

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Агландин комп 0,5 mg/0,4 mg твърди капсули
Aglandin comp 0,5 mg/0,4 mg hard capsules

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20180350
Разрешение №	
ВГ/МА/МР	63298 / 09-08-2023
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие

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

Това лекарство съдържа 299,46 mg пропилен гликол във всяка твърда капсула, което е еквивалентно на 4,27 mg/kg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Капсула, твърда.

Агландин комп представлява продълговати твърди капсули номер 0EL с кафяво тяло и бежово капаче, върху които е отпечатано C001 с черно мастило.

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечението е показано при пациенти, които вече са контролирани с тамсулозин и дутастерид, прилагани едновременно на същото ниво, за да контролират умерени до тежки симптоми 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 Агландин комп е една капсула (0,5 mg/0,4 mg) дневно.

Агландин комп се използва за заместване на двойната терапия (дутастерид и тамсулозинов хидрохлорид), с цел улесняване на лечението.

Специална популация

Бъбречна недостатъчност

Ефектът на бъбречната недостатъчност върху фармакокинетиката на дутастерид не е проучван. Не се очакват корекции на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Ефектът на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на дутастерид не е проучен, поради което трябва да се внимава при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.4 и точка 5.2). Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност за тамсулозин. При пациенти с тежко чернодробно увреждане употребата на Агландин комп е противопоказана (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Няма съответни показания за употреба на Агландин комп при деца. Безопасността и ефикасността на дутастерид и тамсулозин при деца под 18 години не са установени. Наличните в момента данни са описани в точка 5.1.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да приемат капсулите приблизително 30 минути след едно и също хранене, всеки ден. Капсулите трябва да се поглъщат цели, да не се дъвчат или да се отварят, тъй като това нарушава измененото освобождаване на тамсулозин. Контактът със съдържанието на меката капсула дутастерид, съдържащо се в твърдата капсула, може да доведе до дразнене на орофарингеалната лигавица.

4.3 Противопоказания

Агландин комп е противопоказан при:

- жени, деца и юноши (вж. точка 4.6).
- пациенти със свръхчувствителност към дутастерид, други инхибитори на 5- α редуктазата, тамсулозин (включително ангиодем, предизвикан от тамсулозин), соя, фъстъци или 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

Комбинираната терапия трябва да се предпише след внимателна оценка на риска и ползите, поради потенциалния повишен риск от нежелани реакции (включително сърдечна недостатъчност) и след обмисляне на алтернативни възможности за лечение, включително монотерапия.

Карцином на простатата и високостепенни тумори



ф проучването) в сравнение с плацебо. Резултатите от това проучване показват по-висока честота на карцином на простатата с оценка по Gleason 8 – 10 при мъже, лекувани с дутастерид (n = 29, 0,9%) в сравнение с плацебо (n = 19, 0,6%). Връзката между дутастерид и карцином на простатата с оценка по Gleason 8 – 10 не е ясна. Следователно, мъжете, приемащи това лекарство, трябва редовно да бъдат оценявани за карцином на простатата (вж. точка 5.1).

Ефекти върху откриването на простатно-специфичен антиген (PSA) и на карцином на простатата

Преди да започне терапията с Агландин комп, пациентът трябва да бъде изследван, за да се изключи наличието на други състояния, които могат да причинят същите симптоми, като доброкачествена хиперплазия на простатата. Трябва да се извърши ректално туширане на простатата и, при необходимост, определяне на простатно-специфичния антиген (PSA) преди лечението и периодично след това.

Концентрацията на серумния простатно-специфичен антиген (PSA) е важен компонент при откриването на карцином на простатата. предизвиква намаляване на средните серумни нива на PSA с приблизително 50% след 6 месеца лечение.

Пациентите, получаващи Агландин комп, трябва да имат ново изходно ниво на PSA, установено след 6 месеца лечение с Агландин комп. Препоръчва се редовно да се наблюдават стойностите на PSA. Всяко потвърдено увеличение от най-ниското ниво на PSA по време на приема на Агландин комп може да сигнализира за наличие на карцином на простатата (особено високостепенен карцином) или за неспазване на терапията с Агландин комп трябва да бъде оценено внимателно, дори тези стойности да са все още в рамките на нормалния обхват при мъжете, които не приемат инхибитор на 5 α -редуктазата (вж. точка 5.1). При интерпретирането на стойността на PSA за пациент, приемащ дутастерид, трябва да се потърсят предишни стойности на PSA за сравнение.

Лечението с Агландин комп не пречи на използването на PSA като средство за диагностициране на карцинома на простатата след установяване на ново изходно ниво (вж. точка 5.1).

Общите серумни нива на PSA се връщат до изходното ниво в рамките на 6 месеца след преустановяване на лечението. Съотношението на свободния спрямо общия PSA остава постоянно дори под въздействието на Агландин комп. Ако клиницистите изберат да използват относителния дял (%) на свободния PSA като помощно средство за установяване на карцином на простатата при мъже, лекувани с Агландин комп, няма да е необходима корекция на стойността му.

