

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20180125

Разрешение № 62653 / 07-06-2023

ВГ/МА/МР - /

Одобрение № /

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

УРИМАКС ДУО 0,5 mg/0,4 mg твърди капсули
URIMAX DUO 0.5 mg/0.4 mg capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Уримакс Дуо са продълговати твърди капсули с кафяво тяло и бежово капаче с надпис C001, отпечатан с черно мастило.

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на умерени до тежки симптоми на доброкачествена хиперплазия на простатата (ДПХ).

Намаляване на риска от остра задръжка на урината (ОЗУ) и операция при пациенти с умерени до тежки симптоми на ДПХ.

За информация относно ефектите на лечението и пациентски групи изследвани в клинични проучвания, моля вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

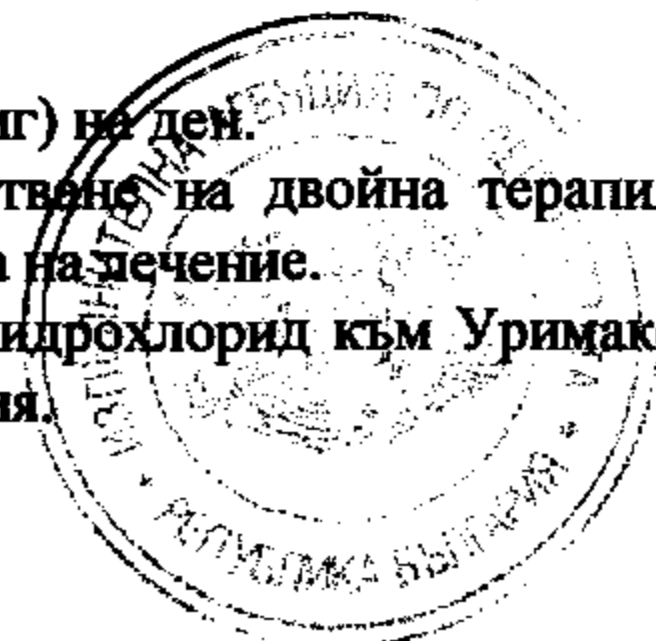
Дозировка

Възрастни (включително в старческа възраст):

Препоръчителната доза за Уримакс Дуо е една капсула (0,5 mg/0,4 mg) на ден.

Когато е уместно, Уримакс Дуо може да се използва за заместване на двойна терапия (дутастерид и тамсулозинов хидрохлорид), за да се опрости режима на лечение.

Преминаването от монотерапия с дутастерид или тамсулозинов хидрохлорид към Уримакс Дуо може да се вземе предвид съгласно критериите за предписващия.



Бъбречно увреждане

Не е проучван ефектът на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на дутастерид-тамсулозин. При пациенти с бъбречно увреждане не се очаква коригиране на дозите (вж. точка 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е проучван ефектът на чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на дутастерид-тамсулозин, затова ползването от пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане трябва да е внимателно (вж. точка 4.4 и точка 5.2). При пациенти с тежко чернодробно увреждане използването на Уримакс Дуо е противопоказано (вж. точка 4.3).

Начин на приложение

За перорално приложение.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да взимат капсулите приблизително 30 минути след хранене всеки ден. Капсулите трябва да се поглъщат цели и да не се дъвчат или отварят. Контактът със съдържанието на дутастерид в капсулата, съдържаща се в капсулата с твърда обвивка, може да предизвика дразнене на орофарингеалната лигавица.

4.3 Противопоказания

Уримакс Дуо е противопоказан при:

- жени, деца и подрастващи (вж. точка 4.6);
- пациенти със свръхчувствителност към дутастерид, други 5-алфа редуказни инхибитори, тамсулозин (включително тамсулозин-индуциран ангиоедем), соя, фъстъци или към някое от другите помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- пациенти с анамнеза за ортостатична хипотония;
- пациенти с тежко чернодробно увреждане.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Комбинираната терапия трябва да се предписва след внимателна оценка на ползата и риска, поради потенциално повишен риск от нежелани събития (включително сърдечна недостатъчност) и след разглеждане на алтернативни възможности за лечение, включително монотерапии.

Сърдечна недостатъчност

В две 4-годишни клинични проучвания, честотата на сърдечна недостатъчност (сборен термин от съобщени събития, предимно сърдечна недостатъчност и застойна сърдечна недостатъчност) бе по-висок сред пациентите, приемали комбинацията от дутастерид и алфа блокер, предимно тамсулозин, отколкото е била сред субектите, които не са приемали комбинацията. В тези две проучвания честотата на сърдечна недостатъчност е била ниска ($\leq 1\%$) и варираща между проучванията (вж. точка 5.1).

Ефекти върху простатно-специфичен антиген (ПСА) и откриване на рак на простатата

Преди започване на терапия с Уримакс Дуо пациентът трябва да бъде изследван с цел изключване наличието на други състояния, които биха могли да причинят същите симптоми като доброкачествената хиперплазия на простатата. Трябва да се извърши дигитално ректално изследване и, когато е необходимо, определяне на простатно-специфичен антиген (ПСА) преди лечението и след това през редовни интервали от време.

Концентрацията на серумния простатно-специфичен антиген (ПСА) е важен компонент при откриването на рака на простатата. След 6-месечно лечение с Уримакс Дуо средните серумни нива на ПСА намаляват с приблизително 50%.



След 6-месечно лечение с Уримакс Дуо на пациентите, получаващи Уримакс Дуо, трябва да им бъде определено ново изходно ниво за ПСА. Препоръчително е след това редовно да се наблюдават стойностите на ПСА. Всяко потвърдено увеличение спрямо най-ниското ниво на ПСА по време на лечение с Уримакс Дуо може да е сигнал за наличие на рак на простатата (особено рак от висока степен) или несъответствие към терапията с Уримакс Дуо и трябва внимателно да се прецени, дори и когато тези стойности са все още в рамките на нормалните граници за мъже, които не взимат 5 α -редуктазен инхибитор (вж. точка 5.1). При интерпретацията на стойността на ПСА при пациент, взимаш дутастерид, предишните стойности на ПСА трябва да бъдат търсени за сравнение.

Лечението с Уримакс Дуо не пречи на използването на ПСА като подпомагащо средство в диагностиката на рака на простатата след като е установявано ново изходно ниво (вж. точка 5.1).

Общите серумни нива на ПСА се връщат към изходното си ниво в рамките на 6 месеца след спиране на лечението. Съотношението между свободния и общия ПСА остава постоянно дори и под влияние на Уримакс Дуо. Ако клиницистите изберат да използват процента свободен ПСА като помощ при откриването на рак на простатата при мъже, преминаващи лечение с Уримакс Дуо, не е необходимо приспособяване на стойностите му.

Рак на простатата и тумори от висока степен

Резултатите от едно клинично проучване (проучването REDUCE) при мъже с повишен риск от рак на простатата разкриват по-висока честота по Глисън 8 – 10 с рак на простатата при мъже лекувани с дутастерид в сравнение с плацебо. Връзката между дутастерид и високата степен на рака на простатата не е ясна. На мъжете, които взимат Уримакс Дуо, трябва редовно да им се прави оценка за риск от рак на простатата, включително и изследване на ПСА (вж. точка 5.1).

Бъбречно увреждане

При лечение на пациенти със сериозно увреждане на бъбреците (креатининов клирънс под 10 мл/мин) трябва да се подхожда с повишено внимание, тъй като тези пациенти не са изучавани.

