

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дутамайл 0,5 mg/0,4 mg твърди капсули
Dutamyl 0,5 mg/0,4 mg hard capsules

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20180258
Разрешение №	18-06-2024
BG/MA/MP -	65788
Одобрение №	

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(и) вещество(а) с известно действие

Всяка капсула съдържа соев лецитин и пропиленгликол.

Това лекарство съдържа 299,46 mg пропиленгликол във всяка твърда капсула, които са еквивалентни на 4,27 mg/kg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Дутамайл е продълговата, твърда желатинова капсула, с приблизителни размери 24,2 mm x 7,7 mm, с кафяво тяло и бежово капаче с надпис C001, отпечатан с черно мастило.

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на умерено тежки до тежки симптоми на доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ).

Намаляване на риска от остро задържане на урината (ОЗУ) и хирургическа намеса при пациенти с умерено тежки до тежки симптоми 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 Дутамайл е една капсула (0,5 mg / 0,4 mg) веднъж дневно.



Където е уместно, Дутамайл може да се използва за заместване на съвместното приложение на дутастерид и тамсулозин 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 тамсулозин хидрохлорид към Дутамайл.

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

За перорално приложение.

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

4.3 Противопоказания

Дутамайл е противопоказан запри:

- жени, деца и юноши (вж. точка 4.6).
- пациенти със свръхчувствителност към активните вещества, към други инхибитори на 5-алфа редуктазата, 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

Комбинираната терапия трябва да са предписва след внимателна оценка на отношението полза-риск поради потенциално повишен риск от нежелани събития (включително сърдечна недостатъчност) и след обмисляне на алтернативни терапевтични възможности, включително монотерапии.

Карцином на простатата и високостепенни тумори

Проучването REDUCE, едно 4-годишно, мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване изследва ефекта на дутастерид 0,5 mg дневно при пациенти с



висок риск за рак на простатата (включва мъже на възраст от 50 до 75 години с нива на PSA от 2,5 до 10 ng/ml и негативна биопсия на простатата 6 месеца преди включването в проучването) в сравнение с плацебо. Резултатите от това проучване показват по-висока честота на Gleason 8-10 карциноми на простатата при мъже, лекувани с дутастерид (n=29, 0,9%) в сравнение с плацебо (n=19, 0,6%). Връзката между дутастерид и Gleason 8-10 карциноми на простатата не е ясна. Следователно, мъжете, приемащи Дутамайл, трябва да бъдат оценявани редовно за простатен карцином (вж. точка 5.1).

Простатно-специфичен антиген (PSA)

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

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

Лечението с Дутамайл не пречи на използването на PSA като помощно средство в диагностиката на карцинома на простатата след установяването на нова изходна стойност.

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

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

Сърдечно-съдови нежелани събития

В две 4-годишни клинични проучвания, честотата на сърдечната недостатъчност (комбиниран термин за докладвани събития, главно сърдечна недостатъчност и застойна сърдечна недостатъчност) е малко по-висока при лицата, които приемат комбинацията от дутастерид и алфа₁-адренорецепторен антагонист, главно тамсулозин, отколкото сред лицата, приемащи комбинацията. Обаче, честотата на сърдечна недостатъчност при тези изпитвания е по-ниска във всички активно лекувани групи в сравнение с плацебо групата, и други налични данни за дутастерид или алфа₁-адренорецепторни антагонисти не подкрепят заключение за повишение на сърдечно-съдови рискове (вж. точка 5.1).

Карцином на гърдата

Налични са доклади за карцином на гърдата при мъже, приемащи дутастерид в клинични изпитвания и по време на постмаркетинговия период. Епидемиологични проучвания обаче не показват повишаване на риска от развитие на карцином на гърдата при мъже при употреба на 5-алфа редуктазни инхибитори (вж. 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.



Бъбречно увреждане

Лечението на пациенти с тежко бъбречно увреждане (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 лечение с тамсулозин може да се наблюдава понижаване на кръвното налягане, рядко водещо до синкоп. Пациентите, които започват лечение с Дутамайл трябва да бъдат предупредени да седнат или да легнат при 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 по време на лечение с алфа₁-адренорецепторен антагонист преди започване употребата на PDE5 инхибитори.

Симптоматична: Препоръчва се повишено внимание, когато алфа адренергични блокиращи агенти, включително тамсулозин се прилагат едновременно с PDE5 инхибитори (напр. силденафил, тадалафил, варденафил). Алфа₁-адренорецепторните антагонисти и PDE5 инхибиторите са вазодилататори, които може да понижат кръвното налягане. Едновременната употреба на тези два класа лекарства потенциално може да причини симптоматична хипотония (вж. точка 4.5).