Сърдечна недостатъчност

В две 4-годишни клинични проучвания честотата на сърдечна недостатъчност (комбиниран термин на докладвани събития, главно сърдечна недостатъчност и застойна сърдечна недостатъчност) е незначително по-висока при пациентите, приемащи комбинацията от дутастерид и α -блокери, предимно тамсулозин, отколкото е сред пациентите, които не приемат комбинацията. Честотата на сърдечна недостатъчност в тези проучвания обаче е по-ниска при всички активно лекувани групи в сравнение с плацебо групата, а други данни, налични за дутастерид или α -блокери, не подкрепят заключението за повишен сърдечносъдов риск (вж. точка 5.1)

Неоплазия на гърдата

Има редки съобщения за карцином на гърдата при мъжете, приемащи дутастерид в клинични проучвания, както и по време на постмаркетинговия период. Епидемиологичните



проучвания обаче не показват повишаване на риска от развитие на карцином на гърдата при мъжете, лекувани с инхибитори на 5- α редуктазата (вж. точка 5.1). Лекарите трябва да инструктират пациентите си незабавно да съобщават за всякакви промени в гърдната им тъкан, като например бучки или изтичане на секрет от зърната.

Капсули с нарушена цялост

Дутастерид се абсорбира през кожата, поради което жените, децата и юношите трябва да избягват контакт с капсули с нарушена цялост (вж. точка 4.6). При контакт с капсули с нарушена цялост, контактната област трябва да се измие незабавно със сапун и вода.

Чернодробно увреждане

Агландин комп не е проучван при пациенти с чернодробно заболяване. При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане трябва да се подхожда внимателно при прилагането на Агландин комп (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

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

Както при другите антагонисти на α 1-адренорецепторите, по време на лечението с тамсулозин може да се наблюдава намаляване на артериалното налягане, в резултат от което рядко може да се появи синкоп. При първите признаци на ортостатична хипотония (замайване, слабост), пациентът трябва да седне или да лежи, до отшумяване на симптомите.

Синдром на интраоперативно атоничния ирис

При някои пациенти, които се лекуват понастоящем или са били лекувани преди с тамсулозин, по време на операция на катаракта е наблюдаван синдромът на интраоперативно атоничния ирис (Intraoperative Floppy Iris Syndrome - IFIS, вариант на синдрома на тясната зеница). IFIS може да повиши риска от очни усложнения по време на и след операцията.

Не се препоръчва започване на лечение с 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 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. Има съобщения за IFIS също и при пациенти, които са преустановили приема на тамсулозин за по-дълъг период преди операция на катаракта.

Инхибитори на CYP3A4 и CYP2D6

Тамсулозин хидрохлорид не трябва да се прилага в комбинация с мощни инхибитори на CYP3A4 при пациенти, които имат фенотип на бавни метаболитатори на CYP2D6.

Тамсулозин хидрохлорид трябва да се използва внимателно в комбинация с мощни и умерени инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Пропилен гликол

Това лекарство съдържа 299.46 mg пропилен гликол във всяка твърда капсула, което е еквивалентно на 4,27 mg/kg.



Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във всяка капсула, т.е. по същество не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Употреба едновременно с инхибитори на CYP3A4 и/или инхибитори на Р-гликопротеин: 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 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 Р-гликопротеин), в сравнение с останалите пациенти.

Продължителният прием на комбинацията на дутастерид с лекарства, които са мощни инхибитори на ензима CYP3A4 (напр. ритонавир, индинавир, нефазодон, итраконазол, кетоназол, 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 Р-гликопротеин. In vitro проучванията за взаимодействия показват, че дутастерид не инхибира ензимите CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4.

Тамсулозин

Едновременното приложение на тамсулозин с други алфа1-адренорецепторни антагонисти би могло да доведе до хипотензивни ефекти.



Едновременното приложение на тамсулозинов хидрохлорид с мощни инхибитори на CYP3A4 може да доведе до повишена експозиция на тамсулозинов хидрохлорид. Едновременното приложение с кетоконазол (известен мощен инхибитор на CYP3A4) води до увеличение на AUC и C_{max} на тамсулозинов хидрохлорид съответно с 2,8 и 2,2 пъти.

Тамсулозинов хидрохлорид не трябва да се прилага в комбинация с мощни инхибитори на CYP3A4 при бавни метаболизатори на фенотип CYP2D6.

Тамсулозинов хидрохлорид трябва да се използва внимателно в комбинация с мощни и умерени инхибитори на CYP3A4. Едновременното приложение на тамсулозинов хидрохлорид с пароксетин, мощен инхибитор на CYP2D6, 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.