Хипотония

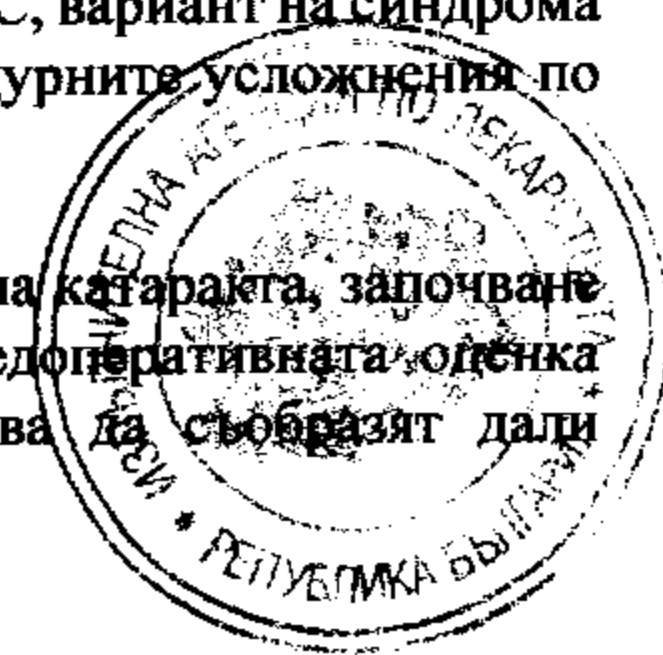
Както и при други алфа-1 адренорецепторни антагонисти, понижаване на кръвното налягане може да се случи в отделни случаи по време на лечението с тамсулозин, в резултат на което рядко може да настъпи синкоп. При първите признаци на ортостатична хипотония (замайване, слабост), пациентът трябва да седне или да легне, докато симптомите изчезнат.

Бдителността за хипотония е важна при пациенти, които се лекуват със селективни α адренорецепторни антагонисти, като тамсулозин, и едновременно с фосфодиестераза 5 инхибитори (ФДЕ5 инхибитори като силденафил), тъй като и двата класова ефекта могат потенциално да предизвикат хипотония (вижте точка 4.5).

Интраоперативен Флопи Ирис Синдром

При някои пациенти, които по време или след лечение с тамсулозин, по време на операция на катаракта е наблюдаван Интраоперативен Флопи Ирис Синдром (ИФИС, вариант на синдрома на малката зеница). ИФИС може да доведе до увеличаване на процедурните усложнения по време на операцията.

Поради това на пациенти, на които им предстои планирана операция на катаракта, започване на лечение с Уримакс Дуо не е препоръчително. По време на предоперативната оценка хирургите, опериращи катаракта, и офталмологичните екипи трябва да съобразят дали



пациентите, планирани за операция на катаракта, са или са били лекувани с Уримакс Дуо с цел да гарантират, че ще бъдат предприети съответни мерки за овладяване на ИФИС по време на операция.

Спирането на тамсулозин 1–2 седмици преди операцията на катаракта се смята за помощ, но ползата и продължителността от спирането на терапията преди операция на катаракта все още не са установени.

Капсули с нарушена цялост

Дутастерид се абсорбира през кожата, затова жени, деца и юноши трябва да избягват контакта с капсули с нарушена цялост (вж. точка 4.6). При контакт с капсули с нарушена цялост, контактната зона незабавно трябва да бъде измита с вода и сапун.

Инхибитори на CYP3A4 и CYP2D6

Едновременното приложение на тамсулозинов хидрохлорид с мощни инхибитори на CYP3A4 и CYP2D6 може да увеличи експозицията на тамсулозин (вж. точка 4.5).

Чернодробно увреждане

Уримакс Дуо не е изучаван при пациенти с чернодробно заболяване. Приложението на Уримакс Дуо при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане трябва да е внимателно (вж. точка 4.2, точка 4.3 и точка 5.2).

Новообразувания на млечната жлеза

Рак на гърдата е съобщаван при мъже, взимащи дутастерид в клинични изпитвания (вж. точка 5.1) и по време на постмаркетинговия период. Лекарите трябва да инструктират своите пациенти незабавно да съобщават всички промени в тъканите на гърдите, като бучки или секрет от зърното. Понастоящем не е ясно дали има причинно-следствена връзка между появата рак на гърдата при мъже и продължителната употреба на дутастерид.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

За Уримакс Дуо не са провеждани проучвания за взаимодействия. Налична е следната информация за отделните компоненти.

Дутастерид

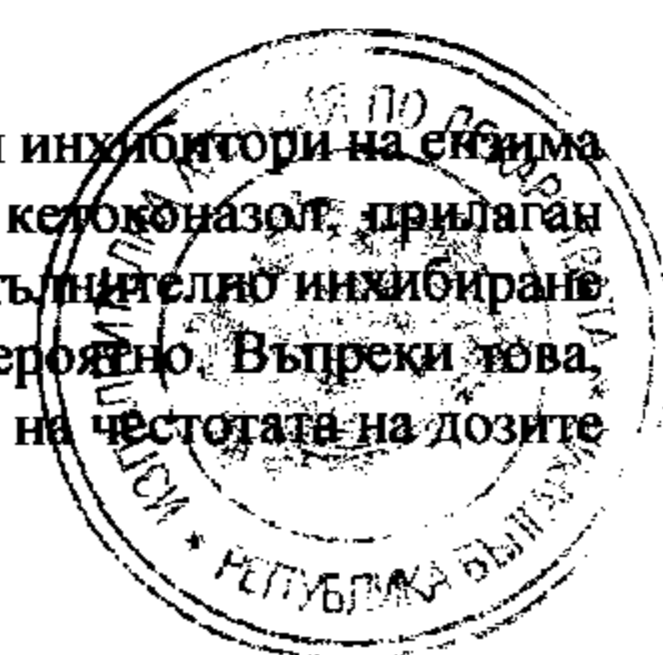
За информация относно намаляването на серумните нива на ПСА по време на лечението с дутастерид и насоки относно откриване на рак на простатата, моля вижте точка 4.4.

Ефекти на други лекарства върху фармакокинетиката на дутастерид

Употреба заедно с CYP3A4 и/или P-гликопротеин инхибитори:

Дутастерид се елиминира предимно чрез метаболизма. Ин витро проучванията показват, че този метаболизъм се катализира от CYP3A4 и CYP3A5. Не са провеждани официални проучвания за взаимодействия с мощни инхибитори на CYP3A4. В едно популационно проучване, обаче, серумните концентрации на дутастерид са били средно с 1,6 до 1,8 пъти по-високи, съответно, при малък брой от пациенти, лекувани едновременно с верапамил или дилтиазем (умерени инхибитори на CYP3A4 и инхибитори на P-гликопротеина), отколкото при други пациенти.

Дългосрочната комбинация на дутастерид с лекарства, които са мощни инхибитори на ензима CYP3A4 (например ритонавир, индинавир, нефазодон, итраконазол, кетоконазол, прилаган орално), може да повиши серумните концентрации на дутастерид. Допълнително инхибиране на 5-алфа редуктазата при повишена експозиция с дутастерид не е вероятно. Въпреки това, ако се констатират странични ефекти, може да се обмисли намаляване на честотата на дозите



дугастерид.

Трябва да се отбележи, че в случай на ензимно инхибиране, дългият полуживот може допълнително да се удължи и може да отнеме повече от 6 месеца от едновременната терапия преди достигане на ново равновесно състояние.

Приложение на 12 грама холестирамин един час след еднократна доза от 5 мг дугастерид не повлиява фармакокинетиката на дугастерид.

Ефекти на дугастерид върху фармакокинетиката на други лекарства

В едно малко проучване със здрави мъже (N = 24) с продължителност две седмици, дугастерид (0,5 мг дневно) не е оказал влияние върху фармакокинетиката на тамсулозин или теразозин. Не е имало данни, показващи фармакодинамично взаимодействие в това проучване.

Дугастерид не оказва влияние върху фармакокинетиката на варфарин или дигоксин. Това показва, че дугастерид не инхибира / индуцира CYP2C9 или преносителя на P-гликопротеин. Ин витро проучвания за взаимодействие показват, че дугастерид не инхибира ензимите CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4.

Тамсулозин

Внимание при едновременно приложение с тамсулозинов хидрохлорид с други лекарства с хипотензивен ефект (напр. анестетици, PDE5 инхибитори и други α 1 адренорецепторни антагонисти). Дугастерид-тамсулозин не трябва да се използва в комбинация с други α 1 адренорецепторни антагонисти.

