

КОМПЕТЕНТНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20200066
Разрешение № В6/ММ МР-54326
26.04.2021

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тамализ Дуод 0,5 mg/0,4 mg твърди капсули

Tamaliz DuoD 0.5 mg/0.4 mg capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка 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

Всяка капсула съдържа следи от лецитин (който може да съдържа соево масло) и приблизително 103 mg пропиленгликол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда

Тамализ Дуод е под формата на продълговати твърди капсули, N^o 0EL, с размери приблизително 24,2 mm x 7,7 mm, с кафяво тяло и бежова капачка с надпис C001 напечатан с черно мастило.

Всяка твърда капсула съдържа пелети с изменено освобождаване с тамсулозинов хидрохлорид с бял до почти бял цвят и една продълговата мека желатинова капсула с дутастерид със светложълт цвят, пълна с прозрачна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение 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 групите пациенти, проучени в клиничните изпитвания, моля, вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка



Възрастни (включително пациенти в старческа възраст)

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

Където е уместно, Тамализ ДуоД може да се използва за заместване на съвместното приложение на дутастерид и тамсулозинов хидрохлорид при съществуваща терапия с двата лекарствени продукта с цел улесняване на лечението.

Където е клинично уместно, може да бъде обмислена пряка промяна от монотерапия с дутастерид или тамсулозинов хидрохлорид към Тамализ ДуоД.

Бъбречно увреждане

Влиянието на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на дутастерид/тамсулозин не е проучено. Не се очаква необходимост от промяна на дозата за пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.4. и 5.2).

Чернодробно увреждане

Влиянието на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на дутастерид/тамсулозин не е проучено, затова лекарството трябва да се прилага внимателно при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.4 и точка 5.2). Употребата на Тамализ ДуоД при пациенти с тежко чернодробно увреждане е противопоказана (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Дутастерид/тамсулозин е противопоказан при педиатричната популация (на възраст под 18 години) (вж. точка 4.3).

Начин на приложение

За перорално приложение.

На пациентите трябва да се дадат указания да поглъщат капсулите цели, около 30 минути след едно и също хранене за деня всеки ден. Капсулите не трябва да се дъвчат или отварят. Контактът със съдържанието на капсулата с дутастерид, която се съдържа в капсулата с твърда обвивка, може да предизвика дразнене на орофарингеалната лигавица.

4.3 Противопоказания

Тамализ ДуоД е противопоказан при:

- пациенти със свръхчувствителност към дутастерид, към други инхибитори на 5-алфа редуктазата, към тамсулозин (включително тамсулозин-индуциран ангиоедем), соя, фъстъци или към някое от другите помощни вещества, изброени в точка 6.1
- жени, деца и юноши (вж. точка 4.6)
- 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 събития (включително сърдечна недостатъчност) и след обмисляне на алтернативните терапевтични възможности, включително монотерапии.

Карцином на простатата и високостепенни тумори

Проучването REDUCE, 4-годишно, многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо, контролирано плацебо проучване, изследва ефекта на дутастерид 0,5 mg дневно при пациенти с висок риск за



карцином 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 Тамализ Дуод трябва да бъдат оценявани редовно за карцином на простатата (вж. точка 5.1).

Простатно-специфичен антиген (PSA)

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

При пациентите, приемащи Тамализ Дуод, трябва да се установи нова изходна стойност на PSA след 6-месечно лечение с Тамализ Дуод. Препоръчва се редовно проследяване на стойностите на PSA след това. Всяко потвърдено повишаване от най-ниското ниво на PSA по време на лечението с Тамализ Дуод може да е белег за наличие на карцином на простата или за непридържане към терапията с Тамализ Дуод 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 (вж. 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 Тамализ Дуод не пречи на използването на PSA като помощно средство в диагностиката на карцинома на простатата след установяването на нова изходна стойност.

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 даже под влиянието на Тамализ Дуод. Ако клиницистите изберат да използват относителния дял (%) на свободния PSA като помощно средство за установяване на карцином на простатата при мъже, лекувани с Тамализ Дуод, няма да е необходима корекция на стойността му.

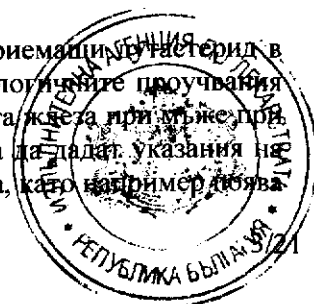
При пациентите трябва да се направи ректално туширане на простатата, както и други изследвания за диагностика на простатен карцином или други заболявания, които може да причинят същите симптоми като ДПХ, преди започване на терапия с Тамализ Дуод, както и периодично след това.