Не са наблюдавани взаимодействия, когато тамсулозинов хидрохлорид е прилаган едновременно с атенолол, еналаприл или теофилин. Съпътстващо прилаган, циметидин води до повишаване на плазмените нива на тамсулозин, докато фуросемид води до спад в плазмените нива на тамсулозин, но тъй като нивата остават в границите на терапевтичния диапазон, не е необходима корекция на дозировката.

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

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

В едно малко проучване (N = 24) при здрави китайски мъже тамсулозин (0,2 mg дневно) не е повлиял фармакокинетиката на дутастерид. Няма очевидни промени в AUC и C_{max} на дутастерид в присъствието или отсъствието на тамсулозин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Употребата на Агландин комп при жени е противопоказана. Не са провеждани проучвания за установяване на ефекта на Агландин комп 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 редуктазата, 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 редуктазата, 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. За информация относно предклиничните данни вижте точка 5.3.

Кърмене



Не е известно дали дутастерид се екскретира в кърмата при хора.

Фертилитет

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

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не се очаква лечението с дутастерид да нарушава способността за шофиране или 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 α -блокери 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 на всяко едно свързано с лекарството нежеланото събитие през първата, втората, третата и четвъртата година от лечението съответно е била 22%, 6%, 4% и 2% при комбинирана терапия с дутастерид/тамсулозин; 15%, 6%, 3% и 2% за монотерапията с дутастерид и 13%, 5%, 2% и 2% за монотерапията с тамсулозин. По-високата честота на нежеланите събития в групата с комбинирана терапия през първата година от лечението се дължи на по-високата честота на репродуктивни нарушения, по-специално на нарушения на еякулацията, наблюдавани в тази група.

Докладвани са следните преценени от изследовател, нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на медикамента, с честота, по-голяма или равна на 1%, през първата година от лечението в проучването CombAT. Честотата на тези събития през четирите години лечение е показана в следващата таблица.

Системно-органен клас	Нежелана реакция	Честота по време на лечението			
		Година 1 (n=1610)	Година 2 (n=1428)	Година 3 (n=1283)	Година 4 (n=1200)
	Комбинация ^a (n)				
	Дутастерид	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Тамсулозин	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Нарушения на нервната система	Замаяност				
	Комбинация ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,20%
	Дутастерид	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Тамсулозин	1,3%	0,4%	<0,1%	<0,1%
Сърдечни нарушения	Сърдечна недостатъчност (комбиниран термин ^b)				



	Комбинация ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Дутастерид	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Тамсулозин	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
Увреждания на възпроизводителната система и гърдата	Импотентност ^c				
	Комбинация ^a	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Дутастерид	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Тамсулозин	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	Променено (намалено) либидо ^c				
	Комбинация ^a	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Дутастерид	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Тамсулозин	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
	Нарушения на еякулацията ^c				
	Комбинация ^a	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
	Дутастерид	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Тамсулозин	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	Увреждания на гърдите ^d				
	Комбинация ^a	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%
	Дутастерид	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%
	Тамсулозин	0,8%	0,4%	0,2%	0%

a Комбинации = дутастерид 0,5 mg веднъж дневно плюс тамсулозин 0,4 mg веднъж дневно.

b Комбиниран термин за сърдечна недостатъчност, състоящ се от застойна сърдечна недостатъчност, сърдечна недостатъчност, лявокамерна недостатъчност, остра сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок, остра лявокамерна недостатъчност, дяснокамерна недостатъчност, остра дяснокамерна недостатъчност, камерна недостатъчност, кардиопулмонална недостатъчност, конгестивна кардиомиопатия.

c Тези нежелани реакции на сексуалната функция са свързани с лечението с дутастерид (включително монотерапия и комбинация с тамсулозин). Тези нежелани реакции могат да се запазят след спиране на лечението. Ролята на дутастерид в това персистиране е неизвестна.

d Включва чувствителност и уголемяване на гърдите. В допълнение, нежеланите ефекти на отделния компонент се основават на информация, налична в публичното пространство. Честотата на нежеланите реакции може да се увеличи, когато се използва комбинираната терапия.

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

Честотата на нежеланите реакции, установени в клиничните проучвания:

Често срещани; $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечести; $\geq 1/1000$ до $< 1/100$, редки; $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$, много редки; $< 1/10\,000$. В рамките на всяко групиране по системно-органни класове, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системно-органен клас	Нежелани реакции	Дутастерид ^a	Тамсулозин ^a
Нарушения на нервната	Синкоп	-	Редки



система	Замаяност	-	Често срещани
	Главоболие		Необичайни
Сърдечни нарушения	Сърдечна недостатъчност (комбиниран термин ¹)	Необичайни ^c	
	Палпитации		Необичайни
Съдови нарушения	Ортостатична хипотония		Необичайни
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Ринит		Необичайни
Стомашно-чревни нарушения	Запек		Необичайни
	Диария		Необичайни
	Гадене		Необичайни
	Повръщане		Необичайни
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Ангиедем		Редки
	Синдром на Стивънс-Джонсън		Много редки
	Уртикария		Необичайни
	Обрив		Необичайни
	Сърбеж		Необичайни
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Приапизъм		Много редки
	Импотентност ³	Често срещани	-
	Променено (намалено) либидо ³	Често срещани	-
	Нарушения на еякулацията ³	Често срещани	Често срещани
	Увреждания на гърдите ²	Често срещани	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения		Необичайни

^aДутастерид: от клинични проучвания на монотерапия с ДПХ.