Едновременното приложение на тамсулозинов хидрохлорид с мощни инхибитори на CYP3A4 може да доведе до повишена експозиция към тамсулозинов хидрохлорид. Едновременното приложение с кетоназол (известен силен инхибитор на CYP3A4) води до повишаване на AUC и C_{max} на тамсулозинов хидрохлорид съответно с коефициенти 2,8 и 2,2.

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

Тамсулозинов хидрохлорид трябва да се прилага внимателно в комбинация с мощни и умерени инхибитори на CYP3A4. Едновременното приложение на тамсулозинов хидрохлорид с пароксетин, мощен инхибитор на CYP2D6, води до увеличаване на C_{max} и AUC на тамсулозин съответно с коефициенти 1,3 и 1,6, но това увеличение не се счита за клинично значимо.

Не са наблюдавани взаимодействия при едновременното прилагане на тамсулозинов хидрохлорид с атенолол, еналаприл или теофилин. Едновременното прилагане с циметидин води до повишаване на плазмените нива на тамсулозин, докато с фуросемид – до спад, но това не налага корекция в дозировката, тъй като нивата остават в рамките на нормалните граници.

Ин витро диазепам, пропранолол, трихлорметиазид, хлормадион, амитриптилин, диклофенак, глибенкламид, симвастатин или варфарин не променят свободната фракция на тамсулозин в човешката плазма. Тамсулозин също не променя свободните фракции на диазепам, пропранолол, трихлорметиазид или хлормадион.

Диклофенак и варфарин, обаче, могат да увеличат скоростта на елиминиране на тамсулозин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Уримакс Дуо е противопоказан за употреба при жени. Не са провеждани проучвания за оценка



на ефекта от Уримакс Дуо по време на бременност, лактация или върху фертилитета. Следната информация е налична от проучвания с отделните компоненти (вж. точка 5.3).

Бременност

Както и при други инхибитори на 5 алфа редуктазата, дутастерид инхибира превръщането на тестостерон в дихидротестостерон и може, ако е приложен на жена, носеща мъжки фетус, да възпрепятства развитието на външните полови органи на фетуса (вж. точка 4.4). Малки количества дутастерид са били открити в спермата на лица, приемащи дутастерид. Не е известно, дали мъжкият фетус би се повлиял негативно, ако майката е изложена на сперма от пациент, лекуван с дутастерид (рискът, от което е най-голям през първите 16 седмици от бременността).

Както при всички инхибитори на 5-алфа редуктазата, когато партньорката на пациента е или може потенциално да е бременна, се препоръчва пациентът да предпазва партньорката си от въздействието на спермата чрез използване на презерватив.

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

За информация относно предклинични данни, вижте точка 5.3.

Кърмене

Не е известно дали дутастерид се отделя чрез човешката кърма.

Фертилитет

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

Влиянието на тамсулозинов хидрохлорид върху броя на сперматозоидите или функцията на сперматозоидите не е изследвано.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

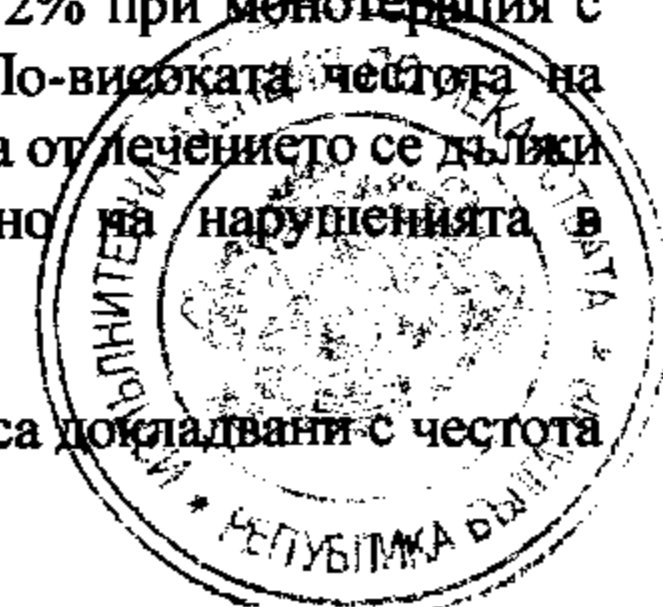
Уримакс Дуо може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работата с машини. Въпреки това, пациентите трябва да са наясно с факта, че симптоми като замаяност могат да се получат при употребата на тамсулозин.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Дутастерид в комбинация с алфа-блокера тамсулозин

Данните от 4-годишното изследване CombAT, сравняващо дутастерид 0,5 мг (n=1623) и тамсулозин 0,4 мг (n=1611) веднъж дневно самостоятелно и в комбинация (n=1610), показват, че честотата на нежеланите събития, свързани с лекарствата и определени от изследовател по време на първата, втората, третата и четвъртата година от лечението съответно е 22%, 6%, 4% и 2% за дутастерид / тамсулозин комбинирана терапия; 15%, 6%, 3% и 2% при монотерапия с дутастерид и 13%, 5%, 2% и 2% при монотерапия с тамсулозин. По-високата честота на нежелани събития в групата с комбинирано лечение през първата година от лечението се дължи на по-високата честота на репродуктивни нарушения, по-специално на нарушенията в еякулацията, наблюдавани в тази група.

Следните нежелани лекарствени събития, определени от изследовател, са докладвани с честота



по-голяма или равна на 1% през първата година от лечението в проучването CombAT; честотата на тези събития през четирите години от лечението е показано в следващата таблица.

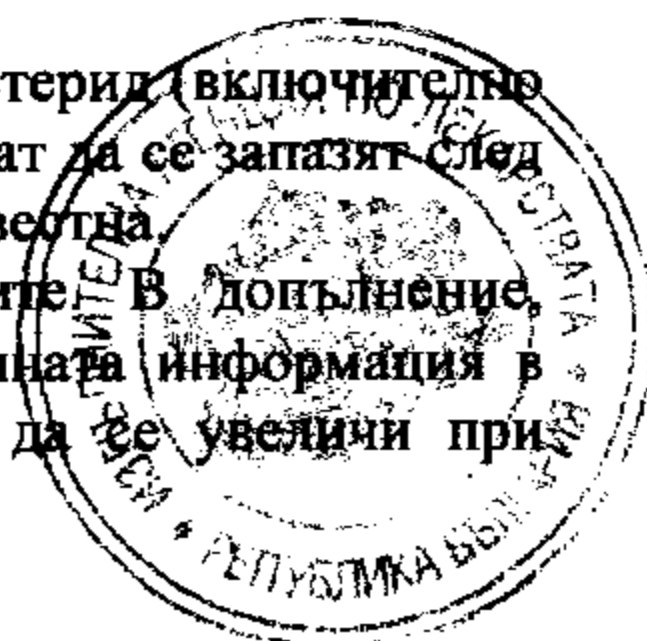
Система Орган Клас	Нежелана Реакция	Честота по време на периода на лечение			
		Година 1 (n=1610)	Година 2 (n=1428)	Година 3 (n=1283)	Година 4 (n=1200)
	Комбинация ^a (n)				
	Дутастерид	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Тамсулозин	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Нарушения на нервната система	Замаяност				
	Комбинация ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,20%
	Дутастерид	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Тамсулозин	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
Сърдечни нарушения	Сърдечна недостатъчност (сборен термин ^b)				
	Комбинация ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Дутастерид	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Тамсулозин	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
Нарушения на възпроизводителната система и на гърдата	Импотентност ^c				
	Комбинация ^a	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Дутастерид	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Тамсулозин	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	Променено (понижено) либидо ^c				
	Комбинация ^a	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Дутастерид	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Тамсулозин	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
	Нарушения в еякулацията ^c				
	Комбинация ^a	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
	Дутастерид	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Тамсулозин	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
Нарушение на гърдата ^d					
Комбинация ^a	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%	
Дутастерид	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%	
Тамсулозин	0,8%	0,4%	0,2%	0%	

^a Комбинация = дутастерид 0,5 мг веднъж дневно плюс тамсулозин 0,4 мг веднъж дневно.

