

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
20150163
Разрешение № В 61/МА/МР-48536
13-11-2019

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тамстерид 0,5 mg/0,4 mg капсули, твърди
Tamsterid 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 (*tamsulosin hydrochloride*) (еквивалентен на 0,367 mg тамсулозин).

Помощно вещество с известно действие:

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда

Тамстерид капсули са продълговати, твърди капсули с кафяво тяло и оранжево капаче с надпис С001, отпечатан с черно мастило.

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на умерено тежка до тежка симптоматика на доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ).

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни (включително пациенти в старческа възраст):

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

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



Където е клинично уместно, може да бъде обсъждана пряка промяна от монотерапия с дутастерид или тамсулозинов хидрохлорид към дутастерид/тамсулозин.

Увреждане на бъбречната функция

Влиянието на увредената бъбречна функция върху фармакокинетиката на дутастерид/тамсулозин не е проучвано. Не се очаква необходимост от промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.4. и 5.2).

Увреждане на чернодробната функция

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

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

За перорално приложение.

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

4.3 Противопоказания

Дутастерид/тамсулозин е противопоказан за приложение при:

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Сърдечно-съдови нежелани събития

В две 4-годишни клинични проучвания, честотата на сърдечната недостатъчност (комбиниран термин за докладвани събития, главно сърдечна недостатъчност и конгестивна сърдечна недостатъчност) е по-висока при лицата, които приемат комбинацията от дутастерид и алфа1-адренорецепторен антагонист (алфа-блокери), главно тамсулозин, отколкото сред лицата, неприемащи комбинацията. Въпреки това в тези изпитвания честотата на сърдечната недостатъчност е по-ниска при групите, подложени на активно лечение, в сравнение с плацебо групата. Други налични данни за дутастерид или алфа1-адренорецепторни антагонисти не подкрепят заключение за повишени сърдечно-съдови рискове (вж. точка 5.1).

Ефекти върху простатно-специфичния антиген (PSA) и установяването на карцинома



простата

Преди започване на лечение с дутастерид/тамсулозин, на пациента трябва да се направи ректално туширане на простатата, както и други изследвания за диагностика на простатен карцином или други заболявания, които може да причинят същите симптоми като ДПХ. Дигитално ректално изследване и, когато е необходимо, определяне на простатно-специфичния антиген (PSA), трябва да се извършва преди започване на лечението и периодично след това.

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

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

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

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

Карцином на простатата и високостепенни тумори

Едно 4-годишно, мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо- контролирано клинично проучване (проучването *REDUCE*) проследява ефекта на дутастерид 0,5 mg дневно при пациенти с висок риск от карцином на простатата (включени са мъже от 50 до 75 годишна възраст с PSA нива от 2,5 до 10 ng/ml и негативна биопсия на простатата от предходните 6 месеца), сравнен с плацебо. Резултатите от това проучване показват по-висока честота на *Gleason 8-10* карциноми на простатата при мъже, лекувани с дутастерид (n=29, 0,9%) в сравнение с плацебо (n=19, 0,6%). Връзката между дутастерид и високостепенния карцином на простатата не е ясна. Мъжете, приемащи дутастерид/тамсулозин, трябва да бъдат оценявани редовно за риск от простатен карцином, включително изследване на PSA (вж. точка 5.1).

Бъбречно увреждане

Лечението на пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс под 10 ml/min) трябва да се осъществява с повишено внимание, тъй като при тази група пациенти не са провеждани клинични изпитвания.

Хипотония

Ортостатична: Подобно на останалите алфа1-адренорецепторни антагонисти, по време на лечението с тамсулозин може да се наблюдава понижаване на кръвното налягане, рядко водещо до синкоп. Пациентите, които започват лечение с дутастерид/тамсулозин трябва да бъдат предупредени да седнат или легнат при поява на първите симптоми на ортостатична хипотония (замайване, слабост) до отшумяването им.



За да се сведе до минимум възможността за развитие на постурална хипотония, пациентът трябва да бъде хемодинамично стабилен на алфа1-адренорецепторен антагонист преди започване употребата на PDE5 инхибитори.

Симптоматична: Препоръчва се повишено внимание, когато алфа-адренергични антагонисти, като тамсулозин, се прилагат едновременно с PDE5 инхибитори (например силденафил, тадалафил, варденафил), тъй като и два класа лекарства потенциално може да причинят симптоматична хипотония (вж. точка 4.5).

Синдром на интраоперативно атоничния ирис

При някои пациенти, които се лекуват понастоящем или са били лекувани преди с тамсулозин, по време на операция на катаракта е наблюдаван синдромът на интраоперативно атоничния ирис (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome* - IFIS, вариант на синдрома на тясната зеница). IFIS може да повиши честотата на усложненията по време на операцията. Поради тази причина не се препоръчва започване на лечение с дутастерид/тамсулозин при пациенти с насрочена операция на катаракта.

