

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ТАМЛЮС ДуоД/ TAMLOS[®] DuoD 0,5 mg/0,4 mg капсули, тврди

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една капсула содржи 0,5 mg дутастерид и 0,4 mg тамсулозин хидрохлорид (еквивалентен на 0,367 mg тамсулозин).

Помошни супстанции со потврдено дејство: соја лецитин (E322), во трагови и пропилен гликол (E1520).

За целосна листа на супстанции со потврдено дејство видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Капсула, тврда.

Долгнавести, тврди желатински капсули со кафеавно тело и со беж капа, со втисната црна ознака C001.

Капсулата содржи:

- една долгнавеста мека желатинска капсула дутастерид со светло жолта боја, исполнета со прозирна течност;
- бели до скоро бели пелети тамсулозин со модифицирано ослободување.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевстички индикации

Терапија на умерени до тешки симптоми на бенигна хиперплазија на простата (БПХ).

Намалување на ризикот од акутна уринарна ретенција (АУР) и од операција кај пациенти со умерени до тешки симптоми на БПХ.

За информации во однос на ефектите од терапијата и популацијата на пациенти вклучени во клинички истражувања, погледнете го делот 5.1.

4.2 Дозирање и начин на примена

Дозирање

Возрасни (вклучувајќи и постари лица)

Препорачаната доза ТАМЛЮС ДуоД е една капсула (0,5 mg/0,4 mg), еднаш на ден. Онаму каде што е потребно, ТАМЛЮС ДуоД може да се употребува како замена на постоечката двојна терапија со дутастерид и со тамсулозин хидрохлорид со цел да се поедностави лекувањето.

Кога постои клиничка оправданост, може да се земе предвид директно преминување од монотерапија со дутастерид или со тамсулозин хидрохлорид кон терапија со ТАМЛЮС ДуоД.



Дозирање кај пациенти со нарушена бубрежна функција

Ефектот на нарушената бубрежна функција врз фармакокинетиката на дутастерид/тамсулозин не е истражуван. Не е предвидено приспособување на дозата кај пациенти со нарушена бубрежна функција (погледнете го делот 4.4 и делот 5.2).

Дозирање кај пациенти со нарушена хепатална функција

Ефектот на нарушената хепатална функција врз фармакокинетиката на дутастерид/тамсулозин не е истражуван, поради што треба внимателно да се користи кај пациенти со слаби до умерени хепатални нарушувања (погледнете го делот 4.4 и делот 5.2). Кај пациенти со тешки нарушувања на хепаталната функција, употребата на ТАМЛОС ДуоД е контраиндицирана (погледнете го делот 4.3).

Педијатриска популација

Дутастерид/тамсулозин е контраиндициран кај педијатриската популација (под 18-годишна возраст) (погледнете го делот 4.3).

Начин на примена

За перорална употреба.

Пациентите треба да се советуваат да ја проголтаат капсулата цела, приближно 30 минути по оброк, во исто време секој ден.

Капсулите не треба да се цвакаат или да се отвораат. Контактот на содржината на капсулата која содржи дутастерид со орофарингеалната слузокожа може да доведе до иритација.

4.3 Контраиндикации

ТАМЛОС ДуоД е контраиндициран кај:

- пациенти со преосетливост на дутастерид, на други инхибитори на 5-алфа-радуктаза, на тамсулозин (вклучително ангиоедем предизвикан од тамсулозин), на соја, на кикирики или на кој било од другите ексципиенти наведени во делот 6.1;
- жени, деца и адолесценти (погледнете го делот 4.6);
- пациенти со историја на ортостатска хипотензија;
- пациенти со тешко нарушување на хепаталната функција.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Комбинираната терапија треба да се препише по внимателна проценка на односот корист/ризик поради потенцијално зголемениот ризик од појава на несакани дејства (вклучувајќи и срцева слабост) и по разгледување на други опции за терапија, вклучувајќи и монотерапија.

Рак на простатата и тумори со висок градус

Во студијата REDUCE, 4-годишна, мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа, контролирана со плацебо, бил испитуван ефектот на дутастерид од 0,5 mg даван еднаш дневно на пациенти со висок ризик од рак на простата (вклучувајќи мажи на возраст од 50 до 75 години со ПСА вредности од 2,5 до 10 ng/ml и со негативни резултати од биопсија на простатата 6 месеци пред започнувањето на студијата), во споредба со плацебо. Резултатите од ова истражување покажале повисок степен на појава на карциноми на простатата – Глисон 8 – 10, кај мажите лекувани со дутастерид (n=20, 0,9 %) во споредба со плацебо (n=19, 0,6 %). Врската помеѓу дутастерид и карциномите на простатата – Глисон 8 – 10, не е јасна. Поради тоа, мажите кои користат ТАМЛОС ДуоД треба редовно да се следат заради проценка на ризикот за развој на рак на простата (погледнете го делот 5.1).



Специфичен антиген за простата (ПСА)

Серумската концентрација на специфичниот антиген за простата (ПСА) е важен податок при дијагностицирањето рак на простата. Дутастерид/тамсулозин предизвикува намалување на средните серумски концентрации на ПСА за приближно 50 %, по 6 месеци од почетокот на терапијата.

На пациентите кои примаат ТАМЛОС Дуод треба да им се одредат нови базични вредности на ПСА во серумот по 6-месечна терапија. Се препорачува редовно понатамошно следење на ПСА. Секое потврдено зголемување од најниската вредност на ПСА во текот на лекувањето со дутастерид/тамсулозин може да укажува на присуство на рак на простатата или на нецелосно придржување кон терапијата со дутастерид/тамсулозин и треба внимателно да се направи проценка дури и ако тие вредности се сè уште во рамките на нормалните вредности за мажи кои не земаат инхибитор на 5-алфа-редуктазата (погледнете го делот 5.1). При проценка на вредноста на ПСА за пациент кој зема дутастерид, за споредба треба да се побараат претходните податоци за вредноста на ПСА.

Лекувањето со дутастерид/тамсулозин не го попречува користењето на ПСА како алатка која помага во дијагностицирањето рак на простата по воспоставување на новите базични вредности на ПСА.

Вкупната серумска вредност на ПСА се враќа на своето базично ниво во рок од 6 месеци по прекилот на лекувањето со дутастерид. Односот на слободниот и на вкупниот ПСА останува константен дури и во текот на лекувањето со дутастерид/тамсулозин. Доколку докторот одбере да го користи процентот на слободниот ПСА како метод за откривање на ракот на простатата кај пациент кој се лекува со дутастерид/тамсулозин, нема потреба од приспособување според неговата вредност.

Дигиталниот ректален преглед, како и другите испитувања за рак на простата или други состојби кои пројавуваат исти симптоми како оние на БПХ, мора да се изведе кај пациентите пред да се започне терапијата со дутастерид/тамсулозин и потоа, периодично.

Кардиоваскуларни несакани дејства

Во две 4-годишни клинички студии, инциденцата на срцева слабост (заеднички термин за пријавените настани, главно срцева слабост и конгестивна срцева слабост) била малку повисока кај пациентите кои користеле комбинација од дутастерид и алфа₁-адреноцепторен антагонист, главно тамсулозин, отколку кај пациентите кои не ја користеле таа комбинација. Сепак, инциденцата на срцева слабост во овие студии била пониска во сите активно лекувани групи во споредба со групата со плацебо, и другите достапни податоци за дутастерид или за алфа₁-адреноцепторните антагонисти исто така не укажуваат на зголемен кардиоваскуларен ризик при нивната употреба (погледнете го делот 5.1).

Неоплазија на града

За време на клиничките студии и при употребата на лекот по пуштањето на лекот во промет биле забележани ретки случаи на појава на рак на града кај мажи кои користеле дутастерид. Сепак, епидемиолошките студии не покажале зголемен ризик од развој на рак на града кај мажи кои употребувале инхибитори на 5-алфа-редуктазата (погледнете го делот 5.1). Докторите треба да ги насочат своите пациенти навремено да пријават каква било промена во ткивото на градите, како што се грутки или исцедок од брадавиците.