Сърдечносъдови нежелани събития

В две 4-годишни клинични проучвания честотата на сърдечната недостатъчност (комбиниран термин за съобщавани събития, главно сърдечна недостатъчност и конгестивна сърдечна недостатъчност) е малко по-висока при участниците, които приемат комбинацията от дутастерид и алфа₁-адренорецепторен антагонист, главно тамсулозин, отколкото сред участниците, приемащи комбинацията. Честотата на сърдечна недостатъчност при тези изпитвания обаче е по-ниска във всички активно лекувани групи в сравнение с групата на плацебо, а другите налични данни за дутастерид или антагонистите на алфа₁-адренорецепторите не подкрепят заключение за повишени сърдечносъдови рискове (вж. точка 5.1).

Новообразувания на млечната жлеза

В редки случаи се съобщава за карцином на млечната жлеза при мъже, приемащи дутастерид в клинични изпитвания и по време на постмаркетинговия период. Епидемиологичните проучвания обаче не показват повишаване на риска от развитие на карцином на млечната жлеза при мъже под употреба на 5-алфа редуктазни инхибитори (вж. точка 5.1). Лекарите трябва да дават указания на пациентите си веднага да съобщават за промени в тъканта на млечната жлеза, като например броя



на 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 не са провеждани проучвания при тези пациенти.

Хипотония

Ортостатична: Подобно на останалите антагонисти на алфа₁-адренорецепторите, по време на лечение с тамсулозин може да се наблюдава понижаване на кръвното налягане, което в редки случаи може да причини синкоп. Пациентите, които започват лечение с Тамализ Дуод, трябва да бъдат предупредени да седнат или да легнат при първите симптоми на ортостатична хипотония (замаяност, слабост) до отшумяването им.

За да се сведе до минимум възможността за развитие на постурална хипотония, пациентът трябва да бъде хемодинамично стабилен на алфа₁-адренорецепторен антагонист преди започване на употребата на PDE5 инхибитори. Симптоматична: Препоръчва се повишено внимание, когато алфа-адренергични блокиращи агенти, включително тамсулозин, се прилагат едновременно с PDE5 инхибитори (напр. силденафил, тадалафил, варденафил). Антагонистите на алфа₁-адренорецепторите и PDE5 инхибиторите са вазодилатори, които могат да понижат кръвното налягане. Едновременната употреба на тези два класа лекарства потенциално може да причини симптоматична хипотония (вж. точка 4.5).

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 терапия с Тамализ Дуод при пациенти с насрочена операция на катаракта.

По време на предоперативната оценка хирурзите, извършващи операции на катаракта, и екипите офталмолози трябва да вземат предвид дали пациентите с насрочена операция на катаракта се лекуват понастоящем или са били лекувани преди с Тамализ Дуод, за да се осигурят подходящи мерки за овладяване на IFIS по време на операцията.

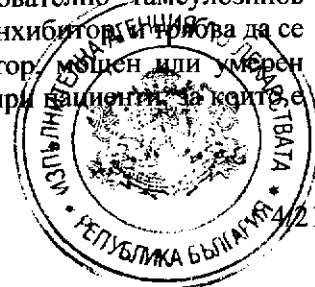
Спирането на приема на тамсулозин 1 – 2 седмици преди операцията на катаракта се смята за полезно, но ползата и продължителността на периода от време, за който лекарството трябва да се спре преди операцията на катаракта, все още не са установени.

Капсула с нарушена цялост

Дуастерид се резорбира 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, областта на контакт трябва незабавно да се измие с вода и сапун.

Инхибитори на CYP3A4 и CYP2D6

Едновременното приложение на тамсулозинов хидрохлорид с мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол) или, в по-малка степен, с мощни инхибитори на CYP2D6 (напр. 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 внимателно при пациенти, приемащи умерен CYP3A4 инхибитор, мощен или умерен CYP2D6 инхибитор, комбинация от CYP3A4 и CYP2D6 инхибитори, или при пациенти, за които е установено, че са бавни метаболитатори на CYP2D6.



Чернодробно увреждане

Дутастерид/тамсулозин не е проучен при пациенти с чернодробно заболяване. Тамализ Дуод трябва да се прилага внимателно при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2, точка 4.3 и точка 5.2).

Тамализ Дуод съдържа пропиленгликол и натрий

Това лекарство съдържа приблизително 103 mg пропиленгликол във всяка капсула.

Този лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в капсула, т.е. на практика не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за лекарствените взаимодействия на дутастерид/тамсулозин.

Следните твърдения отразяват наличната информация 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

Дутастерид се елиминира главно чрез метаболизиране. *In vitro* проучванията показват, че това метаболизиране се катализира от CYP3A4 и CYP3A5. Не са провеждани официални проучвания за взаимодействия с мощни инхибитори на CYP3A4. Въпреки това при популационно фармакокинетично проучване концентрациите на серумния дутастерид са съответно средно 1,6 до 1,8 пъти по-високи при малък брой пациенти, приемащи съпътстващо лечение с верапамил или дилтиазем (умерени инхибитори на CYP3A4 и инхибитори на P-гликопротеин), отколкото при останалите пациенти.