^b Сърдечна недостатъчност е сборен термин, включващ застойна сърдечна недостатъчност, сърдечна недостатъчност, левокамерна недостатъчност, остра сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок, остра левокамерна недостатъчност, деснокамерна недостатъчност, остра деснокамерна недостатъчност, камерна недостатъчност, кардиопулмонарна недостатъчност, застойна кардиомиопатия.

^c Тези сексуални нежелани събития са свързани с лечението с дутастерид (включително монотерапия и комбинация с тамсулозин). Тези нежелани събития могат да се запазят след прекъсване на лечението. Ролята на дутастерид в това запазване е неизвестна.

^d Включва чувствителност на гърдите и уголемяване на гърдите. В допълнение, нежеланите ефекти на отделните компоненти се основават на наличната информация в публичното пространство. Честотата на нежеланите събития може да се увеличи при



използване на комбинирана терапия.

В допълнение, страничните ефекти на отделния компонент се основават на наличната информация в публичното пространство. Честотата на нежеланите реакции може да се увеличи при използване на комбинирана терапия.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, установени от клинични проучвания:

Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечести: $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$, редки: $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$, много редки: $< 1/10\,000$. В рамките на всяка група от СОК нежеланите ефекти се представят в низходящ ред по отношение на сериозност.

Система орган клас	Нежелани реакции	Дутастерид ^a	Тамсулозин ^b
Нарушения на нервната система	Синкоп	-	Редки
	Замаяност	-	Чести
	Главоболие		Нечести
Сърдечни нарушения	Сърдечна недостатъчност (Сборен термин) ¹	Нечести ^c	
	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 Стивън-Джонсън		Много редки
	Уртикария		Нечести
	Обрив		Нечести
	Сърбеж		Нечести
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Приапизъм		Много редки
	Импотентност ³	Чести	-
	Променено (понижено) ³ либидо	Чести	-
	Нарушения в еякулацията ³	Чести	Чести
	Нарушения на гърдата ²	Чести	
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение	Астения		Нечести

^aДутастерид: от клинични проучвания с монотерапия на ДПХ.

^bТамсулозин: от Основния Профил на Безопасността на тамсулозин в ЕС.

^cПроучване REDUCE (вж. точка 5.1).



¹ Сърдечна недостатъчност е сборен термин, включващ застойна сърдечна недостатъчност, сърдечна недостатъчност, левокамерна недостатъчност, остра сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок, остра левокамерна недостатъчност, деснокамерна недостатъчност, остра деснокамерна недостатъчност, камерна недостатъчност, кардио-пулмонална недостатъчност, застойна кардиомиопатия.

² Включва чувствителност на гърдите и уголемяване на гърдите.

³ Тези сексуални нежелани събития са свързани с лечението с дутастерид (включително монотерапия и комбинация с тамсулозин). Тези нежелани събития могат да се запазят след прекъсване на лечението. Ролята на дутастерид в това запазване не е известна.

Други данни

Проучването REDUCE показва по-висока честота по Глисън 8 – 10 с рак на простатата при мъже, лекувани с дутастерид в сравнение с плацебо (вж. точки 4.4 и 5.1). Дали ефектът на дутастерид за намаляване на обема на простатата или фактори, свързани с проучването, са оказали въздействие върху резултатите от това проучване, не е установено.

Следното е било съобщено в клинични проучвания и през постмаркетинговата употреба: рак на гърдата при мъже (вж. точка 4.4).

Постмаркетингови данни

Идентифицирани са нежелани събития от спонтанни постмаркетингови съобщения в световните постмаркетингови данни; затова точната 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 (основно опадане на космите по тялото), хипертрихоза.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

С неизвестна честота: болки в тестисите и подуване на тестисите.

Тамсулозин:

Постмаркетингови данни: В допълнение към нежеланите събития, изброени по-горе, аритмия - предсърдно мъждене, тахикардия и диспнея са докладвани във връзка с употребата на тамсулозин. Тъй като тези спонтанно съобщени събития са от световни постмаркетингови данни, честотата на събитията и ролята на тамсулозин в определяне на причинно-следствената връзка не може да бъде надеждно определена.

По време на операция на катаракта ситуация малка зеница, известна като интраоперативен флопи ирис синдром (ИФИС), е била асоциирана по време на постмаркетинговото наблюдение с лечението с тамсулозин (вж. също точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се



изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата: ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма налични данни по отношение предозиране с Уримакс Дуо. Следните данни отразяват наличната информация за отделните компоненти.

Дутастерид

При проучвания с доброволци, са прилагани еднократни дневни дози от дутастерид до 40 мг/ден (80 пъти над терапевтичната доза) в продължение на 7 дни, без сериозни опасения относно безопасността. В клинични проучвания дози от 5 мг/дневно са прилагани на субектите в продължение на 6 месеца без допълнителни неблагоприятни ефекти в сравнение с тези, наблюдавани при терапевтични дози от 0,5 мг. Няма специфичен антидот за дутастерид, затова при съмнение за предозиране трябва да се приложи симптоматично и поддържащо лечение в съответствие със случая.

Тамсулозин

Симптоми

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

Лечение

В случай на остра хипотония, настъпила след предозиране, следва да се предприеме сърдечно-съдовата поддръжка. Кръвното налягане може да бъде възстановено и сърдечната честота нормализирана, като пациентът се постави в легнало положение. Ако това не помогне, тогава може да се приложи интравенозна рехидратация за увеличаване обема на циркулиращата кръв и, ако е необходимо, да се използват вазопресори. Бъбречната функция трябва да се наблюдава и да се прилагат общи поддържащи мерки. Малко вероятно е диализата да бъде от полза, тъй като тамсулозин е много силно свързан с плазмените протеини. Мерки, като повръщане, могат да се вземат, за да се възпрепятства абсорбцията. Когато се отнася за големи количества, може да се приложи стомашна промивка и активен въглен, и да се даде осмотично слабително, 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 5 α -редуктазен инхибитор (5 АРИ) и тамсулозин хидрохлорид, антагонист на $\alpha 1a$ и $\alpha 1d$ адренорецепторите. И двата механизма на действие са допълващи с цел подобряване на симптомите, пикочния поток и намаляване на риска от остра задръжка на урината (ОЗУ) и необходимостта от операции, свързани с ДПХ.

Дутастерид намалява нивата на циркулиращия дихидротестостерон (ДХТ) чрез инхибиране на двата, тип 1 и тип 2, 5 α -редуктазни изоензима, които са отговорни за превръщането на тестостерона в ДХТ.

Тамсулозин избирателно и конкурентно се свързва с постсинаптичните $\alpha 1$ адренорецепторите, по-специално с подтипове $\alpha 1A$ и $\alpha 1D$. Това води до отпускане на простатната и уретралната гладка мускулатура.



Дутастерид в комбинация с тамсулозин

Не са провеждани предклинични или клинични проучвания при пациенти на Уримакс Дуо.

Следната информация е налична за лечение при едновременно приложение на дутастерид с тамсулозин.

Клиничните проучвания, които разглеждат комбинираната терапия с 5 α -редуктазния инхибитор дутастерид и α 1-адренергичния антагонист тамсулозин, са показали значително подобрене спрямо изходното ниво в сравнение с това на всяко едно от лекарствата поотделно.

Дутастерид 0,5 мг/ден (n=1623), тамсулозин 0,4 мг/ден (n=1611) или едновременното приложение на дутастерид 0,5 мг плюс тамсулозин 0,4 мг (n=1610) са оценени в 4-годишно многоцентрово, мултинационално, рандомизирано, двойно-сляпо проучване с паралелни групи при мъже субекти с умерени до тежки симптоми на ДПХ с простата \leq 30 мл и стойност на ПСА в рамките на 1,5 - 10 нг/мл. Приблизително 53% от лицата са имали предишна експозиция на 5-алфа редуктазен инхибитор или лечение с алфа-блоккер. Първичната крайна точка за ефикасност през първите 2 години от лечението е промяната в Международния Простатен Симптоматичен Индекс (МПСИ), инструмент от 8-пункта, основаващ се на AUA-SI с допълнителен въпрос относно качеството на живот. Вторичната крайна точка за ефикасност през 2-та година включва максималния дебит на урината (Q_{max}) и обема на простатата. Комбинацията достига значимост по МПСИ от Месец 3 в сравнение с дутастерид и от Месец 9 спрямо тамсулозин. За Q_{max} комбинацията достига значимост от Месец 6 в сравнение с дутастерид, както и тамсулозин.