^bТамсулозин: от основния профил за безопасност на ЕС за тамсулозин.

^c 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 могат да персистират след преустановяване на лечението. Ролята на дутастерид по отношение на това персистиране не е изяснена.



Други данни

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

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

Във връзка с употребата на тамсулозин са докладвани предсърдно мъждене, аритмия, тахикардия и диспнея. Честотата на нежеланите реакции и ролята на тамсулозин за тяхното причиняване не могат да бъдат определени със сигурност.

При оперативно лечение за катаракта, по време на постмаркетинговото наблюдение, съобщения за синдрома на интраоперативно атоничния ирис (IFIS), вариант на синдрома на тясната зеница, се свързват с лечението с тамсулозин (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Представената по-долу информация отразява наличната информация за отделните съставки.



Дутастерид

При изпитвания при доброволци са прилагани еднократни дневни дози дутастерид до 40 mg дневно (80 пъти терапевтичната доза) в продължение на 7 дни без значими проблеми, свързани с безопасността. При клиничните изпитвания на участниците са прилагани дози от 5 mg дневно за 6 месеца без допълнителни нежелани реакции спрямо наблюдаваните при терапевтични дози от 0,5 mg. Няма специфичен антидот на дутастерид, поради това при подозрение за предозиране трябва да се назначи подходящо симптоматично и поддържащо лечение.

Тамсулозин

Симптоми

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

Лечение

При случаите на остра хипотония след предозиране трябва да се осигури сърдечно-съдова поддръжка на пациента. 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 α -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). ДХТ е основният андроген, отговорен за нарастването на простата и развитието на ДПХ. Тамсулозин инхибира $\alpha 1a$ и $\alpha 1d$ адренергичните рецептори в гладките мускули на простатната строма и в шийката на пикочния мехур. Приблизително 75% от $\alpha 1$ -рецепторите в простатата са от субтип $\alpha 1a$. Тамсулозин се свързва селективно и конкурентно с постсинаптичните $\alpha 1$ -адренорецептори, по-специално с подтипове $\alpha 1a$ и $\alpha 1d$. Това води до отпускане на гладката мускулатура на простатата и на уретрата.

Дутастерид в комбинация с тамсулозин



Клиничните проучвания, разглеждащи комбинираната терапия с инхибитора на 5 α -редуктазата дутастерид и α 1-адренергичния антагонист тамсулозин, показват значителни подобрения спрямо изходното ниво в сравнение с един от двата медикамента самостоятелно.

Дутастерид 0,5 mg/дневно (n = 1 623), тамсулозин 0,4 mg/дневно (n = 1 611) или комбинация от дутастерид 0,5 mg плюс тамсулозин 0,4 mg (n = 1 610) са оценени при мъже с умерено тежка до тежка симптоматика на ДПХ с обем на простатата ≥ 30 ml и стойности на PSA в границите от 1,5 - 10 ng/mL в 4-годишно многоцентрово, мултинационално, рандомизирано, двойносляпо, изпитване в паралелни групи. Приблизително 53% от участниците са били лекувани в миналото с инхибитор на 5-алфа редуктазата или алфа1-адренорецепторен антагонист. Първичната крайна точка за ефикасност през първите 2 години от лечението е била промяна в сбора по International Prostate Symptom Score (IPSS) - Международен Въпросник за Простатната Симптоматика, 8-точкова система, основаваща се на AUA-SI с допълнителен въпрос за качеството на живот.

Вторичните крайни точки за ефикасност през 2-те години са включвали скорост на 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 подобрение на симптомите, в сравнение с всяка от съставките, приложена самостоятелно. След 2 години лечение комбинираната терапия е показала статистическо значимо средно подобрение на резултатите от сборовете на симптомите спрямо изходната стойност с -6,2 единици.

Коригираното средно подобрение 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 подобрение на BPH Impact Index (BII) от изходните стойности е -2,1 единици за едновременната терапия, -1,7 за дутастерид и -1,5 за тамсулозин. Тези подобрения в скоростта на уринния поток и BII са статистически значими за комбинираната терапия в сравнение с монотерапия с което и да е от двете лекарства.

Намалението на общия простатен обем и обема на преходната зона след 2 години лечение е статистически значимо за комбинираната терапия в сравнение с монотерапия с тамсулозин.