Нарушена бубрежна функција

При лекување на пациенти со тешко нарушување на бубрежната функција (креатинин клиренс < 10 ml/min) потребна е претпазливост, затоа што не постојат искуства од клинички студии кај оваа група пациенти.

Хипотензија

Ортостатска: Како и со другите алфа₁-адреноцепторни антагонисти, за време на лекувањето со тамсулозин можно е намалување на крвниот притисок и како резултат на тоа, ретко, може да настапи синкопа. Пациентите кои го започнуваат лекувањето со ТАМЛОС Дуод треба да се



советуваат да седнат или да легнат при појавата на првите знаци на ортостатска хипотензија (вртоглавица, слабост) сè до повлекување на симптомите.

Со цел да се намали можноста за развивање на постурална хипотензија, потребно е пациентот да биде хемодинамски стабилен на терапија со алфа₁-адреноцепторни антагонисти пред започнување со употреба на PDE5 инхибитори.

Симптоматска: Посебна претпазливост е потребна при истовремена употреба на алфа-адренергични блокатори, вклучувајќи и тамсулозин, со PDE5 инхибитори (на пр. силденафил, тадалафил, варденафил). Алфа₁-адреноцепторните антагонисти и PDE5 инхибиторите се вазодилататори што може да доведат до намалување на крвниот притисок. Истовремената употреба на овие 2 групи на лекови може да предизвика симптоматска хипотензија (погледнете го делот 4.5).

Синдром на интраоперативен млистав ирис (Intraoperative Floppy Iris Syndrome)

Синдромот на интраоперативен млистав ирис (анг. Intraoperative Floppy Iris Syndrome, (IFIS), варијанта на синдром на мали пупили) е забележан при хируршка интервенција на катаракта кај некои пациенти се лекуваат или претходно биле лекувани со тамсулозин. IFIS може да го зголеми ризикот од компликации на окото за време и по операцијата. Затоа, започнување на терапијата со ТАМЛОС ДуоД кај пациенти кај кои е закажана хируршка интервенција на катаракта не се препорачува.

При предоперативната проценка, хирурзите и офталмолошките тимови треба да проверат дали пациентите предвидени за хируршка интервенција на катаракта се или биле на терапија со ТАМЛОС ДуоД со цел да обезбедат соодветни мерки за справување со IFIS за време на интервенцијата.

Постојат поединечни случаи кај кои прекинување на употребата на тамсулозин 1 – 2 недели пред интервенцијата се покажало корисно, но придобивките, како и времетраењето на прекилот на терапијата пред интервенцијата сè уште не се утврдени.

Капсули коишто се оштетени/коишто течат

Дутастерид се апсорбира преку кожата, па затоа жени, деца и адолесценти мора да избегнуваат контакт со капсулите коишто протекуваат (погледнете го делот 4.6). Ако се случи контакт со капсули коишто протекуваат, засегнатата површина треба веднаш да се измие со сапун и со вода.

Инхибитори на CYP3A4 и на CYP2D6

Истовремената употреба на тамсулозин хидрохлорид со силни инхибитори на CYP3A4 (на пр. кетоконазол), или во помала мера со силни инхибитори на CYP2D6 (на пр. пароксетин) може да ја зголемат изложеноста на тамсулозин (погледнете го делот 4.5). Поради тоа, тамсулозин хидрохлорид не се препорачува кај пациенти кои примаат силен инхибитор на CYP3A4 и потребна е посебна претпазливост кај пациенти кои примаат умерени инхибитори на CYP3A4, силни или умерени инхибитори на CYP2D6, комбинација на инхибитори на CYP3A4 и CYP2D6, или кај пациенти кои се утврдени како слаби метаболизери на CYP2D6.

Нарушена хепатална функција

Дутастерид/тамсулозин не е испитуван кај пациенти со заболувања на црниот дроб. Потребна е посебна претпазливост при примена на ТАМЛОС ДуоД кај пациенти со благо до умерено нарушување на хепаталната функција (погледнете ги деловите 4.2, 4.3 и 5.2).

ТАМЛОС ДуоД содржи пропиленгликол

Овој лек содржи 103 mg пропиленгликол во една капсула.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум во една капсула што би можело да се каже дека е без натриум.



4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Не постојат студии за интеракции со дутастерид/тамсулозин. Податоците во продолжение се однесуваат на достапните информации за секоја компонента поединечно.

Дутастерид

За информации за намалувањето на нивоата на ПСА во серумот за време на терапијата со дутастерид и за насоки за дијагностицирање на рак на простатата, Ве молиме погледнете го делот 4.4.

Влијание на други лекови врз фармакокинетиката на дутастерид

Дутастерид главно се елиминира преку метаболизмот. *In vitro* истражувањата покажуваат дека овој метаболизам е катализиран од CYP3A4 и од CYP3A5. Не се спроведени официјални студии за интеракција со силни инхибитори на CYP3A4. Сепак, за време на една популациона студија за фармакокинетика, кај мал број пациенти кои биле истовремено на терапија со верапамил или со дилтијазем (умерени инхибитори на CYP3A4 и на П-гликопротеин) регистрирана е повисока концентрација на дутастерид во серумот за просечно 1,6 односно 1,8 пати, споредено со другите пациенти.

Долготрајната употреба на дутастерид со силни инхибитори на CYP3A4 (на пр. ритонавир, индинавир, нефазодон, итраконазол, кетоконазол – кои се наменети за перорална примена) може да резултира со пораст на серумската концентрација на дутастерид. При продолжена изложеност на дутастерид мала е можноста за дополнителна инхибиција на 5-алфа-редуктазата. Во случај на појава на несакани дејства треба да се размисли за намалување на фреквенцијата на дозирање на дутастерид. Во случај на ензимска инхибиција може да дојде до дополнително продолжување на полувремето на елиминација на лекот, при што во ваков случај може да има потреба од повеќе од 6 месеци истовремена терапија за да се постигне нова динамичка рамнотежа – „*steady state*“.

Употребата на 12 g холестирамин еден час по земањето единечна доза од 5 mg дутастерид не влијае врз фармакокинетиката на дутастерид.

Влијание на дутастерид врз фармакокинетиката на други лекови

Во мало истражување (n=24) со траење од две недели, извршено на здрави мажи, дутастерид (0,5 mg дневно) немал никаков ефект врз фармакокинетиката на тамсулозин или на терazosин. Исто така, во ова истражување не биле регистрирани фармакодинамски интеракции.

Дутастерид не влијае врз фармакокинетиката на варфарин или на дигоксин. Ова покажува дека дутастерид не ги инхибира/индуцира CYP2C9 или транспортерот П-гликопротеин. *In vitro* истражувањата за интеракции покажуваат дека дутастерид не ги инхибира ензимите CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4.

Тамсулозин

Истовремената употреба на тамсулозин хидрохлорид со лекови кои го намалуваат крвниот притисок, вклучувајќи и анестетици, PDE5 инхибитори и други алфа₁-адреноцепторни антагонисти може да доведе до потенцирање на хипотензивните ефекти.

Дутастерид/тамсулозин не треба да се користи во комбинација со други алфа₁-адреноцепторни антагонисти.

Истовремената употреба на тамсулозин хидрохлорид и кетоконазол (силен инхибитор на CYP3A4) резултирало со пораст на C_{max} и на AUC на тамсулозин хидрохлорид за фактор 2,2 односно 2,8. Истовремената употреба на тамсулозин хидрохлорид и пароксетин (силен инхибитор на CYP2D6) резултирало со пораст на C_{max} и AUC на тамсулозин хидрохлорид за



фактор 1,3 односно 1,6. Сличен пораст во изложеноста е очекувана кај слабите метаболизери на CYP2D6 споредено со брзите метаболизери кога е истовремено употребуван со силен инхибитор на CYP3A4. Ефектите од истовремената употреба на инхибитори на CYP3A4 и CYP2D6 со тамсулозин хидрохлорид не се клинички евалуирани, но сепак постои можност за значително зголемување на изложеноста на тамсулозин (погледнете го делот 4.4).