Продължителният прием на комбинацията на дутастерид с лекарства, които са мощни инхибитори на ензима CYP3A4 (напр. ритонавир, индинавир, нефазодон, итраконазол, кетоконазол, 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 реакции, може да се обсъди намаляване на честотата на приема на дутастерид. Необходимо е да се отбележи, че в случай на ензимно инхибиране дългото време на полуживот може да се удължи допълнително и достигането на ново стационарно 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 двуседмично проучване с малък брой участници (n = 24) при здрави мъже дутастерид (0,5 mg дневно) не е оказал ефект върху фармакокинетиката на тамсулозин или теразозин. Освен това в проучването не е установено фармакодинамично взаимодействие.

Дутастерид не повлиява фармакокинетиката на варфарин или дигоксин. Това показва, че дутастерид не инхибира/индуцира CYP2C9 или транспортната молекула P-гликопротеин. *In vitro* проучванията за взаимодействия показват, че дутастерид не инхибира ензимите CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4.

Тамсулозин

Съвместното приложение на тамсулозинов хидрохлорид с лекарства, които могат да повлияят



кръвното налягане, включително анестетици, PDE5 инхибитори и други антагонисти на алфа₁-адренорецепторите, би могло да доведе до засилени хипотензивни ефекти.

Дутастерид/тамсулозин не трябва да се използва в комбинация с други антагонисти на алфа₁-адренорецепторите.

Едновременното приложение на тамсулозинов хидрохлорид и кетоназол (мощнен CYP3A4 инхибитор) води до повишаване на C_{max} и AUC на тамсулозинов хидрохлорид с коефициент съответно 2,2 и 2,8. Едновременното приложение на тамсулозинов хидрохлорид и пароксетин (мощнен CYP2D6 инхибитор) води до повишаване на C_{max} и AUC на тамсулозинов хидрохлорид с коефициент съответно 1,3 и 1,6. Подобно повишаване на експозицията се очаква при CYP2D6 бавни метаболитизатори, сравнени с бързи метаболитизатори, при едновременно приложение с мощен CYP3A4 инхибитор. Ефектите от едновременно приложение на CYP3A4 и CYP2D6 инхибитори с тамсулозинов хидрохлорид не са оценявани клинично, но 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 използва в комбинация с циметидин.

Не е провеждано специално проучване на междупрекарствените 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 става с повишено внимание.

Не са наблюдавани взаимодействия при едновременно приложение на тамсулозинов хидрохлорид с атенолол, еналаприл, нифедипин или теофилин. Едновременно прилаган фуросемид води до спад в плазмените нива на тамсулозин, но тъй като нивата остават в границите на нормалния диапазон, не е необходима корекция на дозировката.

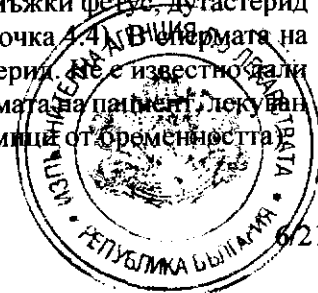
In vitro свободната фракция на тамсулозин в човешка плазма не се променя нито от диазепам, нито от пропранолол, трихлорметиазид, хлормадион, амитриптилин, диклофенак, глибенкламид и симвастатин. Тамсулозин също не променя свободните фракции на диазепам, пропранолол, трихлорметиазид и хлормадион.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Употребата на Тамализ Дуод е противопоказана при жени. Не са провеждани проучвания за изследване на ефекта на дутастерид/тамсулозин върху бременността, кърменето и фертилитета. Следните твърдения отразяват наличната информация от проучвания, проведени с отделните съставки (вж. 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 (вж. точка 4.4). В спермата на участници, 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 забременее, се препоръчва да се използва презерватив по време на полов акт с цел да се избегне контакт на партньорката със спермата на пациента.

Приложението на тамсулозинов хидрохлорид при бременни женски плъхове и зайци не е показало данни за увреждане на плода.

За информация относно предклиничните данни вижте точка 5.3.

Кърмене

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

Фертилитет

Има съобщения, че дутастерид повлиява характеристиките на спермата (намаляване на броя на сперматозоидите, обема 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 тамсулозинов хидрохлорид върху броя на сперматозоидите или функцията на спермата.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

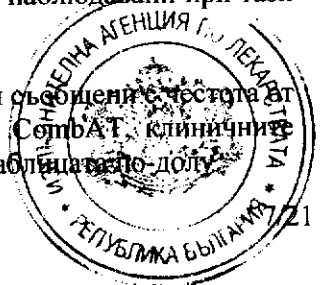
Не са извършвани проучвания за ефектите на дутастерид/тамсулозин върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това пациентите трябва да бъдат информирани за възможната поява на симптоми, свързани с ортостатична хипотония, като например замаяност, докато приемат Тамализ Дуод.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Представените тук данни са свързани с едновременно приложение на дутастерид и тамсулозин от 4-годишен анализ на проучването CombAT (Комбиниране на дутастерид и тамсулозин – Combination of Dutasteride and Tamsulosin), сравнение на дутастерид 0,5 mg и тамсулозин 0,4 mg, приложени веднъж дневно за 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 информация и за профилите на нежеланите събития на отделните съставки (дутастерид и тамсулозин). Обърнете внимание, че не всички нежелани събития, съобщавани за отделните съставки, са съобщавани при дутастерид/тамсулозин, но са включени за информация на лекаря, който предписва лекарството.