Първичната крайна точка за ефикасност при 4 годишно лечение е била времето до първия случай на 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	17,86	21,5a
IPSS (единици)	[изходна стойност] Месец 48 (промяна от изходната стойност)	[16,6] - 6,3	[16,4] - 5,36	[16,4] - 3,8a
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 (BII) (единици)	[изходна стойност] Месец 48 (промяна от изходната стойност)	[5,3] - 2,2	[5,3] -1,86	[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] -1,36	[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 рандомизирани 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

Ефекти върху сексуалната функция

Ефектите на комбинацията с фиксирана доза дутастерид-тамсулозин върху сексуалната функция са оценени в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при сексуално активни мъже с ДПХ ($n = 243$ комбинация дутастерид-тамсулозин, $n = 246$ плацебо). Наблюдавано е статистически значимо ($p < 0,001$) по-голямо намаление (влошаване) в оценката на Въпросника за сексуално здраве на мъжете (MSHQ) на 12 месеца в комбиниранията група. Намалението е свързано предимно с влошаване на еякулацията и областите на цялостно удовлетворение, отколкото с областите на ерекцията. Тези ефекти не повлияват върху възприемането на комбинацията от участниците в проучването, което се оценява със статистически значимо по-голямо удовлетворение по време на продължителността на проучването в сравнение с плацебо ($p < 0,05$). В това проучване сексуалните нежелани реакции са настъпили през 12-те месеца на лечение и приблизително половината от тях са се разрешили в рамките на 6 месеца след лечението. За комбинацията дутастерид-тамсулозин и за монотерапията с дутастерид е известно, че причиняват нежелани ефекти върху сексуалната функция (вж. точка 4.8).



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

Дутастерид

Ефекти върху дихидротестостерона (DHT)/тестостерона:

Ефектът от дневните дози дутастерид върху намаляването на DHT зависи от дозата и се наблюдава в рамките на 1 – 2 седмици (съответно 85% и 90% намаление).

При пациентите с ДПХ, лекувани с дутастерид 0,5 mg/дневно, средното намаление на серумния DHT е 94% на 1 година и 93% на 2 години, а средното повишение на серумния тестостерон е 19% както на 1, така и на 2 години.

Ефект върху обема на простатата:

Значително намаление на обема на простатата е установено още през първия месец след започване на лечението, а намаленията са продължили и през месец 24 ($p < 0,001$). Дутастерид е довел до средно намаление на общия обем на простатата от 23,6% (от 54,9 ml при изходно ниво до 42,1 ml) през месец 12 в сравнение със средно намаление от 0,5% (от 54,0 ml на 53,7 ml) в плацебо групата. Значително намаление ($p < 0,001$) също е наблюдавано в обема на преходната зона на простатата още през първия месец, като е продължило и през месец 24, със средно намаление в обема на преходната зона на простатата от 17,8% (от 26,8 ml при изходно ниво до 21,4 ml) в групата на дутастерид в сравнение със средно увеличение от 7,9% (от 26,8 ml на 27,5 ml) в плацебо групата през месец 12. Намаляването на простатния обем, наблюдавано през първите 2 години на двойно-сляпо лечение, се е запазило по време на още 2 години открити разширени изпитвания. Намаляването на размера на простатата води до подобряване на симптомите и намаляване на риска от операция, свързана с AUR и ДПХ.

Клинична ефикасност и безопасност на дутастерид

Дутастерид 0,5 mg/ден или плацебо са оценени при 4325 мъжки индивида с умерени до тежки симптоми на ДПХ, които имат простата ≥ 30 ml и стойност на PSA в диапазона от 1,5 до 10 ng/ml в три 2-годишни многоцентрови, мултинационални, плацебо контролирани, двойно-слепи проучвания с първична ефикасност. След това проучванията продължават с открито разширение до 4 години, като всички пациенти, оставащи в проучването, получаващи дутастерид в същата доза от 0,5 mg. 37% от първоначално плацебо-рандомизираните пациенти и 40% от рандомизираните с дутастерид пациенти са останали в проучването 4 години. По-голямата част (71%) от 2340 пациента в отворените разширения завършват 2-те допълнителни години на открито лечение.

Най-важните клинични параметри на ефикасността са Индексът на симптомите на американската урологична асоциация (AUA-SI), максималният уринен поток (Q_{max}) и честотата на остра ретенция на урина и хирургичната операция, свързана с ДПХ.

AUA-SI е въпросник със седем елемента относно симптоми, свързани с ДПХ, с максимален резултат 35 пункта. На изходното ниво средният резултат е приблизително 17 пункта. След шест месеца, една и две години на лечение плацебо групата има средно подобрение съответно от 2,5, 2,5 и 2,3 пункта, докато групата на дутастерид се е подобрила съответно с 3,2, 3,8 и 4,5 пункта. Разликите между групите са статистически значими. Подобрението на AUA-SI, наблюдавано през първите 2 години на двойно-сляпо лечение, се е запазило по време на още 2 години открити разширени изпитвания.