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

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

Капсули с нарушена цялост

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

Инхибитори на CYP3A4 и CYP2D6

Едновременното приложение на тамсулозинов хидрохлорид с мощни инхибитори на CYP3A4 (например кетоконазол) или в по-малка степен с мощни инхибитори на CYP2D6 (например пароксетин), може да повиши експозицията на тамсулозин (вж. точка 4.5). Следователно тамсулозинов хидрохлорид не се препоръчва при пациенти, приемащи мощен CYP3A4 инхибитор и трябва да се използва внимателно при пациенти, приемащи умерен CYP3A4 инхибитор, мощен или умерен CYP2D6 инхибитор, комбинация от CYP3A4 и CYP2D6 инхибитори, или при пациенти, за които е установено, че са бавни метаболитатори на CYP2D6.

Чернодробно увреждане

Дутастерид/тамсулозин не е проучван при пациенти с чернодробно заболяване.

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

Карцином на гърдата

Карцином на гърдата е докладван при мъже, приемащи дутастерид в клинични проучвания и по време на постмаркетинговия период. Въпреки това, епидемиологичните проучвания не показват повишен риск от развитие на рак на гърдата при мъже, приемащи 5-алфа-редуктазни инхибитори (вижте точка 5.1). Лекарите трябва да информират пациентите си да докладват веднага промени в тъканта на гърдата, като бучки или поява на секрет от зърната.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лецитин (може да съдържа соево масло). Ако сте алергични



към фъстъци или соя, не използвайте този продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за лекарствените взаимодействия на дутастерид/тамсулозин. Посочената по-долу информация отразява наличните данни за отделните съставки.

Дутастерид

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

Ефекти на други лекарства върху фармакокинетиката на дутастерид

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

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

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

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

Ефекти на дутастерид върху фармакокинетиката на други лекарства

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

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

Тамсулозин

Необходимо е внимание при съвместното приложение на тамсулозин с лекарства, които могат да понижат кръвното налягане (като анестетици, PDE5 инхибитори и други алфа1- адренорецепторни антагонисти). Дутастерид/тамсулозин не трябва да се прилага в комбинация с други алфа1-адренорецепторни антагонисти.

Едновременното приложение на тамсулозинов хидрохлорид със силни инхибитори на CYP3A4 може да доведе до повишаване на експозицията на тамсулозинов хидрохлорид. Едновременното приложение с кетоконазол (мощен CYP3A4 инхибитор) води до повишаване на C_{max} и AUC на тамсулозинов хидрохлорид с коефициент съответно 2,2 и 2,8. Тамсулозинов хидрохлорид не трябва да бъде прилаган в комбинация с мощни инхибитори на CYP3A4.



CYP3A4 при пациенти със слаб метаболизиращ CYP2D6 фенотип.

Тамсулозинов хидрохлорид трябва да бъде използван внимателно при комбинация с мощни до умерени инхибитори на CYP3A4. Едновременното приложение на тамсулозинов хидрохлорид и пароксетин (мощен CYP2D6 инхибитор) води до повишаване на C_{max} и AUC на тамсулозинов хидрохлорид с коефициент съответно 1,3 и 1,6, но тези повишения не се считат за клинично значими. Подобно повишаване на експозицията се очаква при CYP2D6 бавни метаболитатори, сравнени с бързи метаболитатори при едновременно приложение с мощен CYP3A4 инхибитор. Ефектите от едновременно приложение на CYP3A4 и CYP2D6 инхибитори с тамсулозинов хидрохлорид не са оценявани клинично, обаче е налице потенциал за значително повишаване на експозицията на тамсулозин (вж. точка 4.4).

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

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

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

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

Бременност

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

Подобно на всички инхибитори на 5-алфа редуказата, когато партньорката на пациента е бременна или е възможно да забременее, се препоръчва да се използва презерватив по време на полов акт с цел да се избегне контакт на партньорката със спермата на пациента.

Приложението на тамсулозинов хидрохлорид при бременни женски плъхове и зайци е



показало данни за увреждане на плода.

За информация относно предклиничните данни вижте точка 5.3.

Кърмене

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

Фертилитет

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

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дутастерид/тамсулозин може да повлияе в лека степен върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат информирани за възможната поява на симптоми, свързани с ортостатична хипотония, като замаяване, докато приемат тамсулозин.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Дутастерид в комбинация с алфа-блокера тамсулозин

Данните от 4-годишното проучване CombAT, сравняващо дутастерид 0,5 mg (n=1623) и тамсулозин 0,4 mg (n=1611) веднъж дневно самостоятелно и в комбинация (n=1610) показват, че честотата за всяка нежелана реакция, определена като свързана с лекарството, през първата, втората, третата и четвъртата година е съответно 22%, 6%, 4% и 2% за комбинираната терапия дутастерид/тамсулозин, 15%, 6%, 3% и 2% за монотерапия с дутастерид и 13%, 5%, 2% и 2% за монотерапия с тамсулозин. По-високата честота на нежеланите лекарствени реакции в групата на комбинирана терапия през първата година от лечението се дължи на по-високата честота на нарушенията на възпроизводителната система, по-специално на нарушения на еякулацията, наблюдавани при тази група.

