няма задължителни според протокола биопсии и всички диагнози на карцинома на простатата са базирани на биопсии извън протокола (при наличие на клинични индикации за биопсия), процентите на Gleason 8-10 карцином са (n=8, 0,5%) за дутастерид, (n=11, 0,7%)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

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.

Връзката между дутастерид и високостепенен карцином на простатата не е ясна.

#### Ефекти върху сексуалната функция

Ефектите на дутастерид-тамсулозин върху сексуалната функция са оценени в двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване при сексуално активни мъже с ДПХ (n=243 дутастерид-тамсулозин, n=246 плацебо). Статистически значимо (p<0.001) по-голямо намаляване (влошаване) в скората на Сексуалния Здравен Въпросник за Мъже (Men's Sexual Health Questionnaire (MSHQ)) се наблюдава на 12-ия месец в комбинираната група. Намаляването е свързано особено с влошаване на еякулацията и цялостното удовлетворение, отколкото с ерекцията. Ефектите не





повлияват възприемането при участниците в изпитването с дутастерид-тамсулозин, което е оценено със статистически значимо по-голяма удовлетвореност по време на продължителността на изпитването в сравнение с плацебо ( $p < 0.05$ ). При това изпитване се появяват нежелани събития в сексуалната функция по време на 12-месечното лечение и приблизително половината от тях отзвучават до 6 месеца след лечението.

Известно е, че комбинацията дутастерид-тамсулозин и монотерапията с дутастерид предизвикват нежелани реакции в сексуалната функция (вж. точка 4.8).

Както се наблюдава и при други клинични изпитвания, включително при CombAT и REDUCE, честотата на нежеланите реакции по отношение на сексуалната функция намалява с течение на времето в хода на терапията.

### *Тамсулозин*

Тамсулозин повишава максималната скорост на уриниране. Намалява също обструкцията чрез отпускане на гладката мускулатура в простата и уретрата, като подобрява микционните симптоми. Подобрява също симптомите при пълнен пикочен мехур, при които нестабилността на пикочния мехур играе важна роля. Тези ефекти върху симптомите на пълнене и изпразване на пикочния мехур се поддържат при продължително лечение. Необходимостта от операция или катетеризация значително се забавят във времето.

Алфа<sub>1</sub>-адренорецепторните антагонисти могат да понижат артериалното налягане посредством намаляване на периферната резистентност. По време на проучвания с тамсулозин, не се установява клинично значимо понижаване на артериалното налягане.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Демонстрирана е биоеквивалентност между дутастерид-тамсулозин и едновременно приложение с отделни капсули дутастерид и тамсулозин.

Проведено е проучване за биоеквивалентност с единична доза на гладно и след хранене. Наблюдавано е 30% намаление на  $C_{max}$  за съставката тамсулозин от дутастерид-тамсулозин след хранене в сравнение със стойностите на гладно. Храната няма ефект върху AUC на тамсулозин.

### Абсорбция

#### *Дутастерид*

След перорален прием на единична доза дутастерид от 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 когато се приема в рамките на 30 минути след хранене. Еднаквост на абсорбцията може да се постигне ако пациентът винаги приема дутастерид-тамсулозин след едно и също хранене за деня. Тамсулозин показва пропорционална на дозата плазмена експозиция.

След прием на еднократна доза тамсулозин след хранене, максимални плазмени концентрации на тамсулозин се установяват след около 6 часа, а в равновесно състояние, което се достига на 5-ия



ден след многократното дозиране, средната равновесна  $C_{max}$  при пациентите е около две трети по-висока от достигнатата след единична доза. Въпреки че това е наблюдавано при пациенти в старческа възраст, същата находка би могла също да се очаква и при по-млади пациенти.

### Разпределение

#### *Дутастерид*

Дутастерид има голям обем на разпределение (300 до 500 l) и висока степен на свързване с плазмените протеини (>99,5%). След ежедневно приложение серумните концентрации на дутастерид достигат 65% от концентрацията в стационарно състояние след 1 месец и приблизително 90% след 3 месеца.

Серумни концентрации в стационарно състояние ( $C_{ss}$ ) от приблизително 40 ng/ml се достигат след 6-месечен прием на доза от 0,5 mg веднъж дневно. Преминаването на дутастерид от серума в спермата е средно 11,5%.

#### *Тамсулозин*

При хора тамсулозин се свързва с плазмените протеини около 99%, а обемът 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).