Q_{max} (максимален уринен поток):



Средната изходна стойност Qmax за проучванията е приблизително 10 ml/сек. (нормална Qmax = 15 ml/сек.). След една и две години лечение потокът в плацебо групата се е подобрил съответно с 0,8 и 0,9 ml/сек. и съответно с 1,7 и 2,0 ml/сек. в групата на дутастерид. Разликата между групите е статистически значима от Месец 1 до Месец 24. Увеличаването на максималния уринен поток, наблюдавано през първите 2 години на двойно-сляпо лечение, се е запазило по време на още 2 години открити разширени изпитвания.

Остро задържане на урина и хирургическа намеса:

След двугодишно лечение честотата на случаите с остро задържане на урина е 4,2 % в групата на плацебо спрямо 1,8 % в групата на дутастерид (57 % намаление на риска). Тази разлика е статистически значима и означава, че за да се избегне един случай на ОЗУ трябва да се лекуват 42 пациенти (95% CI 30-73) в продължение на две години. Честотата на свързаната с ДПХ хирургична намеса след две години е била 4,1% в групата на плацебо и 2,2% в групата на дутастерид (48% намаление на риска). Тази разлика е статистически значима и означава, че за да се избегне 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).

Тиреоидна функция

Тиреоидната 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 тиреоидната функция.

Новообразувания на млечната жлеза

В двугодишни клинични изпитвания, осигуряващи 3 374 пациентогодини експозиция към дутастерид, и по време на регистрацията в двугодишното отворено продължение, са докладвани 2 случая на карцином на гърдата при мъже при пациентите, лекувани с дутастерид, и 1 случай при пациент на плацебо. В 4 годишните проучвания CombAT и REDUCE, осигуряващи 17 489 пациентгодини експозиция към дутастерид и 5027 пациентгодини експозиция към комбинацията дутастерид и тамсулозин, няма докладвани случаи на карцином на гърдата в третираните групи.

Две случай-контролирани епидемиологични проучвания, едното проведено в САЩ (n=339 случая на карцином на гърдата и n=6 780 контроли) и друго в базата данни на здравеопазването на Великобритания (n=398 случая на карцином на гърдата и n=3 930 контроли), не показват увеличаване на риска от развитие на карцином на гърдата при мъже свързан с употребата на 5 ARIs (вж точка 4.4). Резултатите от първото проучване не установяват положителна връзка за карцином на гърдата при мъже (релативен риск при употреба ≥ 1 година преди диагностицирането на карцином на гърдата в сравнение с



употреба < 1 година: 0,70: 95% CI 0,34; 1,45). При второто проучване, приблизителното съотношение на шансовете за карцином на гърдата, свързан с употребата на 5 ARIs в сравнение с липсата на употреба е 1,08: 95% CI 0,62; 1,87).

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

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 (27, приемащи дутастерид и 23 плацебо), в продължение на 52 седмици и 24 седмици допълнително проследяване след лечението. На 52-та седмица е наблюдавано средно процентно намаляване спрямо 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 (14/1 610, 0,9%) е била по-висока, отколкото в която и да е от групите на монотерапия: дутастерид, (4/1 623, 0,2%) и тамсулозин, (10/1 611, 0,6%).

В отделно 4-годишно проучване при 8 231 мъже на възраст от 50 до 75, с предшестваща негативна биопсия за карцином на простатата и изходни стойности на PSA между 2,5 ng/ml и 10,0 ng/ml при мъжете на възраст от 50 до 60 години, или 3 ng/ml и 10,0 ng/ml при мъжете на възраст над 60 години (проучването REDUCE), честотата на комбинирания термин сърдечна недостатъчност е по-висока при участниците, приемащи дутастерид 0,5 mg веднъж дневно (30/4 105, 0,7%), отколкото при участниците, приемащи плацебо (16/4 126, 0,4%). Post-hoc анализ на това проучване показва по-висока честота на комбинирания термин сърдечна недостатъчност при участниците, приемащи едновременно дутастерид и алфа1-адренорецепторен антагонист (12/1 152, 1,0%), в сравнение с участниците, приемащи дутастерид без алфа1-адренорецепторен антагонист (18/2 953, 0,6%), плацебо и алфа1-адренорецепторен антагонист (1/1 399, <0,1%), или плацебо без алфа1 адренорецепторен антагонист (15/2 727, 0,6%).

В един метаанализ от 12 рандомизирани, плацебо- или компаратор-контролирани клинични проучвания (n=18 802), оценяващи рисковете от поява на сърдечно-съдови нежелани реакции при употребата на дутастерид (чрез сравнение с контроли), не са установени последователни статистически значими покачвания на риска от сърдечна недостатъчност.



(RR 1,05; 95% CI 0,71; 1,57), остър миокарден инфаркт (RR 1,00; 95% CI 0,77;1,30) или инсулт (RR 1,20; 95% CI 0,88; 1,64).