Истовремената употреба на тамсулозин хидрохлорид (0,4 mg) и циметидин (400 mg на секои 6 часа во тек на 6 дена) резултирало во намалување на клиренсот (26 %) и пораст на AUC (44 %) на тамсулозин хидрохлорид. Потребна е посебна претпазливост кога дутастерид/тамсулозин се користи во комбинација со циметидин.

Конкретна студија за интеракција помеѓу тамсулозин хидрохлорид и варфарин не е спроведена. Резултатите од ограничен број студии *in vitro* и *in vivo* не даваат заклучок. Сепак, диклофенак и варфарин може да ја зголемат брзината на елиминација на тамсулозин. Потребно е посебна претпазливост при истовремена употреба на варфарин и тамсулозин хидрохлорид.

Не се забележани интеракции при истовремена употреба на тамсулозин хидрохлорид и атенолол, еналаприл, нифедипин или теофилин. Истовремената употреба на фуросемид ја намалува концентрацијата на тамсулозин во плазмата, но бидејќи нивоата остануваат во рамки на нормалните вредности, приспособување на дозирањето не е потребно.

Во услови *in vitro* ниту дијазепам ниту пропанонол, трихлорметијазид, хлормадинон, амитриптилин, диклофенак, глибенкламид и симвастатин не ја менуваат слободната фракција на тамсулозин во човечката плазма. Ниту пак тамсулозин ги менува слободните фракции на дијазепам, пропанонол, трихлорметијазид и на хлормадинон.

4.6 Плодност, бременост и доене

ТАМЛОС Дуод е контраиндициран за употреба кај жени. Не се спроведени студии кои го испитуваат ефектот на дутастерид/тамсулозин врз бременоста, доењето и плодноста. Податоците во продолжение се однесуваат на достапните информации за секоја компонента поединечно (погледнете го делот 5.3).

Бременост

Како и другите инхибитори на 5-алфа-редуктазата, дутастерид ја инхибира конверзијата на тестостерон во дихидротестостерон и може да го инхибира развојот на екстерните гениталии на фетусот ако жена која носи машки фетус го примени лекот (погледнете го делот 4.4). Мали количества дутастерид биле откриени во семената течност кај пациенти кои користеле дутастерид. Не е познато дали може да има штетни ефекти врз машкиот фетус ако мајката е изложена на семената течност на пациент кој се лекува со дутастерид (ризикот е најголем за време на првите 16 недели од бременоста).

Како и при примена на сите инхибитори на 5-алфа-редуктаза, ако партнерката на пациентот е бремена или ако постои можност да е бремена, се препорачува избегнување на контакт со семената течност на пациентот со користење презерватив.

При примената на тамсулозин хидрохлорид кај бремени женки стаорци и зајаци не се забележани штетни ефекти врз фетусот. За информации во врска со претклиничките податоци, погледнете го делот 5.3.

Доене

Не е познато дали дутастерид или тамсулозин се излачува во мајчиното млеко.



Плодност

Забележано е дека дутастерид влијае врз карактеристиките на семената течност (намалување на бројот на сперматозоидите, волуменот и на подвижноста на сперматозоидите) кај здрави мажи (погледнете го делот 5.1). Не е исклучена можноста за намалување на плодноста кај мажите.

Влијанието на тамсулозин хидрохлорид врз бројот и функцијата на сперматозоидите не е проучено.

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Не се спроведени студии за влијанието на дутастерид/тамсулозин врз способноста за возење и за ракување со машини. Сепак, потребно е пациентите да бидат информирани за можната појава на симптоми поврзани со ортостатска хипотензија, како што е вртоглавица, при употреба на ТАМЛОС ДуоД.

4.8 Несакани дејства

Прикажаните податоци се однесуваат на истовремената употреба на дутастерид и тамсулозин, добиени од 4-годишната анализа на студијата CombAT (комбинација на Аводарт и тамсулозин), во којашто се споредувани дутастерид 0,5 mg и тамсулозин 0,4 mg еднаш дневно, во тек на 4 години, како комбинација или како монотерапија.

Докажана е биоеквивалентност на дутастерид/тамсулозин со истовремена употреба на дутастерид и тамсулозин (погледнете го делот 5.2). Исто така, прикажани се информации за профилот на несаканите дејства на одделните компоненти (дутастерид и тамсулозин). Имајте предвид дека не сите пријавени несакани дејства од одделните компоненти биле забележани при употреба на дутастерид/тамсулозин, и дека тие се вклучени за информирање на докторот.

Податоците од 4-годишната студија CombAT покажале дека инциденцата од кое било несакано дејство поврзано со лекот оценуван од истражувачот за време на првата, втората, третата и на четвртата година од терапијата изнесувала 22 %, 6 %, 4 % и 2 % за комбинираната терапија дутастерид/тамсулозин, 15 %, 6 %, 3 % и 2 % за монотерапија со дутастерид и 13 %, 5 %, 2 % и 2 % за монотерапија со тамсулозин. Повисоката инциденца од несакани дејства во групата со комбинирана терапија во првата година од терапијата е поради повисоката инциденца од репродуктивни нарушувања, посебно нарушувањата во ејакулацијата, утврдени во оваа група.

Несаканите дејства поврзани со лекот оценувани од истражувачот биле пријавени со инциденца поголема или еднаква на 1 % за време на првата година од терапијата во студијата CombAT. Клиничките испитувања за монотерапија на БПХ и студијата REDUCE се прикажани во табелата подолу.

Дополнително, долуприкажаните несакани дејства на тамсулозин се основаат на јавно достапни информации. Честотата на несаканите дејства може да се зголеми кога се употребува комбинирана терапија.

Честотата на несаканите дејства забележана во клиничките испитувања: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); не многу чести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); многу ретки ($< 1/10\,000$). Во рамки на секој органски систем, несаканите дејства се прикажани според сериозноста, по опаѓачки редослед.



Органски систем	Несакани дејства	Дутастерид/ Тамсулозин ^a	Дутастерид	Тамсулозин ^c
Нарушувања на нервниот систем	Синкопа	-	-	ретко
	Вртоглавица	често	-	често
	Главоболка	-	-	не многу често
Срцеви нарушувања	Срцева слабост (заеднички термин ¹)	не многу често	не многу често ^d	-
	Палпитации	-	-	не многу често
Васкуларни нарушувања	Ортостатска хипотензија	-	-	не многу често
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Ринитис	-	-	не многу често
Гастроинтестинални нарушувања	Констипација	-	-	не многу често
	Дијареја	-	-	не многу често
	Гадење	-	-	не многу често
	Повраќање	-	-	не многу често
Нарушувања на кожата и на поткожните ткива	Ангиедем	-	-	ретко
	Stevens-Johnson-ов синдром	-	-	многу ретко
	Уртикарија	-	-	не многу често
	Исип	-	-	не многу често
	Пруритус	-	-	не многу често
Нарушувања на репродуктивниот систем и на градите	Пријапизам	-	-	многу ретко
	Импотенција ³	често	често ^b	-
	Изменето (намалено) либидо ³	често	често ^b	-
	Нарушувања во ејакулацијата ^{3^a}	често	често ^b	често
	Нарушувања во градите ²	често	често ^b	-
Општи нарушувања и ефекти на местото на примена	Астенија	-	-	не многу често

^a. Дутастерид/тамсулозин: од студијата CombAT – честотата на прикажаните несакани дејства се намалува со текот на времетраењето на лекувањето, од 1 до 4 години.

^b. Дутастерид: од клиничките испитувања за монотерапија на БПХ.

^c. Тамсулозин: од EU Core Safety Profile-от за тамсулозин.

^d. REDUCE студија (погледнете го делот 5.1).

¹. Срцева слабост – заеднички термин кој опфаќа конгестивна срцева слабост, срцева слабост, слабост на левата комора, акутна срцева слабост, кардиоген шок, акутна слабост на левата комора, слабост на десната комора, акутна слабост на десната комора, вентрикуларна слабост, кардиопулмонална слабост, конгестивна кардиомиопатија.



². Вклучува чувствителност и зголемување на градите.

³. Овие несакани дејства се поврзани со терапијата со дутастерид (вклучувајќи монотерапија и комбинација со тамсулозин). Овие несакани дејства може да продолжат по прекинувањето на терапијата. Улогата на дутастерид во задржувањето на несаканите дејства е непозната.