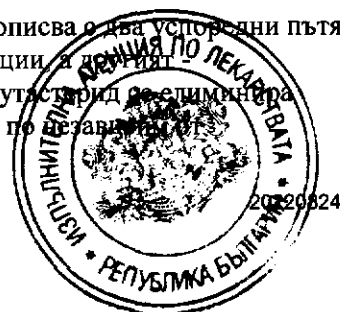
#### *Тамсулозин*

Не се наблюдава енантиомерна биоконверсия от тамсулозинов хидрохлорид [R(-) изомер] в S(+) изомер при хората. Тамсулозинов хидрохлорид се метаболизира в голяма степен от цитохром P450 ензимите в черния дроб и по-малко от 10% от дозата се екскретира непроменена в урината. Въпреки това, фармакокинетичният профил на метаболитите при хората не е установен. Резултатите *in vitro* показват, че CYP3A4 и CYP2D6 участват в метаболизма на тамсулозин, като в малка степен участват и други CYP изоензими. Инхибирането на ензимите на лекарствения чернодробен метаболизъм може да доведе до повишена експозиция на тамсулозин (вж. точки 4.4 и 4.5). Метаболитите на тамсулозинов хидрохлорид се конюгираат в голяма степен до глюкурониди или сулфати преди бъбречната екскреция.

### Елиминиране

#### *Дутастерид*

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 интравенозно и перорално приложение на формата с незабавно освобождаване елиминационният полуживот на тамсулозин в плазмата е в рамките на 5 до 7 часа. Поради степен на абсорбция-контролирана фармакокинетика с тамсулозин капсули с изменено освобождаване, явният елиминационен полуживот на тамсулозин след хранене е около 10 часа, а в равновесно състояние е около 13 часа

#### Старческа възраст

##### *Дутастерид*

Фармакокинетиката на дутастерид е оценена след приложение на единична доза дутастерид 5 mg при 36 здрави мъже на възраст между 24 и 87 години. Не е наблюдавано значимо влияние на възрастта върху експозицията към 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 полуживота.

##### *Тамсулозин*

Кръстосано проучване за сравняване на общата експозиция (AUC) на тамсулозинов хидрохлорид и на времето му на полуживот показва, че фармакокинетичната диспозиция на тамсулозинов хидрохлорид може да бъде слабо удължена при мъже в старческа възраст, в сравнение с млади, здрави мъже доброволци. Вътрешният клирънс е независим от свързването на тамсулозинов хидрохлорид с AAG, но намалява с възрастта. Това води до повишаване на общата експозиция (AUC) с 40% при лица на възраст от 55 до 75 години, в сравнение с лицата на възраст от 20 до 32 години.

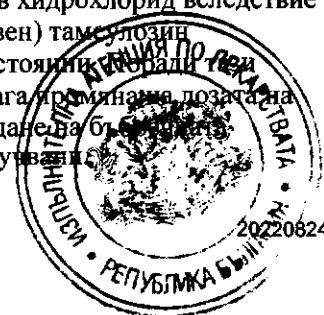
#### Бъбречно увреждане

##### *Дутастерид*

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

##### *Тамсулозин*

Фармакокинетичните параметри на тамсулозинов хидрохлорид са сравнени при 6 лица с леко до умерено ( $30 \leq CL_{Cr} < 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) или умерено до тежко ( $10 < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) увреждане на бъбречната функция и 6 лица без увреждане ( $CL_{Cr} > 90$  ( $CL_{Cr} > 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ )). Въпреки че е наблюдавана промяна в общата плазмена концентрация на тамсулозинов хидрохлорид вследствие на промяна в свързването с AAG, концентрацията на несвързания (активен) тамсулозинов хидрохлорид, както и вътрешният клирънс, са останали относително постоянни. Въпреки това, при пациентите с увреждане на бъбречната функция не се налага промяна на дозата на капсулите тамсулозинов хидрохлорид. Въпреки това, пациенти с увреждане на бъбречната функция в терминален стадий ( $CL_{Cr} < 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) не са били проучвани.



## Чернодробно увреждане

### *Дутастерид*

Влиянието на увредената чернодробна функция върху фармакокинетиката на дутастерид не е проучено (вж. точка 4.3). Тъй като дутастерид се елиминира главно по метаболитен път се очаква плазмените концентрации на дутастерид при тези пациенти да бъдат повишени, а полуживотът да бъде удължен (вж. точка 4.2 и точка 4.4).