Карцином на простатата и високостепенни тумори

В едно 4-годишно сравнение на плацебо и дутастерид при 8 231 мъже на възраст от 50 до 75, с предшестваща негативна биопсия за карцином на простатата и изходни стойности на PSA между 2,5 ng/ml и 10,0 ng/ml при мъжете на възраст от 50 до 60 години, или 3 ng/ml и 10,0 ng/ml при мъжете на възраст над 60 години (проучването REDUCE), 6 706 участници са с налични данни от тънкоиглена биопсия на простатата (предимно биопсии по протокола на проучването) за анализ за определяне на Gleason сборовете. 1 517 лица са диагностицирани с карцином на простатата в проучването. Болшинството от установените чрез биопсия карциноми на простатата в двете третирани групи са диагностицирани като нискостепенни (Gleason 5-6, 70%).

Установена е по-висока честота на Gleason 8-10 карциноми на простатата при групата на дутастерид (n=29, 0,9%), сравнена с групата на плацебо (n=19, 0,6%) (p=0,15). В години 1-2, броят на лицата с Gleason 8-10 карциноми е сходен при групата на дутастерид (n=17, 0,5%) и групата на плацебо (n=18, 0,5%). В години 3-4, повече Gleason 8-10 карциноми са диагностицирани в групата на дутастерид (n=12, 0,5%) в сравнение с плацебо групата (n=1, <0,1%) (p=0,0035). Няма налични данни за ефекта на дутастерид за повече от 4 години при мъже с риск от карцином на простатата. Процентът на участниците, диагностицирани с Gleason 8-10 карциноми се запазва в течение на периодите от време в проучването (Години 1-2 и Години 3-4) в групата на дутастерид (0,5% във всеки период от време), докато при плацебо групата, процентът на участниците, диагностицирани с Gleason 8-10 карциноми е по-нисък през Години 3-4, отколкото през Години 1-2 (<0,1% срещу 0,5%, съответно) (вж. точка 4.4). Няма разлика в честотата на Gleason 7-10 карциномите (p=0,81).

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

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

Четири различни епидемиологични, популационно-базирани проучвания (две от които базирани на обща популация от 1 74 895, едно на популация от 13 892 и едно на популация от 38 058) показват, че употребата на 5-алфа редуктазни инхибитори не е свързана с появата на високостепенни карциноми на простатата, нито със смъртност от карцином на простатата или общата смъртност.

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

Клинична ефикасност и безопасност на тамсулозин

Тамсулозин повишава скоростта на максималния уринен поток. 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 катетеризация значително се забавят.



α 1-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.

Педиатрична популация

Проведено е двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано, дозо-вариращо проучване при деца с невропатичен пикочен мехур. Общо 161 деца (на възраст от 2 до 16 години) са рандомизирани и лекувани при 1 от 3 дозови нива на тамсулозин (ниска [0,001 до 0,002 mg/kg], средна [0,002 до 0,004 mg/kg] [0,004 до 0,008 mg/kg]) или плацебо. Първичната крайна точка е броят на пациентите, които са намалили налягането на точката на изтичане върху детрузора (LPP) до <40 cm H₂O въз основа на две оценки през същия ден. Вторичните крайни точки са: Действително и процентно изменение в сравнение с изходното ниво на налягането в пунктовете за изтичане върху детрузора, подобряване или стабилизиране на хидронефроза и хидроуретера и промяна в обемите на урината, получени чрез катетеризация и брой пъти намокряне по време на катетеризацията, както е записано в дневниците за катетеризация. Не е установена статистически значима разлика между плацебо групата и която и да е от 3-те дозови групи на тамсулозин за първичните или за вторичните крайни точки. Не е наблюдавана доза-отговор за което и да е ниво на дозата.

5.2 Фармакокинетични свойства

Сравнителната бионаличност между Агландин комп и едновременно прилагани капсули дутастерид и тамсулозин поотделно, е демонстрирана чрез три различни проучвания, проведени върху здрави доброволци.

Проучването за сравнителна бионаличност с единична доза се провежда както на гладно, така и след прием на храна. Наблюдавано е понижаване на C_{max} с <50% за компонента на тамсулозин на дутастерид – тамсулозин след прием на храна в сравнение с прием на гладно. Храната е имала незначителен (<10%) ефект върху AUC на тамсулозин.

Проучването за сравнителна бионаличност с множествена доза показва, че Агландин комп показва еквивалентна скорост и степен на абсорбция на референтните продукти при здрави индивиди в равновесно състояние след прием на храна.

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 Агландин комп 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.



Има значителни вариации в плазмените нива между пациентите както след еднократно, така и след многократно дозиране.