Синдром на интраоперативно атоничния ирис

При някои пациенти, които се лекуват понастоящем или са били лекувани преди с тамсулозин, по време на операция на катаракта е наблюдаван синдромът на интраоперативно атоничния ирис (Intraoperative Floppy Iris Syndrome - IFIS, вариант на синдрома на тясната зеница). IFIS може да повиши риска от очни усложнения по време на и след операцията. Поради тази причина не се препоръчва започване на лечение с Дутамайл 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 Дутамайл, 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 тамсулозин хидрохлорид с мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол), или в по-малка степен с мощни инхибитори на CYP2D6 (напр. пароксетин) може да повиши експозицията на тамсулозин (вж. точка 4.5). Следователно тамсулозин 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 метаболизатори на CYP2D6.

Чернодробно увреждане

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

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за лекарствените взаимодействия на дутастерид/тамсулозин. 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 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, кетоконазол, прилагани 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 повлиява 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

Съвместното приложение на тамсулозин хидрохлорид с лекарства, които могат да понижат кръвното налягане, включително анестетици, PDE5 инхибитори и други алфа₁-адренорецепторни антагонисти би могло да доведе до засилени хипотензивни ефекти. Дутастерид/тамсулозин не трябва да се прилага в комбинация с други алфа₁-адренорецепторни антагонисти.

Едновременното приложение на тамсулозин хидрохлорид и кетоконазол (мощен CYP3A4 инхибитор) води до повишаване на C_{max} и AUC на тамсулозин хидрохлорид с коефициент 2,2 и 2,8, съответно. Едновременното приложение на тамсулозин хидрохлорид и пароксетин (мощен CYP2D6 инхибитор) води до повишаване на C_{max} и AUC на тамсулозин хидрохлорид с коефициент 1,3 и 1,6, съответно. Подобно повишаване на експозицията се очаква при CYP2D6 бавни метаболитизатори, сравнени с бързи метаболитизатори при едновременно приложение с мощен CYP3A4 инхибитор. Ефектите от едновременно приложение на CYP3A4 и CYP2D6 инхибитори с тамсулозин хидрохлорид не са оценявани клинично, обаче е налице потенциал за значително повишаване на експозицията на тамсулозин (вж. точка 4.4).

Съпътстващото приложение на тамсулозин 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 тамсулозин 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 тамсулозин 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 тамсулозин хидрохлорид трябва да е с повишено внимание.

Не са наблюдавани взаимодействия при приложение на тамсулозин 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 дозата.

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Употребата на Дутамайл 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 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.

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

За информация относно предклиничните данни вижте точка 5.3

Кърмене

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

Фертилитет

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

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Представените по-долу данни са свързани с приложение на дутастерид заедно с тамсулозин от 4-годишен анализ на проучването CombAT (Комбиниране на Avodart и Тамсулозин - Combination of Avodart and Tamsulosin), сравнение на дутастерид 0,5 mg и тамсулозин 0,4 mg, приложени веднъж дневно за четири години като комбинирана терапия или като монотерапия. Демонстрирана е биоеквивалентност на дутастерид/тамсулозин с едновременно приложени дутастерид и тамсулозин (вж. точка 5.2). Дадена е информация и за профилите на нежелани реакции на отделните активни вещества (дутастерид и тамсулозин). Трябва да се отбележи, че не всички нежелани реакции, докладвани за отделните съставки, са съобщавани при дутастерид/тамсулозин, и са включени за информация на лекаря, който предписва лекарството.

Данни от 4-годишното проучване CombAT показват, че честотата на всичките, оценени от изследователя като лекарствено-свързани нежелани реакции по време на първата, втората, третата и четвъртата година от лечението, са били съответно 22%, 6%, 4% и 2% за комбинираната терапия дутастерид + тамсулозин, 15%, 6%, 3% и 2% за монотерапията с дутастерид, и 13%, 5%, 2% и 2% за монотерапията с тамсулозин. По-високата честота на нежелани лекарствени реакции в групата на комбинираната терапия през първата година от



лечението е свързана с по-висока честота на нарушения на възпроизводителната система, по-специално на нарушения на еякулацията, наблюдавани при тази група.

Оценените от изследователя като лекарствено-свързани нежелани реакции и съобщени с честота от 1% или повече по време на първата година от лечението, в проучването CombAT, клиничните проучвания с монотерапия на ДПХ и проучването REDUCE са показани в таблицата по-долу.