Данни от 4-годишното проучване CombAT показват, че честотата на всички нежелани събития, оценени от изследователя като лекарствено-свързани, по време на първата, втората, третата и четвъртата година от лечението са 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 събития 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 събития и съобщени с честота от 1% или повече по време на първата година от лечението в проучването CombAT, клиничните проучвания с 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.

Честота на нежеланите реакции, идентифицирани в клинични изпитвания:

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 ^а	Дутастерид	Тамсулозин ^в
Нарушения на нервната система	Синкоп	-	-	Редки
	Замаяност	Чести	-	Чести
	Главоболие	-	-	Нечести
Сърдечни нарушения	Сърдечна недостатъчност (комбиниран термин ¹)	Нечести	Нечести ^г	-
	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 ³	Чести	Чести ^б	-
	Променено (намалено) либидо ³	Чести	Чести ^б	-
	Нарушения на еякулацията ^{3^}	Чести	Чести ^б	Чести
	Нарушения на млечната жлеза ²	Чести	Чести ^б	-
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	-	-	Нечести

а. Дутастерид + тамсулозин: от проучването CombAT – честотите на нежеланите събития намаляват по време на лечението, от 1-вата до 4-тата година.

б. Дутастерид: от клиничните проучвания с монотерапия на ДПХ.

в. Тамсулозин: от основния профил на безопасност в ЕС (EU Core Safety Profile) на тамсулозин.

г. Проучване REDUCE (вж. точка 5.1).

1. 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.

2. Включва напрежение и уголемяване на гърдите.

3. Тези нежелани събития в областта на сексуалната функция се свързват с лечението с дутастерид (включително монотерапия и комбинация с тамсулозин). Тези нежелани събития може да персистирант след преустановяване на лечението. Ролята на дутастерид по отношение на това персистиране не е известна.

^ 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 са повлияли върху резултатите в това проучване.

Следното е съобщено в клинични изпитвания и постмаркетингова употреба: карцином на млечната жлеза при мъже (вж. точка 4.4).

Постмаркетингови данни

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

Дутастерид

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: Алергични реакции, включително обрив, пруритус, 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

С неизвестна честота: Болка и подуване на тестисите

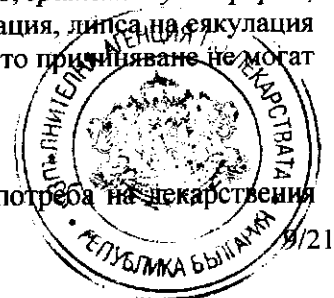
Тамсулозин

По време на постмаркетинговото наблюдение съобщения за синдрома на интраоперативно атоничния ирис (IFIS), вариант на синдрома на тясната зеница, при оперативно лечение на катаракта, се свързват с антагонисти на алфа₁-адренорецепторите, 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, липса на еякулация и сухота в устата. Честотата на събитията 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 лекарствени



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.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма налични данни за предозиране с дутастерид/тамсулозин. Следните твърдения отразяват наличната информация за отделните съставки.

Дутастерид

В 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. В 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

Съобщавано е остро предозиране с 5 mg тамсулозинов хидрохлорид . Наблюдавани са остра хипотония (систолично кръвно налягане 70 mm Hg), повръщане и диария, и са лекувани с вливане на течности, като пациентът е изписан в същия ден. В случай на остра хипотония след предозиране трябва да се осигури сърдечносъдова 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, може да се използват обемозаместители и, при необходимост, вазопресори. Трябва да се проследява бъбречната функция и да се прилага общо поддържащо 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: Урологични средства, антагонисти на алфа-адренорецепторите;
АТС код: G04CA52.

Дутастерид/тамсулозин е комбинация от две лекарства: дутастерид, двоен инхибитор на 5- α редуктазата (5-АРИ) и тамсулозинов хидрохлорид , антагонист на α_{1a} и α_{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 поради 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 α_{1a} и α_{1d} адренергичните рецептори в гладките мускули на простатната строма и в шийката на пикочния мехур. Приблизително 75% от α_1 -рецепторите в простатата са от субтип α_{1a} .

Едновременно приложение на дутастерид и тамсулозин

Следните твърдения 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 комбинация от дутастерид 0,5 mg плюс тамсулозин 0,4 mg (n = 1 610) са оценени при мъже с умерено тежка до тежка симптоматика на ДПХ с обем на простатата ≥ 30 ml и стойности на PSA в диапазона 1,5 – 10 ng/ml в 4-годишно многоцентрово, многонационално, рандомизирано, двойносляпо проучване в паралелни групи. Приблизително 53% от участниците са били лекувани в миналото с инхибитор на 5-алфа редуктазата или антагонист на алфа₁-адренорецепторите. Първичната крайна точка за ефикасност през първите 2 години от лечението е промяна в сбора по Международния въпросник за простатна 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 скоростта на максималния уринен дебит (Q_{max}) 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 Q_{max} комбинацията е постигнала значимост от Месец 6 в сравнение с дутастерид и тамсулозин.