[^] Вклучува и намален волумен на семената течност.

ДРУГИ ПОДАТОЦИ

Истражувањето REDUCE открило повисока инциденца на случаи на карциноми на простатата - Глисон 8 – 10, кај мажи кои користеле дутастерид во споредба со мажите кои користеле плацебо (погледнете ги деловите 4.4 и 5.1). Не е утврдено дали ефектот на дутастерид врз намалувањето на волуменот на простатата или некои други фактори поврзани со истражувањето имале влијание врз резултатите добиени во оваа студија.

Следните податоци се пријавени во клиничките истражувања и при употребата на лекот по пуштањето на лекот во промет: појава на рак на градите кај мажите (погледнете го делот 4.4).

Податоци добиени по пуштањето на лекот во промет

Несаканите дејства забележани при употребата на лекот по пуштањето на лекот во промет во светски рамки се спонтано пријавени, па затоа точната инциденца не е позната.

Дутастерид

Нарушувања на имунолошкиот систем

Непозната честота: алергиски реакции, вклучувајќи исип, пруритус, уртикарија, локален едем и ангиоедем.

Психијатриски нарушувања

Непозната честота: депресија.

Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво

Не многу често: алопеција (првенствено губење на влакната на телото), хипертрихоза.

Нарушувања на репродуктивниот систем и на градите

Непозната честота: болка и оток на тестисите.

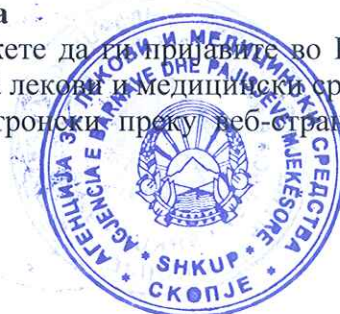
Тамсулозин

За време на следењето по пуштањето на лекот во промет, пријавена е појава на Синдром на интраоперативен млитав ирис (Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS), варијанта на синдром на мали пупили) за време на хируршка интервенција на катаракта, и поврзана со терапија со алфа₁-адреноцепторни антагонисти, вклучувајќи и тамсулозин (видете го делот 4.4).

Додатно, несакани дејства кои се поврзуваат со употребата на тамсулозин се и атријална фибрилација, аритмија, тахикардија, диспнеја, епистакса, замаглен вид, нарушување на видот, еритема мултиформе, ексфолијативен дерматитис, нарушување на ејакулацијата, ретроградна ејакулација, отсуство на ејакулација и сува уста. Честотата на несакани дејства и улогата на тамсулозин во нивното предизвикување не може со сигурност да се утврди.

Пријавување на несаканите дејства

Несаканите дејства од лековите можете да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. „Св. Кирил и Методиј“, бр. 54, кат 1) или електронски преку веб-страницата на Агенцијата – <http://malmed.gov.mk/>.



4.9 Предозирање

Не постојат податоци за предозирање со дутастерид/тамсулозин. Податоците во продолжение се однесуваат на достапните информации за секоја компонента поединечно.

Дутастерид

Во студиите со употреба на лекот кај доброволци употребата на единечни дневни дози дутастерид, до 40 mg/ден (80 пати повисоки од терапевтската доза) во текот на 7 дена, не резултирала со значајни ефекти врз безбедноста на пациентот. За време на клиничките студии, употребата на дози од 5 mg на ден во текот на 6 месеци не резултирала со појава на дополнителни несакани дејства во однос на несаканите дејства пријавени по примена на терапевтската доза од 0,5 mg. Не постои специфичен антидот за дутастерид, и затоа во случај на предозирање треба да се примени соодветна симптоматска и супортивна терапија.

Тамсулозин

Пријавено е акутно предозирање со 5 mg тамсулозин хидрохлорид. Забележана е акутна хипотензија (вредност на систолен крвен притисок 70 mmHg), повраќање и дијареја; лекувањето било со надоместување течности и пациентот можел да се испушти од болница истиот ден. Во случај на акутна хипотензија којашто се појавува по предозирање, потребна е кардиоваскуларна поддршка. Крвниот притисок и пулсот ќе се нормализираат со тоа што пациентот треба да легне во хоризонтална позиција. Доколку не се постигне задоволувачки ефект, треба да се дадат експандери на волумен, а таму каде што е потребно треба да се дадат и вазопресори. Треба да се следи бубрежната функција и да се применат општи супортивни мерки. Со оглед на фактот дека тамсулозин во висок процент се врзува за плазматските протеини, примената на дијализа во случај на предозирање не е од корист. Одредени мерки, како повраќање, се преземаат со цел да се попречи апсорпцијата. Ако се земени големи количини, може да се примени гастрично испирање (лаважа), да се употребат активен јаглен и осмотски лаксативи како што е натриум сулфат.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: уролошки препарати, алфа-адренорецепторни антагонисти; Анатомско-терапевтско-хемиска класификација (АТС код): G04CA52.

Дутастерид/тамсулозин е комбинација на два лека: дутастерид, двоен инхибитор на 5 α -редуктаза (5 α RI) и тамсулозин хидрохлорид, антагонист на α_{1a} и на α_{1d} -адренорецепторите. Овие два лека имаат комплементарни механизми на дејство со што брзо се подобруваат симптомите, уринарниот проток и се намалува ризикот од акутна уринарна ретенција (АУР) и потребата за хируршка интервенција поради БПХ.

Дутастерид ги инхибира тип 1 и тип 2 5 α -редуктаза изоензимите, што се одговорни за конверзијата на тестостерон во дихидротестостерон (ДХТ). ДХТ е андроген, примарно одговорен за растот на простатата и за развивање БПХ. Тамсулозин ги инхибира α_{1a} и α_{1d} -адренергичните рецептори во мазната мускулатура на простатичната строма и вратот на мочниот меур. Приближно 75 % од α_1 -рецепторите се подтип α_{1a} .

Истовремена употреба на дутастерид со тамсулозин

Податоците во продолжение се однесуваат на достапните информации за истовремената употреба на дутастерид и тамсулозин.



Ефектите од примената на дутастерид 0,5 mg/дневно (n=1 623), тамсулозин 0,4 mg/дневно (n = 1 611) или комбинацијата на дутастерид 0,5 mg плус тамсулозин 0,4 mg (n=1 610) биле испитувани кај машки пациенти со умерени до тешки симптоми на БПХ со волумен на простата ≥ 30 ml и со ПСА-вредност во рамките на 1,5 – 10 ng/ml во едно 4-годишно мултицентрично, мултинационално, рандомизирано двојно слепо истражување на паралелни групи. Приближно 53 % од пациентите биле претходно изложени на инхибитор на 5-алфа-редуктаза или на терапија со алфа₁-адреноцепторен антагонист. Примарните крајни точки на ефикасност за време на првите 2 години од терапијата биле проценети со примена на скалата на меѓународното рангирање на симптомите на простатата (МРСП, англ. *IPSS*), прашалник од 8 делови базиран на AUA-SI, со дополнително прашање за квалитетот на животот. Како секундарни крајни точки на ефикасност на крајот од втората година биле вклучени степенот на максимален уринарен проток (Q_{max}) и волуменот на простата. Комбинацијата постигнала значајна промена во МРСП од третиот месец во споредба со дутастерид и од деветтиот месец во споредба со тамсулозин. Комбинираната терапија постигнува значителна промена на Q_{max} од шестиот месец во споредба со дутастерид и со тамсулозин.

Со комбинацијата на дутастерид и тамсулозин се постигнува значително подобрување на симптомите во споредба со тоа кога секоја од компонентите се користи одделно. По двегодишно лекување, истовременото користење на двата лека покажало статистички значајно коригирано средно подобрување на симптомите за -6,2 единици во однос на почетната вредност.

Коригираното средно подобрување на стапката на уринарниот проток споредено со почетната вредност изнесува 2,5 ml/sec за истовременото користење на двата лека, 1,9 ml/sec за дутастерид и 0,9 ml/sec за тамсулозин. Коригираното средното подобрување за БПХ Индекс на влијание (BII) во однос на почетната вредност изнесува -2,1 единици за истовременото користење на двата лека, -1,7 за дутастерид и -1,5 за тамсулозин.