Първичната крайна точка за ефикасност при 4-годишно лечение е времето до първия случай на ОЗУ или свързана с операция ДПХ. След 4 години на лечение, комбинираната терапия статистически значимо намалява риска от ОЗУ или свързана с операция ДПХ (65,8% намаление на риска p<0,001 [95% CI от 54,7% до 74,1%]) в сравнение с монотерапия с тамсулозин. Честотата на ОЗУ или свързана с операция ДПХ до Година 4 е 4,2% за комбинираната терапия и 11,9% за тамсулозин (p<0.001). В сравнение с монотерапията с дутастерид, комбинираната терапия намалява риска от ОЗУ или свързана с операция ДПХ с 19,6% (p=0,18 [95% CI -10,9% до 41,7%]). Честотата на ОЗУ или свързаната с операция ДПХ до Година 4 е 4,2% за комбинираната терапия и 5,2% за дутастерид.

Вторичните крайни точки за ефикасност след 4 години на лечение включват времето до клинична прогресия (дефинирана като съвкупност от: влошаване на МПСИ от \geq 4 точки, събития, свързани с ДПХ като ОЗУ, инконтиненция, инфекция на пикочните пътища (ИПП), и бъбречна недостатъчност), промяна в Международния Простатен Симптоматичен Индекс (МПСИ), максималния дебит на урината (Q_{max}) и обема на простатата. МПСИ е инструмент от 8-пункта, основаващ се на AUA-SI с допълнителен въпрос относно качеството на живот. Резултатите от 4-годишното лечение са представени по-долу:

Параметър	Времева точка	Комбинация	Дутастерид	Тамсулозин
ОЗУ или свързана с операция ДПХ (%)	Честота към Месец 48	4,2	5,2	11,9a
Клинична прогресия* (%)	Месец 48	12,6	17,8b	21,5a
МПСИ (единици)	[Изходно ниво] Месец 48 (Промяна спрямо Изходното ниво)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a

Qmax (мл/сек)	[Изходно ниво] Месец 48 (Промяна спрямо Изходното ниво)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Обем на простата (мл)	[Изходно ниво] Месец 48 (% Промяна спрямо Изходното ниво)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Обем на преходната зона на простата (мл)#	[Изходно ниво] Месец 48 (% Промяна спрямо Изходното ниво)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
Индекс на влияние на ДПХ (ВП) (единици)	[Изходно ниво] Месец 48 (Промяна спрямо Изходното ниво)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
МПСИ Въпрос 8 (свързан с ДПХ здравен статус) (единици)	[Изходно ниво] Месец 48 (Промяна спрямо Изходното ниво)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Стойностите на изходното ниво са средните стойности, а промените спрямо изходното ниво са коригираните средни промени.

* Клиничната прогресия е дефинирана като съвкупност от: влошаване с ≥ 4 точки на МПСИ, събития, свързани с ДПХ като ОЗУ, инконтиненция, ИПП и бъбречна недостатъчност.

Измерени в избрани места (13% от рандомизираните пациенти)

a. Достигната значимост на комбинацията ($p < 0.001$) спрямо тамсулозин към Месец 48

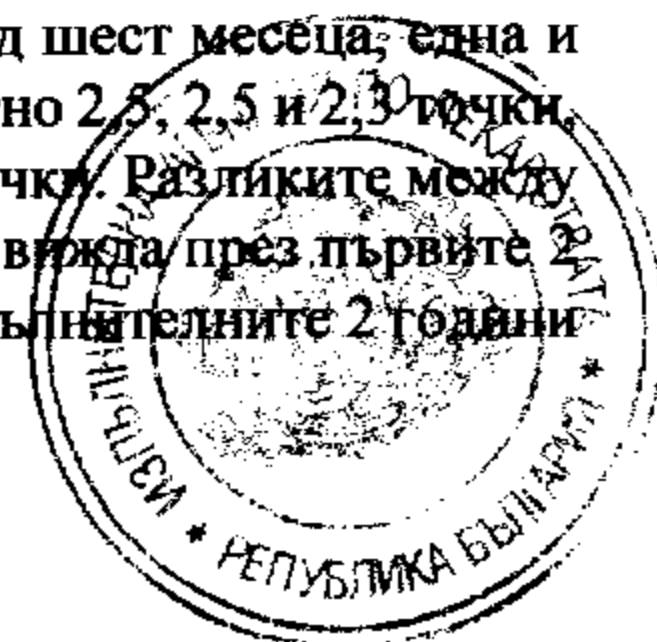
b. Достигната значимост на комбинацията ($p < 0.001$) спрямо дутастерид към Месец 48

Клинична ефикасност и безопасност на дутастерид

Дутастерид 0,5 мг/ден или плацебо е бил оценен при 4325 пациенти от мъжки пол с умерени до тежки симптоми на ДПХ, които са били с простата ≥ 30 ml и стойност на ПСА в рамките на 1,5 - 10 нг/мл в три първични 2-годишни многоцентрови, мултинационални, плацебо контролирани, двойно-слепи проучвания за ефикасност. Впоследствие проучванията са продължили като открити до 4-тата година със запазване в проучването на всички пациенти, получаващи същата доза от 0,5 мг дутастерид. 37% от пациентите, първоначално рандомизирани с плацебо и 40% от пациентите рандомизирани с дутастерид останали в проучването до 4-тата година. По-голямата част (71%) от 2340-те лица в отвореното продължение на проучванията завършили откритото лечение през 2-те допълнителни години.

Най-важните параметри за клиничната ефикасност са Симптоматичния Индекс на Американската Урологична Асоциация (AUA-SI), максимален дебит на урината (Qmax) и честотата на остро задържане на урината и свързана с операция ДПХ.

AUA-SI е въпросник от 7 пункта относно симптоми, свързани с ДПХ, с максимални 35 точки. В началото на проучването средните точки са приблизително 17. След шест месеца, една и две години лечение плацебо групата има средно подобрение от съответно 2,5, 2,5 и 2,3 точки, докато в групата с Avodart има подобрение съответно с 3,2, 3,8 и 4,5 точки. Разликите между групите са статистически значими. Подобрението в AUA-SI, което се вижда през първите години от двойно-сляпото лечение, продължи да се поддържа през допълнителните 2 години от откритото продължение на проучванията.



Q_{max} (максимален дебит на урината):

Средният изходен Q_{max} за проучванията е приблизително 10 мл/сек (нормален Q_{max} = 15 мл/сек). След лечение от една или две години дебитът в плацебо групата е подобрен съответно с 0,8 и 0,9 мл/сек и с 1,7 и 2,0 мл/сек съответно в групата с Avodart. Разликата между двете групи е статистически значима от Месец 1 до Месец 24. Увеличението на максималния дебит на урина, наблюдавано по време на първите 2 години на двойно-сляпото лечение продължи да се поддържа през допълнителните 2 години от откритото продължение на проучванията.

Остро задържане на урината и хирургична интервенция

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

Честотата на свързана с операция ДПХ след две години е 4,1% в групата с плацебо и 2,2% в групата с Avodart (намаление на риска с 48%). Тази разлика е статистически значима и означава, че 51 пациента (95% CI: 33-109) трябва да се лекуват в продължение на две години, за да се избегне една хирургическа интервенция.

Разпределение на косми

Ефектът на дутастерид върху разпределението на космите по същество не е проучен по време на фаза III програмата, въпреки това, 5 алфа-редуктазните инхибитори могат да намалят косопада и да предизвикат растеж на косъма при лица с мъжки тип косопад (мъжка андрогенна алопеция).