Следните, оценени от изследователя като лекарствено-свързани нежелани реакции са били съобщавани с честота $\geq 1\%$ през първата година от лечението в проучването CombAT. Честотата на тези нежелани реакции през четирите години на лечението е показана в следващата таблица:

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота по време на периода на лечение			
		Година 1	Година 2	Година 3	Година 4
	Комбинация ^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	Дутастерид	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Тамсулозин	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Нарушения на нервната система	Замаяване				
	Комбинация ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,2%
	Дутастерид	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Тамсулозин	1,3%	0,4%	<0,1%	<0,1%
Сърдечни нарушения	Сърдечна недостатъчност (комбиниран термин ^b)				



	Комбинация ^a Дутастерид Тамсулозин	0,2% <0,1% 0,1%	0,4% 0,1% <0,1%	0,2% <0,1% 0,4%	0,2% 0% 0,2%
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	<i>Импотентност^c</i>				
	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%
	<i>Променено (намалено) либидо^c</i>				
	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%
	<i>Нарушения на еякулацията^c</i>				
	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%
	<i>Нарушения на гърдата^d</i>				
	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 mg веднъж дневно плюс тамсулозин 0,4 mg веднъж дневно.

^b Комбинираният термин сърдечна недостатъчност включва застойна сърдечна недостатъчност, сърдечна недостатъчност, левокамерна недостатъчност, остра сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок, остра левокамерна недостатъчност, деснокамерна недостатъчност, остра деснокамерна недостатъчност, камерна недостатъчност, кардиопулмонална недостатъчност, застойна кардиомиопатия.

^c Тези нежелани реакции в сексуалната функция са свързани с лечението с дутастерид (включително монотерапия и комбинация с тамсулозин) и може да персистирант след преустановяване на лечението. Ролята на дутастерид по отношение на това персистиране не е изяснена.

^d Включва напрежение и уголемяване на гърдите. Включва чувствителност на гърдите и разширение на гърдите.

В допълнение, нежеланите реакции на компонента поотделно се основават на информация, налична в публичното пространство. Честотата на нежеланите реакции може да се увеличи при комбинирана терапия.

Честота на нежеланите реакции, идентифицирани в клинични проучвания:

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

Системо-органен клас	Нежелани реакции	Дутастерид+ тамсулозин ^a	Дутастерид ^b	Тамсулозин ^c
Нарушения на нервната система	Синкоп		-	
	Замайване	Чести	-	
	Главоболие			
Сърдечни нарушения	Сърдечна недостатъчност	Нечести	Нечести	



	(Комбиниран термин ¹⁾)			
	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 Стивънс-Джонсън			Много редки
	Уртикария			Нечести
	Обрив			Нечести
	Пруритус			Нечести
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Приапизъм			Много редки
	Импотентност ³	Чести	Чести ^б	
	Променено (намалено) либидо ³	Чести	Чести ^б	
	Нарушения на еякулацията ^{3^Λ}	Чести	Чести ^б	Чести
	Нарушения на млечната жлеза ²	Чести	Чести ^б	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения			Нечести

- a Дутастерид + тамсулозин: от проучването CombAT – честотите на нежеланите реакции намаляват по време на лечението, от първата до четвъртата година
- b Дутастерид: от клиничните проучвания с монотерапия на ДПХ
- c Тамсулозин: от основния профил на безопасност в ЕС (*EU Core Safety Profile*) на тамсулозин.
- d Проучване REDUCE (вж. точка 5.1)

- 1 Комбинираният термин сърдечна недостатъчност включва конгестивна сърдечна недостатъчност, сърдечна недостатъчност, левокамерна недостатъчност, остра сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок, остра левокамерна недостатъчност, деснокамерна недостатъчност, остра деснокамерна недостатъчност, камерна недостатъчност, кардиопулмонална недостатъчност, конгестивна кардиомиопатия
- 2 Включва напрежение и уголемяване на гърдите.
- 3 Тези нежелани реакции в сексуалната функция се свързват с лечението с дутастерид (включително монотерапия и комбинация с тамсулозин). Тези нежелани реакции може да персистирант след преустановяване на лечението. Ролята на дутастерид по отношение на това персистиране не е изяснена.
- Λ Включва намаляване на обема на спермата.

Други данни

Проучването REDUCE е показало по-висока честота на Gleason 8-10 карциноми на простатата при мъже, лекувани с дутастерид в сравнение с плацебо (вижте точки 4.4 и 5.1).



установено, дали ефектът на дутастерид за намаляване обема на простатата или свързани с проучването фактори са повлияли върху резултатите.

Следното е докладвано от клинични проучвания и постмаркетинговия опит: карцином на гърдата при мъже (вижте точка 4.4).