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 бмесечен 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

Тамсулозин има нисък ефект при първото преминаване, тъй като се метаболизира бавно. По-голямата част от тамсулозина присъства в плазмата под формата на непроменено активно вещество. Той се метаболизира в черния дроб. При плъхове не се наблюдава почти никаква индукция на микрозомални чернодробни ензими, причинени от тамсулозин. Резултатите от ин витро проучването предполагат, че CYP3A4 и CYP2D6 участват в метаболизма, с евентуален незначителен принос към метаболизма на тамсулозинов хидрохлорид от други изоензими на CYP. Инхибирането на метаболизиращите лекарството ензими CYP3A4 и CYP2D6 може да доведе до повишена експозиция на тамсулозинов хидрохлорид (вж. точка 4.4 и точка 4.5). Нито един от метаболитите не е по-активен от първоначалното съединение.

Елиминиране

Дутастерид

След перорално дозиране на дутастерид 0,5 mg/ден до равновесно състояние, 1,0 % (средно 5,4%) от приложената доза се екскретира като непроменен дутастерид в изпражненията. Остатъкът се екскретира в изпражненията като 4 основни метаболита, всеки от които съдържа 39%, 21%, 7% и 7% от свързания с лекарството материал, и 6 малки



метаболизма (всеки от които съдържа по-малко от 5%). В човешката урина се откриват само следи от непроменен дутастерид (по-малко от 0,1% от дозата).

Елиминирането на дутастерид зависи от дозата и процесът изглежда описан от два пътя на паралелно елиминиране – един, който подлежи на насищане в клинично значими концентрации, и друг, който не се насища. При ниски серумни концентрации (по-малки от 3 ng/mL), дутастерид се изчиства бързо както чрез зависими от концентрацията, така и чрез независими от концентрацията пътища за елиминиране. Единични дози от 5 mg или по-малки показват данни за бързо изчистване и кратък полуживот от 3 до 9 дни.

При терапевтични концентрации, след повтарящо се дозиране от 0,5 mg дневно, доминира по-бавния линеен път на елиминиране и полуживотът е приблизително 3 – 5 седмици.

Тамсулозин

Тамсулозинът и неговите метаболити се екскретират главно в урината, като около 9% от дозата се съдържа под формата на непроменено активно вещество.

След еднократна доза тамсулозин от 0,4 mg след прием на храна и в равновесно състояние при пациенти е измерен полуживот на елиминация съответно от 10 и 13 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.

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).

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).

5.3 Предклинични данни за безопасност

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.

Увеличаване на аденомите на Лайдиговите клетки при плъхове, лекувани с дутастерид, е докладвано в литературата.

Тамсулозин

Проведени са проучвания за токсичност при еднократно и повторно приложение при мишки, плъхове и кучета. Освен това е изследвана репродуктивната токсичност при плъхове, канцерогенност при мишки и плъхове и генотоксичност ин виво и ин витро.

Общият профил на токсичност, наблюдаван при високи дози тамсулозин, е в съответствие с известните фармакологични действия на антагонистите на $\alpha 1$ -адренорецепторите.

При много високи дози ЕКГ е променена при кучета. Счита се, че този отговор не е от клинично значение. Тамсулозинът не показва значими генотоксични свойства.

Увеличена е честотата на пролиферативни промени на млечните жлези на женски плъхове и мишки. Тези открития, които вероятно са медиирани от хиперпролактинемия и се наблюдават само при високи дози, се считат за несъответстващи.

Оценка на риска за околната среда (ERA).

Активното вещество дутастерид показва екологична опасност за водната среда, особено за рибата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Обвивка на твърдата капсула:

Черен железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172) и желатин

Дутастерид меки капсули

Съдържание на капсулата:

Глицерол монокаприлат

Бутилхидрокситолуен (E321)



Обвивка на капсулата:

Желатин

Глицерин

Титанов диоксид (E171)

Тамсулозин пелети:

Кополимер на метакрилова киселина – етилакрилат 1:1 дисперсия 30% (натриев лаурилсулфат, полисорбат 80)

Целулоза микрокристална

Дибутил себацетат

Полисорбат 80

Силициев колоиден хидрат

Калциев стеарат

Черни мастила: Шелак

Черен железен оксид (E172)

Пропиленгликол

Силен амонячен разтвор

Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

24 месеца

Продуктът трябва да се използва в рамките на 90 дни след първото отваряне.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C

6.5 Данни за опаковката

Полиетиленова бутилка с висока плътност (HDPE) със силикагелен десикант, съдържащ се в полипропиленовата капачка

7 твърди капсули в бутилка от 35 ml

30 твърди капсули в бутилка от 100 ml

90 твърди капсули в бутилка от 250 ml

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Дутастерид се абсорбира през кожата, поради което трябва да се избягва контакт с изтичащите капсули. Ако се осъществи контакт с изтичащи капсули, контактната област трябва да се измие незабавно със сапун и вода (вж. точка 4.4).

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

Този лекарствен продукт може да представлява риск за водната среда (вж. точка 5.3).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

G. L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20180350

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25.10.2018

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА ПРОМЯНА НА ТЕКСТА

01/2021