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

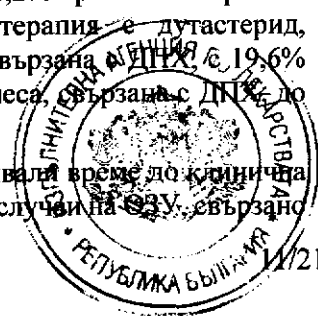
Коригираното средно подобрене на скоростта на уринния поток от изходните стойности е 2,4 ml/секунда за комбинираната терапия, 1,9 ml/секунда за дутастерид и 0,9 ml/секунда за тамсулозин. Коригираното средно подобрене на BPH Impact Index (BII) от изходните стойности е -2,1 единици за комбинираната терапия, -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 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 4,2% при комбинираната терапия и 11,9% при 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%]). Случаите на ОЗУ 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 времето до клинична прогресия (дефинирана като съвкупност от: влошаване на IPSS ≥ 4 точки, случаи на ОЗУ, свързано



с ДПХ, инконтиненция, инфекция на пикочните пътища (UTI) и бъбречна недостатъчност), промяна в International Prostate Symptom Score (IPSS), скоростта на максималния уринен дебит (Q_{max}) и обема 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	11,9a
Клинична прогресия* (%)	Месец 48	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (единици)	[Изходна стойност] Месец 48 (промяна от изходната стойност)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Q_{max} (mL/sec)	[Изходна стойност] Месец 48 (промяна от изходната стойност)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
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 (BII) (единици)	[Изходна стойност] Месец 48 (промяна от изходната стойност)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
Въпрос 8 от IPSS (Здравен статус, свързан с ДПХ) (единици)	[Изходна стойност] Месец 48 (промяна от изходната стойност)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Изходните стойности са средни стойности, а промените от изходните стойности са коригирани средни промени.

* Клиничната прогресия е дефинирана като съвкупност от: IPSS влошаване с ≥ 4 точки, случаи на ОЗУ, свързано с ДПХ, инконтиненция, UTI и бъбречна недостатъчност.

Измерен в избрани центрове (13% от рандомизираните пациенти)

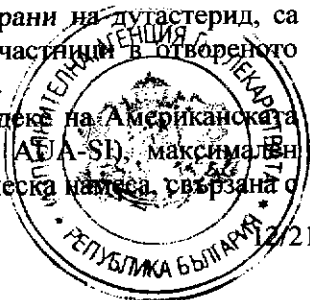
a. Комбинацията е постигнала значимост ($p < 0,001$) спрямо тамсулозин през Месец 48

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

Дутастерид

В три 2-годишни многоцентрови, многонационални, контролирани с плацебо двойнослепи първични проучвания за оценка на ефикасността са сравнявани дутастерид 0,5 mg дневно или плацебо при 4 325 участници от мъжки пол с умерено тежка до тежка симптоматика на ДПХ, с обем на простатата ≥ 30 ml и стойност на PSA в диапазона 1,5 – 10 ng/ml. Впоследствие тези проучвания са продължили с отворено продължение до 4 години при всички пациенти, които са останали в проучването, като 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-голямата част (71%) от 2 340 участници в отвореното продължение са завършили 2-те допълнителни години на отворено лечение.

Най-важните параметри за клинична ефикасност са Симптоматичният индекс на Американската урологична асоциация (American Urological Association Symptom Index, AUA-SI), максимален уринен дебит (Q_{max}) и честотата на остро задържане на урина и на хирургическа намеса, свързана с



ДПХ.

AUA-SI представлява 7-точков въпросник за свързаната с ДПХ симптоматика. Максималният сбор е 35. Средният изходен сбор е приблизително 17. След шест 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 дутастерид подобрението е съответно с 3,2; 3,8 и 4,5 точки. Разликите между групите са статистически значими. Подобрението по AUA-SI, наблюдавано през първите 2 години на двойнослепото лечение, е продължило и по време на 2-те допълнителни години на отвореното продължение на проучванията.

Q_{max} (максимален уринен дебит)

Средният изходен Q_{max} в изпитванията е приблизително 10 mL/sec (нормален Q_{max} ≥ 15 mL/sec). След една и две години лечение дебитът в групата на плацебо е подобрен 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 статистически значима от Месец 1 до Месец 24. Повишаването на скоростта на максималния уринен дебит, наблюдавано през първите 2 години на двойнослепото лечение, е продължило и по време на 2-те допълнителни години на отвореното продължение на проучванията.

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 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 една хирургична намеса, трябва да се лекуват 51 пациенти (95% CI 33 – 109) в продължение на две години.