Щитовидна функция:

Функцията на щитовидната жлеза е оценена в едно тригодишно проучване при здрави мъже. Нивата на свободния тироксин са определени като стабилни при лечение с дутастерид, но в края на първата година от лечението нивата на TSH са били леко завишени (с 0,4 MCIU/мл) в сравнение с плацебо. Въпреки това, тъй като нивата на TSH са били променливи, средния диапазон на TSH (1,4 – 1,9 MCIU/мл) остава в нормални граници (0,5 - 5/6 MCIU/мл), нивата на свободния тироксин са стабилни в рамките на нормалното и както при плацебо, така и при лечението с дутастерид, промените в TSH не се считат за клинично значими. При нито едно от клиничните проучвания, не е имало данни дутастерид да влияе неблагоприятно върху функцията на щитовидната жлеза.

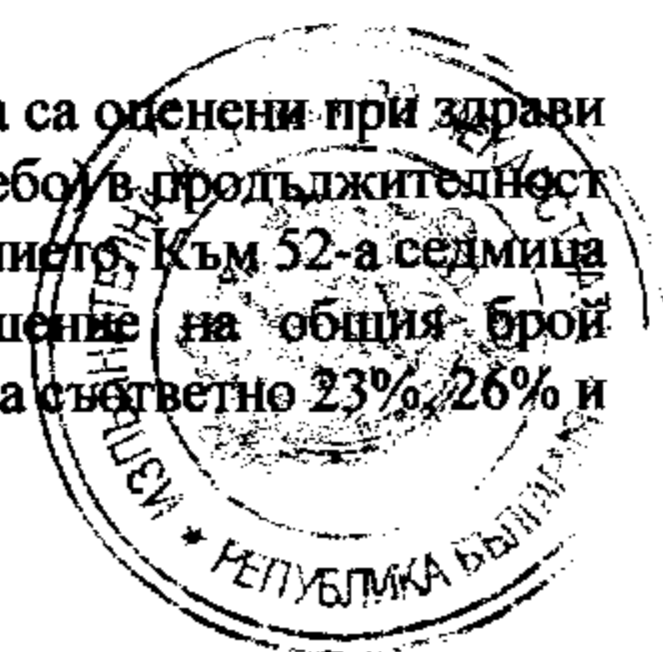
Неоплазия на гърдата:

През 2-годишните клинични изпитвания, осигуряващи 3 374 пациентогодини експозиция към дутастерид и до момента на регистрация през 2-годишното продължение в открито проучване, е съобщено за 2 случая на рак на гърдата при пациенти, лекувани с дутастерид, и за 1 случай при пациент, който е получавал плацебо. По време на 4-годишните клинични изпитвания CombAT и REDUCE, осигуряващи 17 489 пациентогодини излагане на дутастерид и 5 027 пациентогодини излагане на комбинацията от дутастерид и тамсулозин, не е имало съобщение за случай на рак на гърдата в която и да е от лекуваните групи.

Към момента не е ясно, дали има причинно-следствена връзка между появата на рак на гърдата при мъже и дългосрочната употреба на дутастерид.

Ефекти върху мъжката плодовитост

Ефектите на дутастерид 0,5 мг/ден върху характеристиките на спермата са оценени при здрави доброволци на възраст от 18 до 52 години (n=27 дутастерид, n=23 плацебо) в продължителност на 52-седмично лечение и 24-седмично проследяване след края на лечението. Към 52-а седмица средното процентно намаляване спрямо изходното ниво по отношение на общия брой сперматозоиди, обем на спермата и подвижността на сперматозондите са съответно 23%, 26% и



18% в групата на дутастерид след корекция на промените спрямо изходното ниво в плацебо групата. Концентрацията на сперматозоиди и морфологията на сперматозоидите са непроменени. След 24-седмично проследяване средната процентна промяна в общия брой на сперматозоидите в групата на дутастерид остава с 23% по-ниско от изходното ниво. Докато средните стойности на всички параметри при всяка една времева точка остават в нормалните граници и не покриват предварително дефинираните критерии за клинично значима промяна (30%), двама пациенти от групата с дутастерид имат понижение в броя на сперматозоидите с повече от 90% спрямо изходното ниво към 52-а седмица, с частично възстановяване през 24-седмичното проследяване. Възможността за намаляване на мъжката плодовитост не може да бъде изключена.

Сърдечна недостатъчност:

В 4-годишното проучване за ДПХ на дутастерид в комбинация с тамсулозин с 4 844 мъже (проучването CombAT) честотата на сборния термин сърдечна недостатъчност в групата с комбинацията (14/1610, 0,9%) е по-висока, отколкото в двете групи с монотерапия: дутастерид (4/1623, 0,2%) и тамсулозин (10/1611, 0,6%).

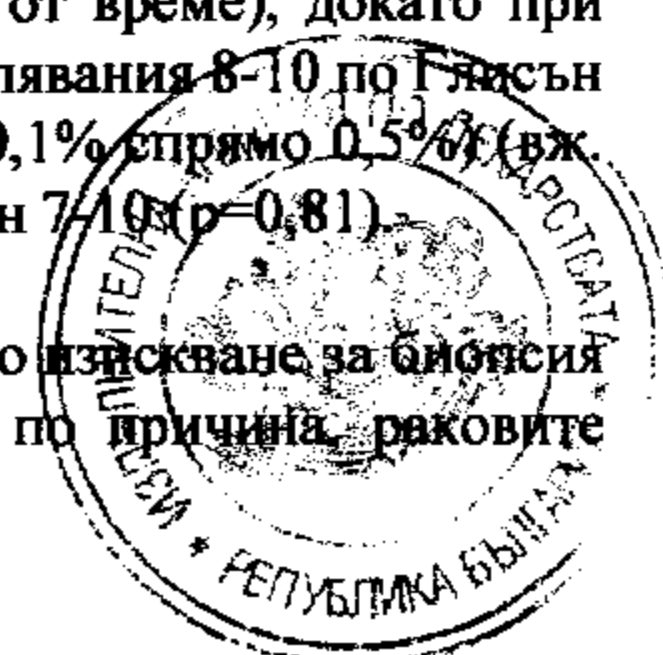
В отделно 4-годишно проучване от 8 231 мъже на възраст между 50 и 75 години, с предварителна негативна биопсия за рак на простатата и изходното ниво на ПСА между 2,5 нг/мл и 10,0 нг/мл при мъже от 50 до 60-годишна възраст или 3 нг/мл и 10,0 нг/мл, когато се касае за мъже над 60-годишна възраст) (проучването REDUCE), е установена по-висока честота на сборния термин сърдечна недостатъчност при субекти, приемащи дутастерид 0,5 мг веднъж дневно (30/4105, 0,7%) в сравнение със субекти, приемащи плацебо (16/4126, 0,4%). Последващ анализ на това проучване показва по-висока честота на сборния термин сърдечна недостатъчност при субекти, приемащи едновременно дутастерид и алфа блокер (12/1152, 1,0%) в сравнение със субекти, приемащи дутастерид без алфа блокер (18/2953, 0,6%), плацебо и алфа блокер (1/1399, <0,1%) или плацебо без алфа блокер (15/2727, 0,6%).

Рак на простатата и тумори от висока степен

В 4-годишно проучване сравняващо плацебо с дутастерид, включващо 8 231 мъже на възраст между 50 и 75 години с предварителна негативна биопсия за рак на простатата и изходно ниво на ПСА между 2,5 нг/мл и 10,0 нг/мл при мъже на възраст от 50 до 60 години или 3 нг/мл и 10,0 нг/мл, когато се касае за мъже над 60-годишна възраст (проучването REDUCE), 6 706 субекта са преминали през иглена биопсия на простатата (първоначално изискване по протокол) данни нужни за анализ за определяне на точките по Глисън. 1 517 субекта от проучването бяха диагностицирани с рак на простатата. По-голямата част от рака на простатата открит чрез биопсия при двете лекувани групи са диагностицирани като ниска степен (Глисън 5-6, 70%).