Постмаркетингови данни

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

Дутастерид:

Нарушения на имунната система

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

Психични нарушения

С неизвестна честота: Депресия

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

С неизвестна честота: Болка и подуване на тестисите

Тамсулозин:

По време на постмаркетинговото наблюдение съобщения за синдрома на интраоперативно атоничния ирис (IFIS), вариант на синдрома на тясната зеница, при оперативно лечение на катаракта, се свързват с алфа 1-адренорецепторните антагонисти, включително тамсулозин (вж. точка 4.4).

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

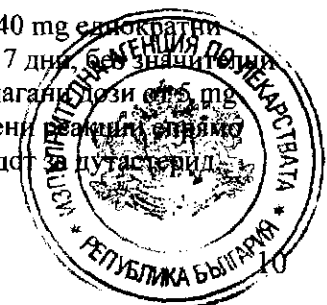
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

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

Дутастерид

В проучвания с дутастерид, проведени при доброволци, са прилагани до 40 mg еднократни дневни дози дутастерид (80 пъти терапевтичната доза) в продължение на 7 дни, без да се наблюдават проблеми с безопасността. В клинични проучвания при пациенти са прилагани дози от 5 mg дневно в продължение на 6 месеца без допълнителни нежелани лекарствени реакции. Няма наблюдаваните при терапевтични дози от 0,5 mg. Няма специфичен антидот за дутастерид.



поради което при съмнение за предозиране трябва да се прилага симптоматично и поддържащо лечение.

Тамсулозин

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

При случаите на остра хипотония след предозиране трябва да се осигури сърдечно-съдово поддържащо лечение. Кръвното налягане може да се възстанови и сърдечният ритъм да се нормализира с поставяне на пациента в легнало положение. Ако това не помогне, могат да се използват обемозаместители и при необходимост вазопресори. Трябва да се проследява бъбречната функция и да се прилага общоподдържащо лечение. Малко вероятно е диализата да помогне, тъй като тамсулозин е свързан във висока степен с плазмените протеини. За забавяне на резорбцията могат да се вземат мерки като предизвикване на повръщане. При прием на големи количества лекарство може да се направи стомашна промивка и да се приложат активен въглен и осмотичен лаксатив като натриев сулфат.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

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

Дутастерид инхибира както тип 1, така и тип 2 изоензимите на 5 алфа-редуктазата, които отговарят за превръщането на тестостерона в дихидротестостерон (ДХТ). Тамсулозин се свързва селективно и компетитивно с постсинаптичните алфа1-адренорецептори, по-специално с подтип $\alpha 1A$ и $\alpha 1D$. Това води до отпускане на гладката мускулатура на простатата и уретрата. Приблизително 75% от $\alpha 1$ -рецепторите в простатата са от субтип $\alpha 1A$.

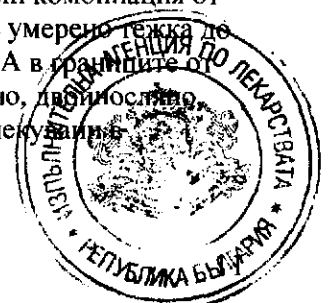
Приложение на дутастерид заедно с тамсулозин

Не са провеждани неклинични проучвания или клинични изпитвания с дутастерид/тамсулозин.

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

Клиничните проучвания, разглеждащи комбинираната терапия с инхибитора на 5 алфа-редуктазата дутастерид и алфа1-адренергичния антагонист тамсулозин, показват значителни подобрения спрямо изходното ниво в сравнение с двата лекарствени продукта, приемани самостоятелно.

Дутастерид 0,5 mg/дневно (n = 1623), тамсулозин 0,4 mg/дневно (n = 1611) или комбинация от дутастерид 0,5 mg плюс тамсулозин 0,4 mg (n = 1610) са оценени при мъже с умерено тежка до тежка симптоматика на ДПХ с обем на простатата ≥ 30 ml и стойности на PSA в границите от 1,5 - 10 pg/ml в 4-годишно многоцентрово, мултинационално, рандомизирано, двойнослепо изпитване в паралелни групи. Приблизително 53% от участниците са били лекувани миналото с инхибитор на 5-алфа редуктазата или алфа блокер.



Критериите за оценка на ефикасността през първите две години са били промяна в сбора по Международен Въпросник за Простатната Симптоматика (*International Prostate Symptom Score* (IPSS)), скорост на върховия уринен поток (Q_{max}) и обема на простатата. IPSS се състои от 8 точки и се основава на AUA-SI с допълнителен въпрос за качеството на живот. Вторичните крайни точки за ефикасност през 2-те години са включвали скорост на върховия уринен поток (Q_{max}) и обема на простатата. Комбинацията е постигнала значимост за IPSS от Месец 3 в сравнение с дутастерид и от Месец 9 в сравнение с тамсулозин. За Q_{max} комбинацията е постигнала значимост от Месец 6 в сравнение с дутастерид и тамсулозин.