Ова подобрување во стапката на уринарниот проток и BII е статистички значајно за истовременото користење на двата лека во однос на монотерапијата со двата лека одделно. Намалувањето на вкупниот волумен на простатата и на волуменот на транзициската зона по двегодишно лекување е статистички значајно за истовременото користење на двата лека во однос на монотерапијата со тамсулозин.

Примарната крајна точка на ефикасност на крајот од 4-та година од терапијата претставувало времето на првата појава на АУР или на операција поврзана со БПХ. По 4 години од терапијата, комбинираната терапија значително го намалила ризикот од АУР или од операција поврзана со БПХ (намалување на ризикот од 65,8 % $p < 0,001$ [95 % CI 54,7 % до 74,1 %]) споредено со монотерапија со тамсулозин. Инциденцата на АУР или на операција поврзана со БПХ до 4-та година изнесувала 4,2 % за комбинирана терапија и 11,9 % за терапија со тамсулозин ($p < 0,001$). Споредено со монотерапијата со дутастерид, комбинираната терапија го намалила ризикот од АУР или од операција поврзана со БПХ за 19,6 % ($p=0,18$ [95 % CI - 10,9 % до 41,7 %]). Инциденцата АУР или операција поврзана со БПХ до 4-та година изнесувала 5,2 % за терапијата со дутастерид.

Секундарните крајни точки за ефикасност по 4-та година од лекувањето го вклучуваат периодот до појава на клиничко влошување на состојбата (дефинирано како комбинација од: влошување според МРСП ≥ 4 поени, појава на АУР поврзана со БПХ, инконтиненција, инфекција на уринарниот тракт (ИУТ) и ренална инсуфициенција), промената во меѓународното рангирање на симптомите на простатата (МРСП), степенот на максимален уринарен проток (Q_{max}) и волуменот на простатата. МРСП е прашалник од 8 делови базиран на AUA-SI, со дополнително прашање за квалитетот на животот. Во табелата се претставени резултатите од 4-годишното лекување:

Параметар	Временска рамка	Комбинација	Дутастерид	Тамсулозин
-----------	-----------------	-------------	------------	------------



АУР или операција поврзана со БПХ (%)	Инциденца на 48 месец	4,2	5,2	11,9a
Клиничко влошување на состојбата *(%)	48 месец	12,6	17,8b	21,5a
МРСП (единици)	[Почетна состојба] 48 месец (промена од почетната состојба)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Q _{max} (ml/sec)	[Почетна состојба] 48 месец (промена од почетната состојба)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Волумен на простатата (ml)	[Почетна состојба] 48 месец (промена во % од почетната состојба)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Волумен на транзиционата зона на простатата (ml)#	[Почетна состојба] 48 месец (промена во % од почетната состојба)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
БПХ Индекс на влијание (ВП) (единици)	[Почетна состојба] 48 месец (промена од почетната состојба)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
МРСП прашање 8 (состојба на здравјето поврзана со БПХ) (единици)	[Почетна состојба] 48 месец (промена од почетната состојба)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Вредностите на почетната состојба се средни вредности и промените од таа состојба претставуваат коригирани средни промени.

* Клиничкото влошување на состојбата е дефинирано како комбинација од: влошување според МРСП од ≥ 4 поени, појава на АУР поврзана со БПХ, инконтиненција, ИУТ и ренална инсуфициенција.

Измерени на одредени места (13 % од случајно избрани пациенти).

a. Постигната значајност на комбинацијата ($p < 0,001$) наспроти тамсулозин во 48 месец.

b. Постигната значајност на комбинацијата ($p < 0,001$) наспроти дутастерид во 48 месец.

Дутастерид

Дутастерид 0,5 mg дневно е испитуван во споредба со плацебо кај 4 325 машки пациенти со умерени до тешки симптоми на БПХ кои имале простата ≥ 30 ml и ПСА вредност во опсег 1,5 – 10 ng/ml во три 2-годишни мултицентрични, мултинационални, плацебо-контролирани, двојно слепи истражувања за примарна ефикасност. Испитувањата потоа продолжиле со отворена фаза до временска точка од 4 години и сите пациенти кои останале во понатамошните испитувања ја примале истата доза од 0,5 mg дутастерид. 37 % од иницијално плацебо-рандомизираниите испитаници и 40 % од дутастерид-рандомизираниите испитаници останале во студиите до крајот на четвртата година. Поголемиот дел (71 %) од 2 340 учесници во продолжената отворена студија учествувале до крајот на дополнителниот двегодишен отворен дел од студијата.

Најважните параметри за клиничка ефикасност биле Индексот на симптоми на американската уролошка асоцијација (AUA-SI), максималниот уринарен проток (Q_{max}) и инциденцата на акутна уринарна ретенција и операција поврзана со БПХ.

AUA-SI е прашалник со 7 точки за симптоми поврзани со БПХ со 35 максимални поени. На почетокот од испитувањето просечниот резултат изнесувал околу 17. По 6-месечна, едногодишна и двегодишна терапија групата што користела плацебо имала просечно подобрување од 2,5, 2,5 и од 2,3 поени, соодветно. Во групата што користела Аводарт било



регистрирано подобрување од 3,2, 3,8 и од 4,5 поени, соодветно. Разликата во подобрувањата помеѓу двете групи имала статистичка значајност. Подобрувањето во AUA-SI забележано во првите 2 години од двојно слепата студија, се одржувало и во текот на дополнителниот двегодишен отворен дел од студијата.

Q_{max} (максимален уринарен проток)

Средната вредност на Q_{max} во текот на истражувањата била во просек 10 ml/sec (нормален $Q_{max} \geq 15$ ml/sec). По едногодишното и двегодишното лекување, протокот кај групата со плацебо се подобрил за 0,8 односно 0,9 ml/sec и за 1,7 односно 2,0 ml/sec во групата со Аводарт. Разликите помеѓу групите биле статистички значајни од првиот до 24. месец. Зголемувањето на максималниот уринарен проток забележано за време на првите две години со двојно слепо лекување било одржано за време на дополнителниот двегодишен отворен дел од студијата.

Акутна уринарна ретенција и хируршка интервенција

По 2-годишно лекување, инциденцата на АУР изнесувала 4,2 % во групата со плацебо наспроти 1,8 % во групата со Аводарт (намалување на ризикот од 57 %). Разликата е статистички значајна и значи дека 42 пациенти (95 % CI 30 – 73) треба да бидат лекувани две години за да се избегне еден случај на АУР.

Инциденцата на операција поврзана со БПХ по две години изнесувала 4,1 % во групата со плацебо и 2,2 % во групата со Аводарт (намалување на ризикот од 48 %). Разликата е статистички значајна и значи дека 51 пациент (95 % CI 33 – 109) треба да биде лекуван две години за да се избегне една хируршка интервенција.

Растење на косата

Ефектот на дутастерид врз растот на косата не бил формално испитуван за време на третата фаза од клиничките испитувања, меѓутоа, инхибиторите на 5-алфа редуктаза би можеле да го намалат опаѓањето на косата и може да предизвикаат раст на косата кај пациенти со опадната коса од машки тип (машка андрогена алопеција).

Тироидна функција

Тироидната функција била проценета во едногодишно истражување на здрави мажи. Слободните нивоа на тироксинот биле стабилни при терапијата со дутастерид, но TSH-нивоата биле малку зголемени (за 0,4 MCIU/ml) споредено со плацебо на крајот од едногодишната терапија. Сепак, иако нивоата на TSH биле променливи, средните нивоа на TSH (1,4 – 1,9 MCIU/ml) останале во рамките на нормалните граници (0,5 – 5/6 MCIU/ml), концентрацијата на слободниот тироксин била стабилна, во нормален опсег, и била слична за групата со плацебо и за групата којашто примала дутастерид, промените во TSH не се сметале за клинички значајни. Во сите клинички студии не постоеле докази дека дутастерид штетно влијае на тироидната функција.