В допълнение нежеланите ефекти на тамсулозин по-долу се основават на наличната информация в публичното пространство. Честотите на нежеланите реакции може да се увеличи, когато се използва комбинирана терапия.

Честота на нежеланите реакции, идентифицирани в клинични изпитвания:

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), Много редки ($< 1/10\,000$). 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	Тамсулозин ^b
Нарушения на нервната система	Синкоп	-	-	Редки
	Замайване	Чести	-	Чести
	Главоболие	-	-	Нечести
Сърдечни нарушения	Сърдечна недостатъчност (Комбиниран термин ¹)	Нечести	Нечести ^c	-
	Палпитации	-	-	Нечести
Съдови нарушения	Ортостатична хипотония	-	-	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Ринит	-	-	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Запек	-	-	Нечести
	Диария	-	-	Нечести
	Гадене	-	-	Нечести
	Повръщане	-	-	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Ангиедем	-	-	Редки
	Синдром на Stevens-Johnson	-	-	Много редки
	Уртикария	-	-	Нечести
	Обрив	-	-	Нечести
	Пруритус	-	-	Нечести
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Приапизъм	-	-	Много редки
	Импотентност ³	Чести	Чести ⁶	-
	Променено (намалено) либидо ³	Чести	Чести ⁶	-
	Нарушение на еякулацията ^{3 ^}	Чести	Чести ⁶	Чести
	Нарушения на	Чести	Чести ⁶	-

	млечната жлеза ²			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	-	-	Нечести

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

^b. Дутастерид: от клиничните проучвания с монотерапия на ДПХ

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

^c. Проучване REDUCE (вж. точка 5.1)

¹. 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, застона кардиомиопатия

². Включва напрежение и уголемяване на гърдите.

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

⁴. Включва намаляване на обема на спермата.

ДРУГИ ДАННИ

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

Следното е докладвано в клинични изпитвания и постмаркетингова употреба: карцином на гърдата при мъже (вж. точка 4.4).

Постмаркетингови данни

Нежеланите събития от постмаркетинговото наблюдение в целия свят са установени от спонтанни постмаркетингови доклади, поради което честотата не е известна.

Дутастерид

Нарушения на имунната система

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

Психични нарушения

С неизвестна честота: Депресия

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: Алоpecia (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 алфа₁-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 събитията и ролята на тамсулозин за тяхното причиняване не могат да бъдат определени със сигурност.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на 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 национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарства (ИАЛ)

ул. Дамян Груев № 8

1303, гр. София

Р. България

Тел.: +359 2 8903 417

Факс: +359 2 8903 434

e-mail: bda@bda.bg

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма налични данни за предознране с дутастерид/тамсулозин. Представената по-долу твърдения отразява наличната информация за отделните съставки.

Дутастерид

При изпитвания на 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 проучвания на участниците са прилагани дози от 5 mg дневно за 6 месеца без допълнителни нежелани реакции спрямо наблюдаваните при терапевтични дози от 0,5 mg. Няма специфичен антидот на дутастерид, поради това при подозрение за предозиране трябва да се назначи подходящо симптоматично и поддържащо лечение.

Тамсулозин

Съобщавано е остро предозиране с 5 mg тамсулозин хидрохлорид. Наблюдавани са остра хипотония (систолично кръвно налягане 70 mm Hg), повръщане и диария, и са лекувани чрез заместване на течности като пациентът е изписан още същия ден. 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: Урологични, Алфа-адренорецепторни антагонисти, АТС код: G04CA52

Дутастерид/тамсулозин е комбинация от две лекарства: дутастерид, двоен инхибитор на 5 α -редуктазата (5 АРИ) и тамсулозин хидрохлорид, антагонист на α_{1a} и α_{1d} адренорецептори. Тези лекарства имат допълващи се механизми на действие, които бързо подобряват симптомите, потока на урината и намаляват риска от остра задръжка на урината (ОЗУ) и необходимостта от оперативна намеса 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 α_{1a} и α_{1d} адренергичните рецептори в гладките мускули на простатната строма и в шийката на пикочния мехур. Приблизително 75% от α_1 -рецепторите в простатата са от субтип α_{1a} .