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

Коригираното средно подобрене на скоростта на уринния поток от изходните стойности е 2,4 ml/секунда за едновременната терапия, 1,9 ml/секунда за дутастерид и 0,9 ml/секунда за тамсулозин. Коригираното средно подобрене на BPH Impact Index (BPI) от изходните стойности е -2,1 единици за едновременната терапия, -1,7 за дутастерид и -1,5 за тамсулозин. Тези подобрения в скоростта на уринния поток и BPI са статистически значими за комбинираната терапия в сравнение с монотерапия с което и да е от двете лекарства. Намалението на общия простатен обем и обема на преходната зона след 2 години лечение е статистически значимо за комбинираната терапия в сравнение с монотерапия с тамсулозин.

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

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

Параметър	Момент във времето	Комбинация	Дутастерид	Тамсулозин
ОЗУ или хирургична намеса, свързана с ДПХ (%)	Честота в Месец 48	4.2	5.2	11.9a
Клинична прогресия* (%)	Месец 48	12.6	17.8b	21.5a
IPSS (единици)	[изходна стойност] Месец 48 (промяна от изходната стойност)	[16.6] -6.3	[16.4] -5.3b	[16.4]



Qmax (ml/sec)	[изходна стойност] Месец 48 (промяна от изходната стойност)	[10.9] 2.4	[10.6] 2.0	[10.7] 0.7a
Обем на простатата (ml)	[изходна стойност] Месец 48 (% промяна от изходната стойност)	[54.7] -27.3	[54.6] -28.0	[55.8] +4.6a
Обем на преходната зона на простатата (ml) #	[изходна стойност] Месец 48 (% промяна от изходната стойност)	[27.7] -17.9	[30.3] -26.5	[30.5] 18.2a
Индекс на влияние на ДПХ (ВП) (единици)	[изходна стойност] Месец 48 (промяна от изходната стойност)	[5.3] -2.2	[5.3] -1.8b	[5.3] -1.2a
IPSS Въпрос 8 (Здравен статус, свързан с ДПХ) (единици)	[изходна стойност] Месец 48 (промяна от изходната стойност)	[3.6] -1.5	[3.6] -1.3b	[3.6] -1.1a

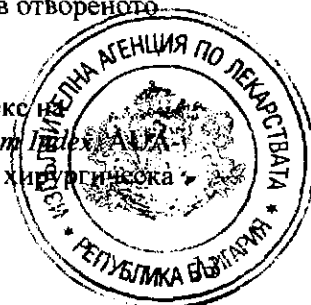
Изходните стойности са средни стойности и промени от изходните са коригирани средни промени.

- * Клиничната прогресия е дефинирана като съвкупност от: IPSS влошаване с ≥ 4 точки, случаи на ОЗУ, свързано с ДПХ, инконтиненция, УТИ и бъбречна недостатъчност.
- # Измерен на избрани места (13% от рандомизираните пациенти)
- а. Комбинацията е постигнала значимост ($p < 0,001$) спрямо тамсулозин през Месец 48
- б. Комбинацията е постигнала значимост ($p < 0,001$) спрямо дутастерид през Месец 48

Клинична ефикасност и безопасност на дутастерид

В три двугодишни многоцентрови, многонационални, контролирани с плацебо, двойнослепи клинични изпитвания за оценка на ефикасността са сравнявани дутастерид 0,5 mg дневно или плацебо при 4325 мъже с умерено тежка до тежка симптоматика на ДПХ, с обем на простатата > 30 ml и стойност на PSA в диапазона 1,5-10 ng/ml. Впоследствие тези изпитвания са продължили с отворено продължение до 4 години при всички пациенти, които са останали в проучването и са приемали същата доза дутастерид 0,5 mg. 37% от първоначално рандомизираните на плацебо пациенти и 40% от пациентите, рандомизирани на дутастерид, са останали в проучването за 4 години. По-голяма част (71%) от 2340 участници в отвореното продължение са завършили двете допълнителни години на отворено лечение.

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



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

Q_{max} (максимален уринен дебит):

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

Остро задържане на урина и хирургическа намеса

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

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

Разпределение на окосмяването

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

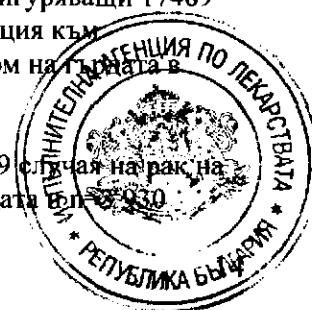
Тироидна функция

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

Новообразувания на млечната жлеза

В двугодишни клинични изпитвания, осигуряващи 3374 пациентогодини експозиция към дутастерид, и по време на регистрацията в двугодишното отворено продължение, са докладвани 2 случая на карцином на гърдата при пациентите, лекувани с дутастерид, и 1 случай при пациент на плацебо. В 4 годишните проучвания CombAT и REDUCE, осигуряващи 17489 пациентогодини експозиция към дутастерид и 5027 пациентогодини експозиция към комбинацията дутастерид и тамсулозин, няма докладвани случаи на карцином на гърдата в третираните групи.