Неоплазија на града

Во двегодишните клинички истражувања спроведени кај 3 374 пациенти изложени на дутастерид и за време на регистрацијата во двегодишната продолжена отворена студија, се појавиле 2 случаи на рак на града кај мажи кои примале дутастерид и 1 случај кај пациент кој примил плацебо. Во 4-годишните клинички истражувања CombAT и REDUCE кои опфатиле 17 489 пациенти кои со години биле изложени на дутастерид и 5 027 пациенти кои со години биле изложени на комбинација од дутастерид и тамсулозин, немало пријавени случаи на рак на града во било која од третираните групи.

Во две контролирани епидемиолошки студии на поединечни случаи, една изведена во САД (n=339 случаи на рак на града и n=6 780 контроли) и другата во Велика Британија (n=398 случаи на рак на града и n=3 930 контроли), со проучување на базата на податоци за здравствена заштита, не било утврдено зголемување на ризикот од развој на рак на града кај мажи кои употребуваат инхибитори на 5-алфа-редуктаза (погледнете го делот 4.4). Резултатите од првата студија не покажале позитивна поврзаност со ракот на града кај мажи (релативен



ризик за ≥ 1 година од употребата пред дијагноза на рак на града, споредено со < 1 -годишна употреба: 0,70; 95 % CI – 0,34; 1,45). Во втората студија, проценетиот коефициент за ризик од појава на рак на града, поврзан со употребата на инхибитори на 5-алфа-редуктаза, споредено со оние кои не употребувале, бил 1,08; 95 % CI – 0,62; 1,87).

Не е утврдено дали постои причинско-последична врска помеѓу појавата на рак на градите кај мажите и долготрајната употреба на дутастерид.

Влијание врз плодноста кај мажите

Влијанието на 0,5 mg дутастерид дневно на карактеристиките на семената течност било испитувано кај здрави доброволци на возраст од 18 до 52 години (n=27 дутастерид, n=23 плацебо) во текот на 52 недели и во период на следење од 24 недели по прекилот на примањето на терапијата. Во 52. недела средниот процент на намалување од почетните вредности, на вкупниот број сперматозоиди, на волуменот на семената течност и на подвижноста на сперматозоидите изнесувал 23 %, 26 % и 18 %, соодветно, во групата со дутастерид, во споредба со промените од почетните вредности на истите карактеристики на семената течност во групата којашто примала плацебо. Концентрацијата и морфологијата на сперматозоидите биле непроменети. По 24-неделно следење средната промена во проценти на вкупниот број сперматозоиди во групата која примала дутастерид останала за 23 % пониска од онаа утврдена во почетокот на студијата. Иако средните вредности за сите параметри во сите временски интервали останале во рамките на нормалата и не ги исполниле претходно дефинираните критериуми за клинички значајна промена (30 %), двајца пациенти од групата која примала дутастерид имале намалување во бројот на сперматозоидите поголемо од 90 % на крајот на 52. недела, споредено со почетната концентрација, што делумно се подобрило при 24-неделното следење по завршувањето на студијата. Не е исклучена можноста за намалување на плодноста кај мажите.

Кардиоваскуларни несакани дејства

Во 4-годишна БПХ студија на дутастерид во комбинација со тамсулозин кај 4 844 мажи (студијата CombAT) инциденцата на срцева слабост (заеднички термин) во комбинираната група (14/1610, 0,9 %) е повисока отколку кај било која од групите со монотерапија: дутастерид (4/1623, 0,2 %) и тамсулозин (10/1611, 0,6 %).

Во посебно 4-годишно истражување на 8 231 маж на возраст од 50 до 75 години со претходна негативна биопсија за рак на простатата и со базично ниво на ПСА меѓу 2,5 ng/ml и 10,0 ng/ml кај мажи на возраст од 50 до 60 години, или 3 ng/ml и 10,0 ng/ml кај мажи постари од 60 години (студијата REDUCE), утврдена е повисока фреквенција на појавување на срцева слабост (заеднички термин) кај пациентите кои користат 0,5 mg дутастерид еднаш дневно (30/4105, 0,7 %) во споредба со пациентите кои користеле плацебо (16/4126, 0,4 %). Понатамошната анализа на ова истражување покажала повисока инциденца на срцева слабост (заеднички термин) кај пациентите кои истовремено употребувале дутастерид и алфа₁-адреноцепторен антагонист (12/1152, 1,0 %), во споредба со пациентите кои го употребувале дутастерид без алфа₁-адреноцепторен антагонист (18/2953, 0,6%), плацебо и алфа₁-адреноцепторен антагонист (1/1399, $< 0,1\%$), или плацебо без алфа₁-адреноцепторен антагонист (15/2727, 0,6 %).

Во мета-анализа на 12 рандомизирани клинички студии, контролирани со плацебо или со друг лек (n=18 802) кои ги проценувале ризиците од развој на кардиоваскуларни несакани дејства од употребата на дутастерид (во споредба со контролите), не е пронајдено конзистентно статистички значајно зголемување на ризикот од срцева слабост (RR 1,05; 95 % CI 0,71; 1,57), акутен миокарден инфаркт (RR 1,00; 95 % CI 0,77; 1,30) или од мозочен удар (RR 1,20; 95 % CI 0,88; 1,64).

Рак на простатата и тумори со висок градус

Во 4-годишна споредба на плацебо и на дутастерид кај 8 231 мажи на возраст од 50 до 75 години, со претходна негативна биопсија за рак на простатата и со базични вредности на ПСА



меѓу 2,5 ng/ml и 10,0 ng/ml кај мажи од 50 до 60-годишна возраст, или 3 ng/ml и 10,0 ng/ml кај мажи постари од 60 години (REDUCE студија), 6 706 пациенти имале биопсија на простатата со игла (задолжително според примарниот протокол), податоци кои биле потребни за одредување на состојбата со бодување според Глисон. Кај 1 517 пациенти од студијата бил дијагностициран рак на простатата. Поголемиот дел од карциномите на простатата кои биле забележани преку биопсијата кај двете третиранни групи биле дијагностицирани со низок градус (Глисон 5 – 6, 70 %).

Постоела повисока инциденца на карциноми на простата – Глисон 8 – 10 во групата лекувана со дутастерид ($n=29$, 0,9 %), споредено со групата што примала плацебо ($n=19$, 0,6 %) ($p=0,15$). Во првата и во втората година бројот на пациенти со карциноми на простата – Глисон 8 – 10 бил сличен во групата лекувана со дутастерид ($n=17$, 0,5 %) и во групата со плацебо ($n=18$, 0,5 %). Во третата и во четвртата година повеќе карциноми на простата – Глисон 8 – 10 биле дијагностицирани во групата лекувана со дутастерид ($n=12$, 0,5 %), споредено со групата лекувана со плацебо ($n=1$, < 0,1 %) ($p=0,0035$). Нема достапни податоци за ефектот на дутастерид по 4-годишно лекување кај мажи со зголемен ризик од појава на рак на простатата. Процентот на пациенти кај коишто се дијагностицирани карциноми на простата – Глисон 8 – 10 бил сличен во сите периоди во текот на студијата (во првата, во втората, во третата и во четвртата година) во групата третирана со дутастерид (0,5 % во секој временски период), додека во групата третирана со плацебо процентот на пациенти кај коишто се дијагностицирани карциноми на простата – Глисон 8 – 10 бил понизок во текот на третата и на четвртата година отколку во текот на првата и на втората година (< 0,1 % наспроти 0,5 %) (видете го делот 4.4). Не била забележана разлика во инциденцата на Глисон 7 – 10 карциноми на простата ($p=0,81$).

Дополнителната 2-годишна студија за следење на студијата REDUCE не идентификувала нови случаи на Глисон 8 – 10 карциноми на простата.

Во 4-годишна БПХ студија (CombAT) каде што немало задолжителни биопсии според протоколот и сите дијагнози на рак на простата биле направени на основа на биопсија заради постоење на причина, стапките на Глисон 8 – 10 карциномите биле ($n=8$, 0,5 %) за дутастерид, ($n=11$, 0,7 %) за тамсулозин и ($n=5$, 0,3 %) за комбинирана терапија.