Установена е рак на простатата с по-висока честота по Глисън 8-10 в групата на дутастерид (n=29; 0,9%) в сравнение с плацебо групата (n=19; 0,6%) (p=0,15). През Години 1-2 броят на субектите с ракови заболявания 8- 10 по Глисън е сходен между групата с дутастерид (n=17; 0,5%) и плацебо групата (n=18; 0,5%). През Години 3-4 са диагностицирани още ракови заболявания 8-10 по Глисън в групата с дутастерид (n=12; 0,5%) в сравнение с плацебо групата (n=1; <0,1%) (p=0,0035). Няма налични данни за ефекта на дутастерид при мъжете в риск от рак на простатата отвъд 4-те години. През времеви периоди от проучването (Години 1-2 и Години 3-4) процентът на лицата, диагностицирани с ракови заболявания 8-10 по Глисън, се запазва постоянен в групата с дутастерид (0,5% през всеки период от време), докато при плацебо групата, процентът на лицата, диагностицирани с ракови заболявания 8-10 по Глисън е по-нисък през Години 3-4, отколкото през Години 1-2 (съответно <0,1% спрямо 0,5%) (вж. точка 4.4). Няма разлика при ракови заболявания с честотата по Глисън 7-10 (p=0,81).

В 4-годишното проучване за ДПХ (CombAT), в което няма протоколно изискване за биопсия и всички диагнози за рак на простатата се основават на биопсии по причина, раковите



заболявания с честота по Глисън 8-10 са (n=8; 0,5%) за дутастерид, (n=11; 0,7%) за тамсулозин и (n=5; 0,3%) за комбинираната терапия.

Връзката между дутастерид и рака на простатата от висока степен не е ясна.

Клинична ефикасност и безопасност на тамсулозин

Тамсулозин увеличава максималния дебит на урината. Това облекчава обструкцията чрез отпускане на гладката мускулатура на простатата и на пикочния канал, като по този начин подобрява симптомите при уриниране. Той също така подобрява симптомите на съхранение, в които нестабилният мехур играе важна роля. Тези ефекти върху съхранението и отделянето на урина се запазват при продължително лечение. Необходимостта от операция или катетеризация значително се отлага.

A1-адренорецепторните антагонисти могат да намалят кръвното налягане чрез понижаване на периферното съпротивление. По време на проучвания с тамсулозин не е наблюдавано клинично значимо понижаване на кръвното налягане.

5.2 Фармакокинетични свойства

Сравнителната бионаличност между Уримакс Дуо и едновременно дозиране с дутастерид и тамсулозин капсули отделно е демонстрирана чрез три различни проучвания, проведени при здрави доброволци.

Проучване за сравнителна бионаличност с еднократна доза е извършено на гладно и след хранене. Наблюдава се намаление на C_{max} < 50% по отношение на компонента тамсулозин от дутастерид-тамсулозина в нахранено състояние в сравнение с приема на гладно. Храната има незначителен ефект (<10%) върху AUC на тамсулозин.

Проучване за сравнителна бионаличност при многократна доза показва, че при здрави индивиди в равновесно състояние и след хранене Уримакс Дуо проявява равностойна спрямо референтните продукти скорост и степен на абсорбция.

Абсорбция

Дутастерид

След перорално приложение на единична доза от 0,5 мг дутастерид, времето за достигане на пикови серумни концентрации на дутастерид е от 1 до 3 часа. Абсолютната бионаличност е приблизително 60%. Бионаличността на дутастерид не се повлиява от храната.

Тамсулозин

Тамсулозин се абсорбира чрез червата и е почти напълно бионаличен. Както скоростта, така и степента на абсорбция на тамсулозин се намалява, когато се приема в рамките на 30 минути след хранене. Еднаква абсорбция може да бъде постигната от страна на пациента, като винаги приема Уримакс Дуо след същото хранене. Тамсулозин показва пропорционална на дозата плазмената експозиция.

След единична доза тамсулозин в нахранено състояние плазмените концентрации на тамсулозин достигат своя пик след около 6 часа, а в равновесно състояние, което се постига след 5 от многократните дозираня, средното равновесно състояние C_{max} при пациенти е около две трети по-високо от достигнатото след единична доза. Въпреки че това се наблюдава при пациенти в старческа възраст, същите наблюдения би следвало да се очакват и при по-млади пациенти.

Разпределение

Дутастерид

Дутастерид има голям обем на разпределение (300 до 500 л) и се свързва във висока степен



с плазмените протеини (>99,5%). След прием на дневна доза серумните концентрации на дутастерид след 1 месец достигат 65% от концентрацията в равновесно състояние и след 3 месеца приблизително 90%.

Серумни концентрации в равновесно състояние (C_{ss}) около 40 нг/мл се постигат след 6 месеца при доза от 0,5 мг веднъж дневно. Отделеният от серума в спермата дутастерид е средно 11,5%.

Тамсулозин

При мъжете тамсулозин е свързан с плазмените протеини в около 99%. Обемът на разпределение е малък (около 0.2л/кг).

Биотрансформация

Дутастерид

Дутастерид се метаболизира продължително *ин виво*. *Ин витро* дутастерид се метаболизира чрез цитохром P450 3A4 и 3A5 до три монохидроксилирани метаболита и един дихидроксилиран метаболит.

След перорален прием на дутастерид 0,5 мг/ден до равновесно състояние, от 1,0% до 15,4% (средно 5,4%) от приложената доза се екскретира като непроменен дутастерид чрез изпражненията. Останалата част се отделя с изпражненията като 4 основни метаболита, представляващи 39%, 21%, 7% и 7% всеки от свързания с лекарството материал и 6 второстепенни метаболита (по-малко от 5% всеки). Само следи от непроменен дутастерид (по-малко от 0,1% от дозата) се откриват в човешката урина.

Тамсулозин

Тамсулозин има нисък ефект на първо преминаване, тъй като се метаболизира бавно. По-голямата част от тамсулозин е налична в плазмата под формата на непроменено активно вещество. Той се метаболизира в черния дроб. При плъхове почти никакво активиране на микрозомалните чернодробните ензими, дължащо се на тамсулозин, не се наблюдава. *Ин витро* резултати показват, че CYP3A4, а също и CYP2D6 участват в обмяната, вероятно чрез частично подпомагане на метаболизма на тамсулозин хидрохлорид с други CYP изоензими. Инхибирането на CYP3A4 и CYP2D6 метаболизиращи лекарството ензими може да доведе до повишена експозиция на тамсулозин хидрохлорид (вж. точка 4.4 и 4.5). Нито един от метаболитите не е по-активен от изходното съединение.

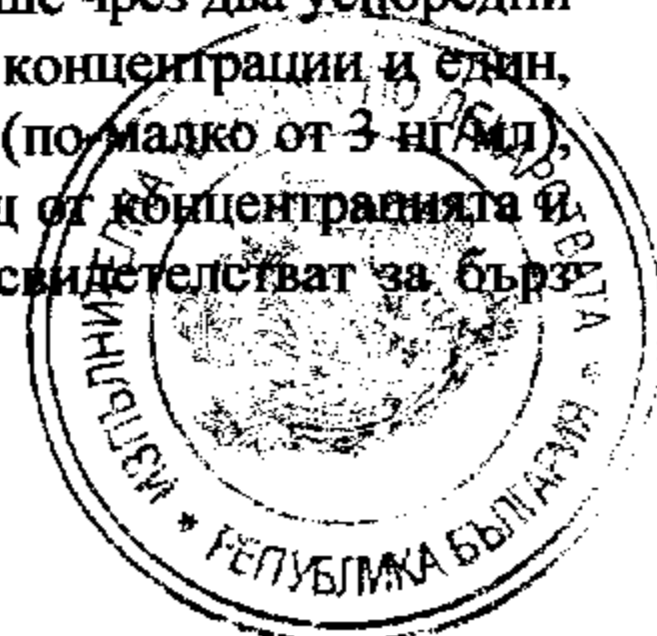
Елиминиране

Дутастерид

Дутастерид се метаболизира продължително *ин виво*. *Ин витро* дутастерид се метаболизира от цитохром P450 3A4 и 3A5 до три монохидроксилирани метаболита и един дихидроксилиран метаболит.