Две епидемиологични проучвания, проведени в базите данни на САЩ (n=339 случая на рак на гърдата и n=6 780 контроли) и Великобритания (n=398 случая на рак на гърдата и n=6 930 контроли)



контроли), не са показали увеличение на риска от развитие на рак на гърдата при мъже, приемащи 5-алфа-редуктазни инхибитори (вижте точка 4.4). Резултатите от първото проучване не са установили положителна връзка за развитие на рак на гърдата при мъже (относителен риск при употреба за една или повече години преди диагностициране на рак на гърдата, сравнен с употреба за по-малко от една година: 0,70; 95% CI 0,34, 1,45). При второто проучване приблизителното коефициентно съотношение за развитие на рак на гърдата при употребата на 5-алфа-редуктазни инхибитори е било 1,08; 95% CI 0,62, 1,87, в сравнени с неприлагането им.

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

Повлияване на мъжкия фертилитет

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

Сърдечна недостатъчност

В едно 4-годишно проучване при ДПХ с дутастерид в комбинация с тамсулозин при 4 844 мъже (проучването CombAT) честотата на комбинирания термин сърдечна недостатъчност в групата, приемаща комбинацията (14/1610, 0.9%) е била по-висока, отколкото в която и да е от групите на монотерапия: дутастерид, (4/1623, 0.2%) и тамсулозин, (10/1611, 0.6%).

В отделно 4-годишно проучване при 8231 мъже на възраст от 50 до 75, с предшестваща негативна биопсия за карцином на простатата и изходни стойности на PSA между 2,5 ng/ml и 10,0 ng/ml при мъжете на възраст от 50 до 60 години, или 3 ng/ml и 10,0 ng/ml при мъжете на възраст над 60 години (проучването REDUCE), честотата на комбинирания термин сърдечна недостатъчност е по-висока при участниците, приемащи дутастерид 0,5 mg веднъж дневно (30/4105, 0,7%), отколкото при участниците, приемащи плацебо (16/4126, 0,4%). *Post-hoc* анализ на това проучване показва по-висока честота на комбинирания термин сърдечна недостатъчност при участниците, приемащи едновременно дутастерид и алфа-адренорецепторен антагонист (12/1152, 1.0%), в сравнение с участниците, приемащи дутастерид без алфа-адренорецепторен антагонист (18/2953, 0.6%), плацебо и алфаадренорецепторен антагонист (1/1399, <0.1%), или плацебо без алфа-адренорецепторен антагонист (15/2727, 0.6%) (вижте точка 4.4).

В мета анализ, включващ 12 рандомизирани, плацебо или сравнителни-контролирани клинични проучвания (n=18 802), които оценяват риска от развитие на сърдечно-съдови нежелани събития след употребата на дутастерид (сравнен с контрола), не е установено статистически значимо увеличение на риска от сърдечна недостатъчност (RR 1,05; 95% CI 0,77, 1,30) остър миокарден инфаркт (RR 1,00; 95% CI 0,77, 1,30) или сърдечен удар (RR 1,20; 95% CI 0,77, 1,64).



Карцином на простатата и високостепенни тумори

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

Установена е по-висока честота на Gleason 8-10 карциноми на простатата при групата на дутастерид ($n=29$, 0.9%), сравнена с групата на плацебо ($n=19$, 0.6%) ($p=0,15$). В години 1-2, броят на лицата с Gleason 8-10 карциноми е сходен при групата на дутастерид ($n=17$, 0.5%) и групата на плацебо ($n=18$, 0.5%). В години 3-4, повече Gleason 8-10 карциноми са диагностицирани в групата на дутастерид ($n=12$, 0.5%) в сравнение с плацебо групата ($n=1$, <0.1%) ($p=0,0035$). Няма налични данни за ефекта на дутастерид за повече от 4 години при мъже с риск от карцином на простатата. Процентът на участниците, диагностицирани с Gleason 8-10 карциноми се запазва в течение на периодите от време в проучването (Години 1-2 и Години 3-4) в групата на дутастерид (0,5% във всеки период от време), докато при плацебо групата, процентът на участниците, диагностицирани с Gleason 8-10 карциноми е по-нисък през Години 3-4, отколкото през Години 1-2 (<0,1% срещу 0,5%, съответно) (вж. точка 4.4). Няма разлика в честотата на Gleason 7-10 карциномите ($p=0,81$).

След допълнително двугодишно проследяване на проучването REDUCE не са установени нови случаи на *Gleason 8-10* карциноми на простатата.