Разпределение на окосмяването

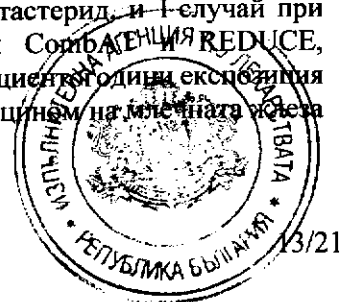
Ефектът на дутастерид върху разпределението на окосмяването не е официално проучен по време на програмата фаза III, но инхибиторите на 5-алфа редуктазата може да намалят загубата на коса и да индуцират растежа ѝ при участници с мъжки тип загуба на коса (мъжка андрогенна алопеция).

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 нивата на TSH са вариабилни, средните стойности на TSH (1,4 – 1,9 MCIU/mL) са останали в нормалните граници (0,5 – 5/6 MCIU/mL), нивата на свободния тироксин са стабилни в нормалния диапазон и са подобни на тези за плацебо и за лечението с дутастерид, а промените на TSH не се считат за клинично значими. Няма доказателства от всички клинични проучвания, че дутастерид повлиява негативно тироидната функция.

Новообразувания на млечната жлеза

В 2-годишни клинични изпитвания, осигуряващи 3,374 пациентогодини експозиция на дутастерид, и по време на регистрацията в 2-годишното отворено продължение, са съобщени 2 случая на карцином на млечната жлеза при мъже при пациентите, лекувани с дутастерид, и 1 случай при пациент, получавал плацебо. В 4-годишните клинични изпитвания **COMBINATION REDUCE**, осигуряващи 17,489 пациентогодини експозиция на дутастерид и 5,027 пациентогодини експозиция на комбинацията дутастерид и тамсулозин, няма съобщени случаи на карцином на млечната жлеза в групите на лечение.



Две случай-контролирани епидемиологични проучвания, едното от които проведено в САЩ (n = 339 случая на карцином на млечната жлеза и n = 6,780 контроли), а другото – в базата данни на здравеопазването на Обединеното кралство (n = 398 случая на карцином на млечната жлеза и n = 3,930 контроли), не показват увеличаване на риска от развитие на карцином на млечната жлеза при мъже, свързан с употребата на 5-АРИ (вж. точка 4.4). Резултатите от първото проучване не установяват положителна връзка за карцином на млечната жлеза при мъже (относителен риск при употреба ≥ 1 година преди диагностицирането на карцином на млечната жлеза в сравнение с употреба < 1 година: 0,70; 95% CI 0,34; 1,45). При второто проучване приблизителното съотношение на шансовете за карцином на млечната жлеза, свързан с употребата на 5-АРИ, в сравнение с тези при липса на употреба е 1,08; 95% CI 0,62; 1,87).

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

Повлияване на мъжкия фертилитет

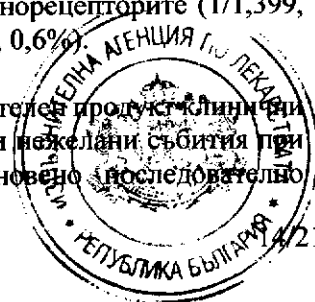
Ефектите на дутастерид 0,5 mg/дневно върху характеристиките на спермата са оценявани при здрави доброволци на възраст между 18 и 52 години (n = 27, приемащи дутастерид, и n = 23, приемащи плацебо) в продължение на 52 седмици и 24 седмици допълнително проследяване след лечението. На 52-та седмица е наблюдавано средно процентно намаляване спрямо изходните стойности на общия брой сперматозоиди, обема на спермата и подвижността на сперматозоидите – съответно 23%, 26% и 18% в групата на дутастерид след коригиране спрямо отклоненията от изходните стойности при групата на 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 на дутастерид остава с 23% по-ниска от изходната. Докато средните стойности на всички параметри през цялото време остават в нормалния диапазон и не достигат предварително определените критерии за клинично значима промяна (30%), при двама от участниците в групата на дутастерид броят на сперматозоидите е намалял с 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.

Сърдечносъдови нежелани събития

В 4-годишно проучване при ДПХ на 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 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 години 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 антагонист на алфа₁- адренорецепторите (12/1,152, 1,0%), в сравнение с участниците, приемащи дутастерид без антагонист на алфа₁-адренорецепторите (18/2,953, 0,6%), плацебо и антагонист на алфа₁-адренорецепторите (1/1,399, < 0,1%) или плацебо без антагонист на алфа₁-адренорецепторите (15/2,727, 0,6%).