Четири различни епидемиолошки студии биле изведени врз општата популација (од кои две испитувале популација од 174 895, една испитувала популација од 13 892 и една испитувала популација од 38 058) и покажале дека употребата на инхибитори на 5-алфа-редуктаза не е поврзана со појава на рак на простата со висок градус, ниту со рак на простата, ниту со севкупниот морталитет.

Врската меѓу дутастерид и ракот на простата со висок градус не е јасна.

Влијание врз сексуалната функција

Влијанието на дутастерид/тамсулозин врз сексуалната функција било испитувано во двојно слепа, студија контролирана со плацебо кај сексуално активни мажи со БПХ ($n=243$ дутастерид/тамсулозин, $n=246$ плацебо). Статистички значајно ($p < 0,001$) поголемо намалување (влошување) на резултатот од прашалникот за машко сексуално здравје (англ. Men's Sexual Health Questionnaire – MSHQ) било забележано по 12 месеци во групата која ја примала комбинацијата. Намалувањето на резултатот главно било поврзано со влошување во домените за ејакулација и целокупното задоволство, отколку во домените за ерекција. Овие ефекти не влијаеле врз перцепцијата на учесниците во студијата за дутастерид/тамсулозин, која била оценета со статистички значајно поголемо задоволство во текот на 12-те месеци во споредба со плацебо ($p < 0,05$). Во оваа студија несаканите дејства поврзани со сексуалната функција се случиле во текот на 12-месечното лекување и околу половина од нив се повлекле во рок од 6 месеци по третманот.



Познато е дека комбинацијата дутастерид/тамсулозин и дутастерид како монотерапија предизвикуваат несакани дејства врз сексуалната функција (видете го делот 4.8).

Како што е забележано во другите клинички студии, вклучувајќи ги и CombAT и REDUCE, инциденцата на несакани дејства поврзани со сексуалната функција се намалува со текот на времето при континуирана терапија.

Тамсулозин

Тамсулозин ја зголемува стапката на максимален уринарен проток. Ја намалува опструкцијата преку релаксација на мазната мускулатура во простатата и во уретрата, и со тоа ги олеснува симптомите на отежнато мокрење. Исто така ги олеснува симптомите на чувство на полн мочен меур, при кои нестабилноста на мочниот меур игра важна улога. Дејството врз овие симптоми се одржува со долготрајна терапија. Значително се одложува и потребата за хируршка интервенција или катетеризација.

Алфа₁-адреноцепторните антагонисти можат да го намалат крвниот притисок преку намалување на периферниот отпор. Не е забележана редукција на крвниот притисок од клиничко значење за време на студиите изведени со тамсулозин.

5.2 Фармакокинетски својства

Докажана е биоеквивалентност помеѓу дутастерид/тамсулозин и истовремената употреба на одделните капсули на дутастерид и на тамсулозин.

Студијата за биоеквивалентност со примена на единечна доза била изведена и во состојба на гладно и по земање храна. Било забележано намалување на C_{max} од 30 % за тамсулозин компонентата од комбинацијата дутастерид/тамсулозин по земање храна, споредено со состојбата на гладно. Храната немала ефект врз AUC на тамсулозин.

Апсорпција

Дутастерид

По перорална примена на единечна доза од 0,5 mg дутастерид, максимална концентрација во серумот се достигнува по 1 – 3 часа. Апсолутната биорасположливост е околу 60 %. Храната не влијае врз биорасположливоста на дутастерид.

Тамсулозин

Тамсулозин се апсорбира од цревата и неговата биорасположливост е скоро целосна. Брзината и степенот на апсорпцијата на тамсулозин се редуцирани при земање на лекот во рамки на 30 минути од земањето на храна. Рамномерност на апсорпцијата може да се постигне ако пациентот секогаш зема дутастерид/тамсулозин по оброк, во исто време секој ден. Тамсулозин покажува дозно-пропорционална изложеност во плазмата.

По еднакратна доза тамсулозин по земање храна максималната концентрација во плазмата се постигнува за 6 часа, додека во динамичка рамнотежа – „steady state“, која се постигнува 5-от ден при континуирана примена, средната вредност на C_{max} кај пациентите е за 2/3 повисока од средната вредност при еднакратната доза. Иако ова е забележано кај постари пациенти, истото се очекува и кај помлада популација.

Дистрибуција

Дутастерид



Дутастерид има голем волумен на дистрибуција (300 – 500 L) и во голем процент се врзува за протеините од плазмата (> 99,5 %). Со препорачаното дневно дозирање по еден месец се достигнуваат 65 % од концентрацијата при состојба на динамичка рамнотежа, а по 3 месеци – околу 90 %.

При примена на доза од 0,5 mg/ден во тек на 6 месеци се достигнува серумска концентрација при состојба на динамичка рамнотежа (C_{ss}) од околу 40 ng/ml. Во просек 11,5 % дутастерид од серумот преминува во семената течност.

Тамсулозин

Кај машката популација тамсулозин се врзува околу 99 % за протеините на плазмата. Волуменот на дистрибуција е мал (околу 0,2 l/kg).

Биотрансформација

Дутастерид

Дутастерид екстензивно се метаболизира *in vivo*. Во услови *in vitro*, цитохром P450 3A4 и 3A5 го метаболизираат дутастерид до три монохидроксиларани метаболити и еден дихидроксиларан метаболит.

По перорална примена на дутастерид во доза од 0,5 mg/ден, до постигнување на состојба на динамичка рамнотежа, преку фецесот, дутастерид во непроменет облик се излачува 1,0 % – 15,4 % (просечно 5,4 %) од примената доза. Другиот дел се елиминира преку фецесот во форма на 4 главни метаболити (39 %, 21 %, 7 % и 7 % од лекот) и 6 споредни метаболити (секој од нив опфаќа < 5 % од внесената доза). Во урината кај луѓе пронајдени се само траги од непроменет дутастерид (< 0,1 % од внесената доза).

Тамсулозин

Кај луѓето не постои енантиометриска биоконверзија од тамсулозин хидрохлорид [R(-) изомер] во S(+) изомер. Тамсулозин хидрохлорид екстензивно се метаболизира во хепарот преку ензимите од групата на цитохром P450 и помалку од 10 % од дозата се излачува во непроменет облик преку урината. Сепак, фармакокинетскиот профил на метаболитите кај луѓето не е утврден.

In vitro резултатите укажуваат дека во метаболизмот на тамсулозин се вклучени CYP3A4 и CYP2D6, со можно помало влијание на другите CYP изоензими. Инхибицијата на хепаталните ензими кои метаболизираат лекови може да доведе до зголемување на изложеноста на тамсулозин (погледнете ги деловите 4.4 и 4.5). Метаболитите на тамсулозин хидрохлорид подлежат на екстензивна конјугација до глукурониди или сулфати пред бубрежната екскреција.

Елиминација

Дутастерид

Елиминацијата на дутастерид е дозно зависна и има два паралелни начини на елиминација: еден сатурабилен по апликација на клинички релевантни дози и еден несатурабилен пат на елиминација.

При ниска серумска концентрација (< 3 ng/ml) дутастерид брзо се елиминира на начинот зависен од концентрацијата на лекот и на начинот кој не зависи од концентрацијата. По примена на поединечни дози дутастерид од ≤ 5 mg, лекот брзо се елиминира со кратко полувреме на елиминација од 3 до 9 дена.

При постигната терапевска концентрација на лекот, при повторено дозирање од 0,5 mg/ден доминира бавниот, линеарен пат на елиминација со полувреме на елиминација од приближно 3 до 5 недели.



Тамсулозин

Тамсулозин и неговите метаболити главно се излачуваат преку урината, при што околу 9 % од дозата е присутна во непроменета форма.

По интавенска или по перорална примена на формулацијата со моментално ослободување, полувремето на елиминација на тамсулозин од плазмата изнесува помеѓу 5 до 7 часа. Бидејќи фармакокинетиката е контролирана од степенот на апсорпција на капсулите тамсулозин со модифицирано ослободување, полувремето на елиминација по земање храна изнесува околу 10 часа, а во состојба на динамичка рамнотежа – „*steady state*“ изнесува околу 13 часа.