В едно 4-годишно проучване при ДПХ (CombAT), където няма задължителни според протокола биопсии и всички диагнози на карцинома на простатата са базирани на биопсии извън протокола (при наличие на клинични индикации за биопсия), процентите на Gleason 8-10 карцином са ($n=8$, 0.5%) за дутастерид, ($n=11$, 0.7%) за тамсулозин и ($n=5$, 0.3%) за комбинираната терапия.

Четири различни епидемиологични популационни проучвания (базирани съответно на обща популация от 174 895, 13 892 и 38 058) са показали, че употребата на 5-алфа-редуктазните инхибитори не е свързана с поява на високостепенни тумори, рак на простатата или повишена смъртност.

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

Ефекти върху сексуалната функция

Ефектът на комбинацията дутастерид/тамсулозин върху сексуалната функция е оценен в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при сексуално активни мъже с ДПХ ($n=243$ дутастерид/тамсулозин, $n=246$ плацебо). След 12 месеца, в групата, подложена на комбинирана терапия, е отчетено статистически значимо ($p<0,001$) намаляване (влошаване) на оценката от мъжкия сексуален здравен въпросник. Намаляването е свързано главно с влошаване на еякулацията и цялостното удовлетворение, отколкото с ерекцията. Тези ефекти не са оказали влияние върху удовлетвореността от приема на комбинацията, която е оценена като статистически значима по време на проучването, в сравнение с плацебо ($p<0,05$). В това проучване, нежеланите събития, свързани със сексуалната функция, са се проявили по време на дванадесетте месеца от лечението и почти половината от тях са отшумели до 6 месеца след приключване на терапията.

Известно е, че комбинацията дутастерид/тамсулозин и дутастерид като монотерапия могат да причинят нежелани ефекти върху сексуалната функция (вж. точка 4.8).



Както е установено и при други клинични проучвания, включително COMBAT и REDUCE, появата на нежелани ефекти върху сексуалната функция намалява с течение на времето при продължителна терапия.

Клинична ефикасност и безопасност на тамсулозин

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

Алфа1-адренорецепторните антагонисти може да понижат кръвното налягане чрез намаляване на периферната резистентност. Не е наблюдавано клинично значимо намаляване на кръвното налягане по време на изпитвания с тамсулозин.

5.2 Фармакокинетични свойства

В три различни клинични изпитвания със здрави доброволци е демонстрирана биоеквивалентност между дутастерид-тамсулозин и съвместно приложение на дутастерид и тамсулозин капсули поотделно.

Проведено е проучване за биоеквивалентност с еднократна доза на гладно и след хранене. Наблюдавано е по-малко от 30% намаление на *C_{max}* за съставката тамсулозин от дутастерид/тамсулозин след хранене в сравнение със стойностите на гладно. Храната има малък (< 10%) ефект върху AUC на тамсулозин.

Проучване за биоеквивалентност с прилагане на многократни дози показва, че дутастерид/тамсулозин показва еквивалентна скорост и степен на абсорбция спрямо референтните продукти при здрави индивиди, в равновесно състояние, при условия на хранене.

Абсорбция

Дутастерид

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

Тамсулозин

Тамсулозин се резорбира от чревната лигавица и има почти пълна бионаличност. Скоростта и степента на абсорбцията на тамсулозин намаляват 30 минути след хранене. Еднаквост на абсорбцията може да се постигне с прием от пациента на дутастерид/тамсулозин след едно и също хранене за деня. Тамсулозин показва пропорционална на дозата плазмена експозиция. След прием на еднократна доза тамсулозин след хранене, плазмените концентрации на тамсулозин стават върхови след около 6 часа, в равновесно състояние, което се достига на 5-ия ден от многократното дозиране, средната равновесна *C_{max}* при пациентите е около две трети по-висока от достигнатата след еднократна доза. Въпреки че това е наблюдавано при пациенти в старческа възраст, същата находка би се очаквала и при по-млади пациенти.

Разпределение

Дутастерид

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

Равновесни (steady state) серумни концентрации (*C_{ss}*) от приблизително 40 ng/ml се достигат



след 6- месечен прием на 0,5 mg веднъж дневно. Преминаването на дутастерид от серума в спермата е средно 11,5 %.

Тамсулозин

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

Биотрансформация

Дутастерид

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

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

Тамсулозин

Не се наблюдава енантиометрична биоконверсия от тамсулозин хидрохлорид [R(-) изомер] в S (+) изомер при хората. Тамсулозин хидрохлорид се метаболизира в голяма степен от цитохром P450 ензимите в черния дроб и по-малко от 10% от дозата се екскретира непроменена в урината. Въпреки това фармакокинетичният профил на метаболитите при хора не е установен.

Резултатите *in vitro* показват, че CYP3A4 и CYP2D6 участват в метаболизма на тамсулозин, като в малка степен участват и други CYP изоензими. Инхибирането на CYP3A4 и CYP2D6 ензимите на чернодробния метаболизъм може да доведе до повишена експозиция на тамсулозин (вж. точки 4.4 и 4.5). Метаболитите на тамсулозин хидрохлорид се конюгираат в голяма степен до глюкуронид или сулфат преди бъбречна екскреция.