В метаанализ на 12 рандомизирани, контролирани с плацебо или със сравнителен продукт клинични проучвания (n = 18,802), оценяващи рисковете от поява на сърдечносъдови нежелани събития при употребата на дутастерид (чрез сравнение с контроли), не е установено последователно



статистически значимо повишение на риска от сърдечна недостатъчност (RR 1,05; 95% CI 0,71; 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 4-годишно сравнение на плацебо и дутастерид при 8,231 мъже на възраст от 50 до 75 години 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, задължителни по протокола) за анализ за определяне на сборовете по Gleason. 1,517 участници са диагностицирани с карцином на простатата в проучването. Болшинството от установените чрез биопсия карциноми на простатата в двете групи на лечение 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). През Години 1 – 2 броят на участниците с Gleason 8 – 10 карциноми е сходен при групата на дутастерид (n = 17; 0,5%) и групата на плацебо (n = 18; 0,5%). През Години 3 – 4 повече Gleason 8 – 10 карциноми са диагностицирани в групата на дутастерид (n = 12; 0,5%) в сравнение с групата на плацебо (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 групата на плацебо процентът на участниците, диагностицирани с Gleason 8 – 10 карциноми, е по-малък през Години 3 – 4, отколкото през Години 1 – 2 (съответно < 0,1% спрямо 0,5%) (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.

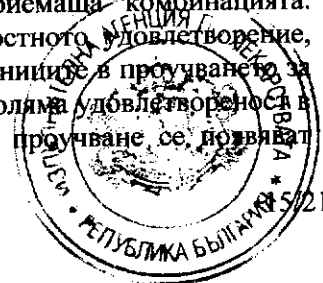
В 4-годишно проучване при ДПХ (CombAT), където няма задължителни по протокола биопсии и всички диагнози на карцином на простатата се основават на биопсии при наличие на индикации, процентите на Gleason 8 – 10 карцином са (n = 8; 0,5%) за дутастерид, (n = 11; 0,7%) за тамсулозин и (n = 5; 0,3%) за комбинираната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

Четири различни епидемиологични, популационно-базирани проучвания (две от които са 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 смъртността 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 двойнослепо, контролирано с плацебо проучване при сексуално активни мъже с ДПХ (n = 243, приемащи дутастерид/тамсулозин, n = 246, приемащи плацебо). Статистически значимо (p < 0,001) по-голямо намаляване (влошаване) на сбора по Въпросника за мъжкото сексуално здраве (Men's Sexual Health Questionnaire, MSHQ) се наблюдава на 12-ия месец в групата, приемаща комбинацията. Намаляването е свързано основно с влошаване на еякулацията и цялостното удовлетворение, отколкото с ерекцията. Тези ефекти не повлияват възприемането на участниците в проучването за дутастерид/тамсулозин, които са оценени със статистически значимо по-голяма удовлетвореност в продължение на 12 месеца в сравнение с плацебо (p < 0,05). При това проучване се наблюдават



нежелани събития в областта на сексуалната функция по време на 12-месечното лечение и приблизително половината от тях отзвучават в продължение на 6 месеца след лечението.

Комбинацията дутастерид/тамсулозин и монотерапията с дутастерид могат да предизвикат нежелани реакции в сексуалната функция (вж. точка 4.8).

Както се наблюдава и при други клинични проучвания, включително при CombAT и REDUCE, честотата на нежеланите реакции, свързани със сексуалната функция, намалява с течение на времето при продължителна терапия.

Тамсулозин

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

Антагонистите на $\alpha 1$ -адренорецепторите могат да понижат кръвното налягане чрез намаляване на периферната резистентност. Не е наблюдавано клинично значимо понижаване на кръвното налягане по време на проучвания с тамсулозин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Демонстрирана е биоеквивалентност между дутастерид/тамсулозин и едновременно приложение на дутастерид и тамсулозин капсули поотделно.

Проведено е проучване за биоеквивалентност с еднократна 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 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 червата и има почти пълна бионаличност. Скоростта и степента на абсорбцията на тамсулозин намаляват 30 минути след хранене. Еднаквост на абсорбцията може да се постигне с прием на дутастерид/тамсулозин от пациента винаги след едно и също хранене за деня. Тамсулозин проявява пропорционална на дозата плазмена експозиция.

След прием на еднократна доза тамсулозин след хранене концентрациите на тамсулозин в плазмата стават максимални след около 6 часа, в стационарно състояние, което се достига на 5-ия ден от многократното дозиране. Средната C_{max} в стационарно състояние при пациентите е с 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.

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 концентрацията в стационарно състояние след 1 месец, а приблизително 90% – след 3 месеца.

Серумни концентрации в стационарно състояние (C_{ss}) от приблизително 40 ng/mL се достигат след 6-месечен прием на

0,5 mg веднъж дневно. Преминаването на дутастерид от серума в спермата е средно 11,5%.

Тамсулозин

Тамсулозин е свързан около 99% с плазмените протеини при мъжете. 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 концентрация в стационарно състояние 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

При хората не се наблюдава енантиометрична биоконверсия от тамсулозинов хидрохлорид [R(-) изомер] в S(+) изомер. Тамсулозинов хидрохлорид се метаболизира в голяма степен от цитохром P450 ензимите в черния дроб, а 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 чернодробния 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 глюкуронид или сулфат преди бъбречната екскреция.

Елиминиране

Дутастерид

Елиминирането на дутастерид е дозозависимо и процесът изглежда се описва с два успоредни пътя на елиминиране – единият е 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, 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, при което около 90% от дозата е под формата на непроменено активно вещество.