Постари лица

Дутастерид

Фармакокинетиката на дутастерид била испитувана кај 36 здрави машки пациенти на возраст помеѓу 24 и 87 години по употреба на една доза дутастерид од 5 mg. Не е забележано значително влијание на возраста при изложеност на дутастерид, но кај мажи на возраст помала од 50 години полувремето на елиминација било пократко. Полувремето на елиминација не било статистички различно при споредба на групата на возраст од 50 до 69 години со групата пациенти постари од 70 години.

Тамсулозин

Споредбата на севкупната изложеност (AUC) на тамсулозин хидрохлорид и неговото полувреме на елиминација во вкрстено истражување (анг. cross-study) укажува дека фармакокинетската расположливост на тамсулозин хидрохлорид може да е малку продолжена во популацијата на постари мажи во однос на младите, здрави испитаници. Внатрешниот клиренс е независен од врзувањето на тамсулозин хидрохлорид за AAG, но се намалува со возраста, при што резултира со повисока севкупна изложеност (AUC) за 40% кај испитаниците на возраст од 55 до 75 години, споредено со испитаниците на возраст од 20 до 32 години.

Нарушена бубрежна функција

Дутастерид

Не се изведени студии за процена на влијанието на нарушената бубрежна функција врз фармакокинетката на дутастерид. Сепак, по примена на 0,5 mg дутастерид при состојба на динамичка рамнотежа, во урината кај луѓе се детектирани помалку од 0,1 % од лекот, па затоа клинички значаен пораст на дутастерид во плазмата кај пациентите со нарушена бубрежна функција не треба да се очекува (видете го делот 4.2).

Тамсулозин

Фармакокинетиката на тамсулозин хидрохлорид била споредена помеѓу 6 испитаници со благо умерено ($30 \leq CL_{cr} < 70 \text{ ml/min/1,73m}^2$) или умерено тешко ($10 \leq CL_{cr} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) нарушување на бубрежната функција и 6 здрави испитаници ($CL_{cr} > 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$). Иако промена во вкупната концентрација на тамсулозин хидрохлорид во плазмата била забележана како резултат на изменетото врзување за AAG, неврзаната (активна) концентрација на тамсулозин хидрохлорид, како и внатрешниот клиренс, остануваат релативно непроменети. Затоа, кај пациентите со нарушена бубрежна функција не е потребно приспособување на дозирањето со капсулите тамсулозин хидрохлорид. Сепак, не се направени испитувања кај пациентите со терминално нарушена бубрежна функција ($CL_{cr} < 10 \text{ ml/min/1,73m}^2$).

Нарушена хепатална функција



Дутастерид

Влијанието на нарушената хепатална функција врз фармакокинетиката на дутастеридот не е испитувано (погледнете го делот 4.3). Бидејќи дутастерид се елиминира главно преку метаболизмот, се очекува да се зголемат нивоата на дутастерид во плазмата и да се продолжи полувремето на елиминација на дутастеридот кај пациентите со нарушена хепатална функција (погледнете ги деловите 4.2 и 4.4).

Тамсулозин

Фармакокинетиката на тамсулозин хидрохлорид била споредена помеѓу 8 испитаници со умерено нарушена хепатална функција (Child-Pugh's класификација: степен А и степен Б) и 8 здрави испитаници. Иако промена во вкупната концентрација на тамсулозин хидрохлорид во плазмата била забележана како резултат на изменетото врзување за AAG, неврзаната (активна) концентрација на тамсулозин хидрохлорид не е значајно променета, со само мала (32 %) промена во внатрешниот клиренс на неврзаниот тамсулозин хидрохлорид. Затоа, кај пациентите со умерено нарушена хепатална функција не е потребно приспособување на дозирањето со тамсулозин хидрохлорид. Тамсулозин хидрохлорид не е испитуван кај пациенти со тешко нарушување на хепаталната функција.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Не се спроведени претклинички испитувања со дутастерид/тамсулозин. Дутастерид и тамсулозин хидрохлорид поединечно биле опсежно испитувани за токсичност кај животни и резултатите биле во склад со познатите фармаколошки дејства на инхибиторите на 5 алфа-редуктаза и алфа₁-адреноцепторените антагонисти. Податоците во продолжение се однесуваат на достапните информации за секоја компонента поединечно.

Дутастерид

Досегашните испитувања на општата токсичност, на генотоксичноста и на карциногеноста не покажале особен ризик за луѓето.

Испитувањата за репродуктивна токсичност кај машки стаорци покажале намалена тежина на простатата и на семените везикули, намалена секреција од помошните генитални жлезди и намалување на индексите на плодност (предизвикани од фармаколошкото дејство на дутастерид). Клиничката релевантност на овие наоди е непозната.

Како и со други инхибитори на 5-алфа-редуктаза, феминизацијата на машките фетуси кај стаорци и кај зајаци е забележана при употреба на дутастерид за време на бременоста.

Дутастерид е пронајден во крвта на женски стаорци по парењето со мажјаци третирани со дутастерид. Кога дутастерид бил даван на примати за време на бременост, не е забележана феминизација на машките фетуси при концентрации во крвта повисоки од она што би можело да се достигне преку семеновата течност на човек. Малку е веројатно дека ќе има негативни ефекти врз машкиот фетус од дутастерид од семената течност.

Тамсулозин

Досегашните испитувања на општата токсичност и на генотоксичноста не покажале особен ризик за луѓето, освен оние поврзани со фармаколошките својства на тамсулозин..

Во испитувања за карциногеност кај стаорци и кај глувци тамсулозин хидрохлорид ја зголемил инциденцата на пролиферативни промени во млечните жлезди кај женките. Овие наоди, веројатно со посредство на хиперпролактинемија, и кои се јавиле само при високи дози, се сметаат за клинички незначајни.

Високи дози тамсулозин хидрохлорид резултирале со реверзибилно намалување на плодноста кај мажјациите стаорци што пак е последица на промена во содржината на семената течност или



нарушена ејакулација. Влијанието на тамсулозин врз бројот на сперматозоидите и нивната функција не е проучуван.

При употребата на тамсулозин хидрохлорид кај бремени женки стаорци и зајаци во дози повисоки од терапевтските дози, не е забележано оштетување на фетусот.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

- 6.1 Листа на помошни супстанции:

Содржина на меката капсула дутастерид:

Содржина на капсулата:

пропилен гликол монокаприлат;

бутилхидрокситолуен (E321)

Обвивка на меката капсула:

желатин;

глицерол;

титан диоксид (E171);

триглицериди со средно долг синцир;

соја лецитин (E322), во трагови.

Содржина на тамсулозин пелетите:

метаакрилна киселина-етил акрилат кополимер 1:1 30 процентна дисперзија;

микрористална целулоза;

дибутил себакат;

полисорбат 80;

колоиден силициум диоксид, хидрирачки;

калциум стеарат.

обвивка на тврдата капсула:

црн железо оксид (E172);

црвен железо оксид (E172);

жолт железо оксид (E172);

титан диоксид (E171);

желатин.

Масило за печатење на тврдата капсула

шелак (E904);

црн железо оксид (E172);

пропилен гликол (E1520),

амонијачен раствор (strong ammonia solution);

калиум хидроксид.

6.2 Инкомпатибилности

Не е апликативно.

6.3 Рок на траење



24 месеци.

6.4 Посебни мерки на чување

Лекот треба да се чува на температура под 30 °C.

По првото отворање лекот може да се употребува 90 дена.

6.5 Опис и содржина на пакувањето

Капсулите се спакувани во HDPE шише, со средство за сушење во капачето.

Кутијата содржи едно шише со 30 капсули и упатство за корисникот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек и при употреба на лекот

Дутастерид се апсорбира преку кожата, затоа мора да се избегнува контакт со капсулите коишто протекуваат. Доколку дојде до контакт со капсулите кои истекуваат, областа треба веднаш да се измие со сапун и со вода (погледнете го делот 4.4).

Неискористениот производ или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје

бул. Александар Македонски 12,

1 000 Скопје, Република Северна Македонија

тел.: +389 2 31 04 000

факс: +389 2 31 04 021

www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

11-2987/2 од 16.09.2019

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври 2020