Елиминиране

Дутастерид

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

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

Тамсулозин

Тамсулозин и неговите метаболити се екскретират главно с урината като около 9% от дозата е под формата на непроменено активно вещество. Времето на полуживот на тамсулозин в плазмата е в рамките на 4 до 5,5 часа.

Пациенти в старческа възраст

Дутастерид

Фармакокинетиката на дутастерид е оценена след приложение на еднократна доза дутастерид 5 mg при 36 здрави мъже на възраст между 24 и 87 години. Не е наблюдавано значимо влияние на възрастта върху експозицията на дутастерид, но при мъжете под 50-годишна възраст времето на полуживот е било по-кратко. При сравнение между пациенти на възраст 50-69



години с пациенти над 70-годишна възраст не е установена статистическа разлика между стойностите на времето на полуживот.

Тамсулозин

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

Напредналата възраст намалява вътрешния клирънс на тамсулозин, което води до леко удължено разпределение на лекарството при пациенти в старческа възраст. Елиминационният полуживот на тамсулозин 0,4 mg с модифицираното освобождаване се оценява на 14 до 15 часа при пациенти в старческа възраст.

След еднократна доза тамсулозин 0,4 mg в режим на хранене, плазмените нива на пика на тамсулозин около 6-ия час и в равновесно състояние, достигнато на 5-ия ден на многократно дозиране, Стах при пациентите е около две трети по-високи от достигнатите след еднократна доза. Въпреки че това се наблюдава при пациенти в старческа възраст, същата констатация би се очаквала и при младите.

Увреждане на бъбречната функция

Дутастерид

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

Тамсулозин

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

Увреждане на чернодробната функция

Дутастерид

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

Тамсулозин

При 8 лица с умерена чернодробна функция (степен А и В по класификацията Child-Pugh) и 8 лица без увреждане са сравнени фармакокинетичните показатели на тамсулозин хидрохлорид. Въпреки че е наблюдавана промяна в общата плазмена концентрация на тамсулозин хидрохлорид вследствие на промяна в свързването с AAG, концентрацията на несвързания (активен) тамсулозин хидрохлорид не се е променила значително, като промяната на



вътрешния клирънс на несвързания тамсулозин хидрохлорид е умерена (32%). Поради тази причина при пациентите с умерена чернодробна дисфункция не се налага промяна в дозата на тамсулозин хидрохлорид. Тамсулозин хидрохлорид не е проучван при пациенти с тежка чернодробна дисфункция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Дутастерид

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

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

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

Тамсулозин

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

В проучвания за канцерогенност при плъхове и мишки, тамсулозинов хидрохлорид води до повишаване на честотата на пролиферативни промени на млечната жлеза при женските животни. Тази находка, която най-вероятно се медира от хиперпролактинемията и е наблюдавана само при приложение на високи дози, се приема за клинично незначима. Високите дози тамсулозинов хидрохлорид водят до обратимо намаляване на фертилитета при мъжки плъхове, което вероятно се дължи на промени в съдържанието на спермата или нарушаване на еякулацията. Ефектите на тамсулозин върху броя на сперматозоидите или функцията на спермата не са оценявани.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на дутастерид мека капсула
пропиленгликолов монокаприлат
бутилхидрокситолуен (E321)
желатин
глицерол



титанов диоксид (E171)
триглицериди, средноверижни
лецитин (може да съдържа соево масло)

Съдържание на тамсулозин пелети:

съполимер на метакрилова киселина и етилакрилат (1:1), 30-процентна дисперсия
целулоза, микрокристална
дибутилсебакат
полисорбат 80
силициев диоксид, колоиден безводен
калциев стеарат

Обвивка на твърдата капсула:

Железен оксид, черен (E 172), железен оксид, червен (E 172), титанов диоксид (E171), железен оксид, жълт (E 172) и желатин

Черно мастило:

Шеллак, железен оксид, черен (E 172), пропиленгликол, амоняк, концентриран разтвор, калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

Срок на годност след първо отваряне на бутилката: 90 дни

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 30 °C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

HDPE бутилка с капачка, съдържаща силикагел като десикант.

Големини опаковки:

7 капсули, твърди в 35 ml бутилка;

30 капсули, твърди в 100 ml бутилка;

90 капсули, твърди в 250 ml бутилка

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Дутастерид се резорбира през кожата, поради което трябва да се избягва контакт с капсули с нарушена цялост. В случай на контакт с такива капсули зоната на контакт трябва веднага да се измие със сапун и вода (вижте точка 4.4).

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



ЕКОФАРМ ГРУП АД
ул. Атанас Дуков №29, ет.3,
1407 София, България
тел: (02) 906 90 70
факс: (02) 906 90 71

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20190163

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

Дата на първо разрешаване: 24 юни 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
09/2019