След интравенозно или перорално приложение на формата с незабавно освобождаване времето на



полуживот на тамсулозин в плазмата е в рамките на 5 до 7 часа. Поради контролираната от степента на резорбция фармакокинетика с тамсулозин капсули с изменено освобождаване явното време на полуживот на тамсулозин след хранене е около 10 часа, а в стационарно състояние е около 13 часа.

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 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.

Тамсулозин

Кръгосано 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 е удължена при мъже в старческа възраст в сравнение с млади, здрави мъже доброволци. Вътрешният клирънс е независим от свързването на тамсулозинов хидрохлорид с ААГ, но намалява с възрастта. Това води до повишаване на общата експозиция (AUC) с 40% при участници на възраст от 55 до 75 години в сравнение с участниците на възраст от 20 до 32 години.

Бъбречно увреждане

Дутастерид

Влиянието на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на дутастерид не е проучено. Все пак в човешката урина се установяват по-малко от 0,1% от концентрацията в стационарно състояние 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 (вж. точка 4.2).

Тамсулозин

При 6 участници с леко до умерено ($30 \leq CL_{cr} < 70 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) или умерено до тежко ($10 \leq CL_{cr} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) бъбречно увреждане и 6 участници без увреждане ($CL_{cr} > 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) са сравнени фармакокинетичните показатели на тамсулозинов хидрохлорид. Въпреки че е наблюдавана промяна в общата плазмена концентрация на тамсулозинов хидрохлорид вследствие на промяна в свързването с ААГ, концентрацията на несвързания (активен) тамсулозинов хидрохлорид, както и вътрешният клирънс, са останали относително постоянни.

Затова при пациентите с бъбречно увреждане не се налага промяна на дозата на тамсулозинов хидрохлорид капсули. Не са провеждани проучвания при пациенти с увреждане на бъбречната функция в терминален стадий ($CL_{cr} < 10 \text{ mL/min/1,73 m}^2$).

Чернодробно увреждане

Дутастерид

Влиянието на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на дутастерид не е проучено (вж. 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 (вж. точки 4.2 и 4.4).

Тамсулозин

Фармакокинетичните показатели на тамсулозинов хидрохлорид са сравнени при 8 участници с умерена чернодробна дисфункция (степен А и В по класификацията на Child-Pugh) и 8 участници без увреждане. Въпреки че е наблюдавана промяна в общата плазмена концентрация на



тамсулозинов хидрохлорид вследствие на промяна в свързането с AAG, концентрацията на несвързания (активен) тамсулозинов хидрохлорид не се е променила значително, като промяната на вътрешния клирънс на несвързания тамсулозинов хидрохлорид е умерена (32%). Затова при пациентите с умерена чернодробна дисфункция не се налага промяна на дозата на тамсулозинов хидрохлорид.

Тамсулозинов хидрохлорид не е проучен при пациенти с тежка чернодробна дисфункция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани неклинични проучвания с дутастерид/тамсулозин. Дутастерид и тамсулозинов хидрохлорид поотделно са проучени в голяма степен в тестове за токсичност при животни, като данните съответстват на известните фармакологични действия на инхибиторите на 5-алфа редуктазата и антагонистите на алфа₁-адренорецепторите. Следните твърдения отразяват наличната информация 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 наблюдавано феминизиране 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. Тези находки, които най-вероятно се медиат от хиперпролактинемията и са наблюдавани само при приложение на високи дози, се приемат за клинично незначими.

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

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 обвивка на капсулата:

Черен железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)
Желатин

Съдържание на меката капсула с дутастерид:

Помощни вещества в състава на разтвор за пълнене:

Пропиленгликол монокаприлат, тип II
Бутилхидрокситолуен (E321)

Мек обвивка на капсулата:

Желатин
Глицерол
Титанов диоксид (E171)
Триглицериди (средноверижни)
Лецитин (може да съдържа соево масло)

Пелети с тамсулозин:

Метакрилова киселина – кополимер на етилакрилат 1:1 30-процентна дисперсия (съдържа натриев лаурилсулфат и полисорбат 80)
Целулоза, микрокристална
Дибутил себакат
Полисорбат 80
Силициев диоксид, колоиден хидратиран
Калциев стеарат

Черни мастила:

Шеллак (E904)
Черен железен оксид (E172)
Пропиленгликол (E1520)
Амонячен разтвор,
концентриран Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте при температура под 30°C. Трябва да се използва в рамките на 90 дни след отваряне.

6.5 Вид и съдържание на опаковката



Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), с капачка, съдържаща изсушител силикагел.
30 капсули в 100 ml бутилка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Дутастерид се резорбира през кожата, поради което трябва да се избягва контакт с капсули с нарушена цялост. Ако това се случи, областта на контакт трябва незабавно да се измие с вода и сапун (вж. точки 4.4 и 4.6).

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Alkaloid-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče, Словения
тел.: + 386 1 300 42 90
факс: + 386 1 300 42 91
имейл: info@alkaloid.si

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 200200066

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

Дата на първо разрешаване: 14.04.2020
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2020