### *Тамсулозин*

Фармакокинетиката на тамсулозинов хидрохлорид е сравнена при 8 лица с умерена чернодробна дисфункция (степен А и В по класификацията на Child-Pugh) и 8 лица без увреждане. Въпреки че е наблюдавана промяна в общата плазмена концентрация на тамсулозин хидрохлорид вследствие на промяна в свързването с ААG, концентрацията на несвързания (активен) тамсулозин хидрохлорид не се е променила значително, като промяната на вътрешния клирънс на несвързания тамсулозинов хидрохлорид е умерена (32%). Поради тази причина, при пациентите с умерена чернодробна дисфункция не се налага промяна на дозата на тамсулозинов хидрохлорид. Тамсулозинов хидрохлорид не е проучван при пациенти с тежка чернодробна дисфункция.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Не са провеждани предклинични изпитвания с дутастерид-тамсулозин. Дутастерид и тамсулозинов хидрохлорид поотделно са подробно проучени в тестове за токсичност при животни, като данните съответстват на известните фармакологични действия на инхибиторите на 5 алфа-редуктазата и алфа1-адренорецепторните антагонисти. Дадената по-долу информация отразява наличната информация за отделните съставки.

### *Дутастерид*

Настоящите проучвания за обща токсичност, генотоксичност и канцерогенност не показват особен риск за хора.

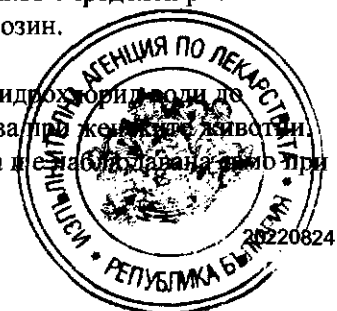
Проучвания за репродуктивна токсичност при мъжки плъхове показват намалено теглоо на простатата и семенните везикули, намалена секреция от акцесорните полови жлези и намаление на индексите на фертилитета (вследствие на фармакологичния ефект на дутастерид). Клиничната релевантност на тези находки е неизвестна.

Както и при други инхибитори на 5-алфа редуктазата при приложение на дутастерид по време на гестацията е наблюдавано феминизиране на фетуси от мъжки пол при плъхове и зайци. Дутастерид се открива в кръвта на женски плъхове след чифтосване с мъжки плъхове, третирани с дутастерид. Когато дутастерид се прилага 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.

### *Тамсулозин*

Проучвания на общата токсичност и генотоксичността не показват никакъв определен риск за хората, различен от свързаните с фармакологичните свойства на тамсулозин.

В проучвания за канцерогенност при плъхове и мишки, тамсулозинов хидрохлорид води до повишаване на честотата на пролиферативни промени на млечната жлеза при женските животни. Тази находка, която най-вероятно се медира от хиперпролактинемията не е наблюдавана при приложение на високи дози, се приема за клинично незначима.



Високите дози тамсулозинов хидрохлорид водят до обратимо намаляване на фертилитета при мъжки плъхове, което вероятно се дължи на промени в съдържанието на спермата или нарушаване на еякулацията. Ефектите на тамсулозин върху броя на сперматозоидите или функцията на спермата не са оценявани.

Приложението на тамсулозинов хидрохлорид при бременни женски плъхове и зайци в доза, по-висока от терапевтичната, не показва данни за фетално увреждане.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Твърда капсулна обвивка:

Черен железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

Желатин

Черно мастило (шеллак, черен железен оксид (E172), пропиленгликол, концентриран разтвор на амоняк, калиев хидроксид)

#### Съдържание на меки капсули дугастерид:

Пропиленгликол монокаприлат, тип II

Бутилхидрокситолуен (E321)

Желатин

Глицерол

Титанов диоксид (E171)

Триглицериди (средна верига)

Лецитин (може да съдържа соево масло).

#### Съдържание на пелетите тамсулозин

Съполимер на метакрилова киселина-етилакрилат 1:1, 30 процентна дисперсия (съдържа натриев лаурилсулфат и полисорбат 80)

Микрокристална целулоза

Дибутил себакат

Полисорбат 80

Колоиден, хидратиран силициев диоксид

Калциев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия за съхранение**

Да се съхранява под 30°C.

NL/H/4492/001/R/001



## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

HDPE бутилка със сушител силикагел, съдържащ се в полипропиленовата капачка.

7 твърди капсули

30 твърди капсули

90 твърди капсули

180 (2 бутилки по 90) твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

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

Дутастерид се абсорбира през кожата, поради което трябва да избягва контакт с повредени капсули. При контакт с повредени капсули, контактната зона трябва да се измие веднага с вода и сапун (вж. точка 4.4).

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

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Нидерландия

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Per. № 20210155

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

Дата на първо разрешаване: 07 юни 2021 г.

Дата на последно подновяване:

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