След перорален прием на дутастерид 0,5 мг/ден до равновесно състояние, от 1,0% до 15,4% (средно 5,4%) от приложената доза се екскретира като непроменен дутастерид в изпражненията. Останалата част се отделя с изпражненията като 4 основни метаболита, представляващи 39%, 21%, 7% и 7% всеки от свързания с лекарството материал и 6 второстепенни метаболита (по-малко от 5% всеки). Само следи от непроменен дутастерид (по-малко от 0,1% от дозата) се откриват в човешката урина.

Елиминирането на дутастерид е дозозависимо и процесът може да се опише чрез два успоредни пътя на елиминиране, един, който е при насищане с клинично значими концентрации и един, при който не е достигнато насищане. При ниски серумни концентрации (по-малко от 3 нг/мл), дутастерид се елиминира бързо по двата пътя на елиминиране – зависещ от концентрацията и независещ от концентрацията. Единични дози от 5 мг или по-малки, свидетелстват за бърз клирънс и кратък полуживот от 3 до 9 дни.



При терапевтични концентрации след многократен прием на 0,5 мг/ден, по-бавният, линеен път на елиминиране доминира и времето на полуживот е приблизително 3-5 седмици.

Тамсулозин

Тамсулозин и неговите метаболити се екскретират предимно с урината като около 9% от дозата присъства под формата на непроменено активно вещество. Плазменият полуживот на елиминиране се отчита между 4 и 5,5 часа.

Старческа възраст

Дутастерид

Фармакокинетиката на дутастерид е оценена при 36 здрави мъже на възраст между 24 и 87 години след приложение на еднократна доза от 5 мг на дутастерид. Не се наблюдава значимо влияние от експозицията на дутастерид върху възрастта, но полуживотът е по-кратък при мъже под 50-годишна възраст. Полуживотът не се различава статистически при сравняване на група от 50-69 годишни пациенти с група с пациенти с над 70-годишна възраст.

Тамсулозин

По-голямата възраст намалява присъщия клирънс на тамсулозин, което води до малко по-продължително разпределение на лекарството при пациенти в старческа възраст. Елиминационният полуживот на 0,4 мг тамсулозин с изменено освобождаване се определя на 14 до 15 часа при пациенти в старческа възраст.

След единична доза от тамсулозин 0,4 мг в нахранено състояние плазмените нива на тамсулозин достигат своя пик след около 6 часа, а в равновесно състояние, което се постига след 5 дена на многократно дозиране, C_{max} при пациенти е около две трети по-висока от тази, достигната след единична доза. Въпреки това се наблюдава при пациенти в старческа възраст, същите наблюдения би следвало да се очакват и при млади хора.

Бъбречно увреждане

Дутастерид

Ефектът на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на дутастерид не е проучен. Въпреки това, по-малко от 0,1% от 0,5 мг-овата доза в равновесно състояние на дутастерид се открива в човешката урина, така че не се очаква да има клинично значимо повишение на плазмените концентрации на дутастерид при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Тамсулозин

Лечение на пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 10 мл / мин) трябва да се прилага с повишено внимание, тъй като такива пациенти не са изследвани.

Чернодробно увреждане

Дутастерид

Ефектът върху фармакокинетиката на дутастерид при чернодробно увреждане не е проучен (вж. точка 4.3). Тъй като дутастерид се елиминира главно чрез метаболизъм плазмените нива на дутастерид се очаква да бъдат повишени при тези пациенти и времето на полуживот на дутастерид да бъде удължен (вж. точка 4.2 и точка 4.4).

Тамсулозин

Не се налага корекция в дозата при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност (вж. също точка 4.3).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани предклинични проучвания с Уримакс Дуо. Следната информация е налична за отделните компоненти.



Дутастерид

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

Проучвания за репродуктивна токсичност при мъжки плъхове са показали намаление на теглото на простатата и семенните мехурчета, намаляване на секрецията от акцесорните полови жлези и намаляване на показанията за плодовитост (причинени от фармакологичното действие на дутастерид). Клиничното значение на тези находки не е известна.

Както и при други инхибитори на 5 алфа редуктазата, е забелязана феминизация на мъжките фетуси при плъхове и зайци при приложение на дутастерид по време на бременност. Дутастерид е открит в кръвта на женски плъхове след чифтосване с мъжки, третирани с дутастерид. Когато дутастерид се прилага по време на бременността при примати, не е наблюдавана феминизация на мъжките фетуси при кръвни експозиции в степен достатъчно по-голяма от тези, при които може да възникне чрез човешката сперма. Малко вероятно е мъжки фетус да бъде повлиян неблагоприятно след трансфер на дутастерид от сперма.

Тамсулозин

Изследванията за обща токсичност и генотоксичност не показват по-различен риск за хората, от този, свързан с фармакологичните свойства на тамсулозин.

Тамсулозинов хидрохлорид не предоставя данни за мутагенен потенциал ин витро в теста на Еймс за обратни мутации, в пробата с тимидин киназа за лимфом при мишката, в пробата за синтез на поправена непланирана ДНК и в пробата за хромозомни аберации в яйцеклетки на китайски хамстер. Няма мутагенно действие при ин виво при обмена на сестрински хроматиди и пробата с микронуклеус на мишка.

Едно проучване изследва отрицателния ефект върху плодовитостта, вследствие на тамсулозин, който е много мощен и селективен алфа 1-адренорецепторен антагонист, при мъжките плъхове. Лекарството е приложено подкожно като еднократна доза (0,15 mg/kg-1). Лекарството е причинило значително намаляване на плодовитостта (измерена чрез броя на маточните импланти, количество бременности и индекса за фертилитет). Отрицателният ефект върху плодовитостта е бил кратък и бърз, както в началото (не по-късно от седем часа след приложението), така и при възстановяването (в рамките на седем дни). Либидото и производителността при чифтосване по същество остават непотиснати. От друга страна, отрицателният ефект върху плодовитостта е съпътстван от значително увреждане на способността за еякулация и от повишаване на предимплантационните загуби. Въз основа на резултатите от това проучване и от нашите предишни проучвания се стига до заключението, че α 1-адренорецепторната блокада има мощно отрицателно действие върху плодовитостта при мъжките плъхове.

Проучванията при женски плъхове показват значително намаляване на плодовитостта след еднократно или многократно приложение на 300 mg /kg/ ден на R-изомера или съответно на рацемичната смес на тамсулозин хидрохлорид. При женски плъхове намалението на плодовитостта след единични дози се считат свързани с увреждания при оплождането. Многократното приложение на 10 или 100 mg /kg/ ден на рацемичната смес не променя значително фертилитета при женски плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Обвивка на твърдата капсула:

Железен оксид, черен (E 172)

Железен оксид, червен (E 172)



Титанов диоксид (E 171)
Железен оксид, жълт (E 172)
Желатин

Съдържание на дутастерид мека желатинова капсулата:

Пропиленгликол монокаприлат
Бутилхидрокситолуен (E 321)

Обвивка на меката капсула:

Желатин
Глицерол
Титанов диоксид (E 171)
Триглицериди, средноверижни
Лецитин (може да съдържа соево масло).

Тамсулозин пелети:

Съполимер на метакрилова киселина и етилакрилат (1:1), 30% дисперсия (съдържа също полисорбат 80 и натриев лаурилсулфат)
Микрокристална целулоза
Дибутил себакат
Полисорбат 80
Силициев диоксид, колоиден хидратиран
Калциев стеарат

Черно мастило:

Шеллак
Черен железен оксид (E 172)
Пропиленгликол
Силен амонячен разтвор
Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години
Срок след първоначално отваряне: 90 дни

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C

6.5 Вид и съдържание на опаковката

HDPE бутилка със силикагел сушител, съдържащ се в капачката.
30 твърди капсули в 100 ml бутилка

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Дутастерид се абсорбира през кожата, затова контактът с капсули с нарушена цялост трябва да се избягва. При контакт с капсули с нарушена цялост, контактната зона незабавно трябва да се измие 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

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16
1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20180125

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

Дата на първо разрешаване: 31.05.2018
Дата на подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2023 г.