Приложение на дутастерид заедно с тамсулозин

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

Дутастерид 0,5 mg/дневно (n = 1 623), тамсулозин 0,4 mg/дневно (n = 1 611) или комбинация от Дутастерид 0,5 mg плюс тамсулозин 0,4 mg (n = 1 610) са оценени при мъже с умерено тежка до тежка симптоматика на ДПХ с обем на простатата ≥ 30 ml и стойности на PSA в 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 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 (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 цел 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 цели 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] -3,8a
Q_{max} (ml/sec)	[Изходна стойност] Месец 48 (промяна от изходната стойност)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Обем на простатата (ml)	[Изходна стойност] Месец 48 (промяна от изходната стойност)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Обем на преходната зона на простатата (ml)#	[Изходна стойност] Месец 48 (промяна от изходната стойност)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
Индекс на влияние на ДПХ (BII) (единици)	[Изходна стойност] Месец 48 (промяна от изходната стойност)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
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, UTI 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

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 4 325 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 рандомизирани на плацебо пациенти и 40% от пациентите, рандомизирани на дутастерид, са останали в проучването за 4 години. По-голяма част (71%) от 2 340 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 ($Q_{\max}$) и честотата на остро задържане на урина и хирургическа намеса, 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 на лечение, пациентите в групата на плацебо са имали средно подобрене със съответно 2,5; 2,5 и 2,3 точки, докато в групата на дутастерид подобренето е било съответно с 3,2; 3,8 и 4,5 точки. Разликите между групите са статистически значими. Подобренето 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 проучванията е бил приблизително 10 ml/sec (нормален $Q_{\max} \geq 15$ 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 дутастерид - 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 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).

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, медианата на 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 3 374 пациент-години 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 пациент-години експозиция към дутастерид и 5 027 пациент-години 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.



Сърдечно-съдови нежелани реакции

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 мета-анализ 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 174 895, едно на популация от 13 892 и едно на популация от 38 058) показват, че употребата на 5-алфа редуктазни инхибитори не е свързана с появата на високостепенни карциноми на простатата, нито със смъртност от карцином на простатата или общата смъртност.

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

Ефекти върху сексуалната функция:

Ефектите на дутастерид/тамсулозин върху сексуалната функция са оценени в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при сексуално активни мъже с ДПХ (n=243 дутастерид/тамсулозин, n=246 плацебо). Статистически значимо (p<0.001) по-голямо намаляване (влошаване) в скората и сексуалния здравен въпросник за мъже се наблюдава на 12-ия месец в комбинираната група. Намаляването е свързано основно с влошаване на еякулацията и цялостното удовлетворение, отколкото на еякулацията. Тези ефекти не повлияват възприемането на участниците в изпитването за дутастерид/тамсулозин, която е била оценена със статистически значимо по-голяма удовлетвореност по време на продължителността на изпитването в сравнение с плацебо (p<0.05). При това изпитване се появяват нежелани реакции в сексуалната функция по време на 12-месечното лечение и приблизително половината от тях отзвучават в продължение на 6 месеца след лечението.

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

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

Тамсулозин

Тамсулозин повишава скоростта на върховия 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.

5.2 Фармакокинетични свойства

Демонстрирана е биеквивалентност между дутастерид/тамсулозин и съвместно приложение на дутастерид и тамсулозин капсули поотделно.



Проведено е проучване за биеквивалентност с еднократна доза на гладно и след хранене. Наблюдавано е 30% намаление на C_{max} за съставката тамсулозин от дутастерид/тамсулозин след хранене в сравнение със стойностите на гладно. Храната няма ефект върху AUC на тамсулозин.

Абсорбция

Дутастерид

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

Тамсулозин

Тамсулозин се резорбира от 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 0,21/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, 1,0 % до 15,4 % (средно 5,4 %) от приетата доза се екскретира във фекаса като непроменен дутастерид. Останалата част се екскретира във фекаса 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 хората не е установен. Резултатите *in vitro* показват, че CYP3A4 и CYP2D6 участват в метаболизма на тамсулозин, като в малка степен участват и други CYP изоензими. Инхибирането на ензимите на чернодробния метаболизъм може да доведе до повишена експозиция на тамсулозин (вж. точки 4.4 и 4.5). Метаболитите на тамсулозин хидрохлорид се конюгират в голяма степен до глюкуронид или сулфат преди бъбречната екскреция.

Елиминиране

Дутастерид

Елиминирането на дутастерид е дозозависимо и процесът изглежда се описва с два успоредни пътя на елиминиране – единият с насищане в клинично релевантни концентрации, а другият – без насищане.

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. Еднократни 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.

След интравенозно и перорално приложение на формата с незабавно освобождаване времето на полуживот на тамсулозин в плазмата е в рамките на 5 до 7 часа. Поради степен на резорбция-контролирана фармакокинетика с тамсулозин капсули с изменено освобождаване, явното време на полуживот на тамсулозин след хранене е около 10 часа и в равновесно състояние е около 13 часа.

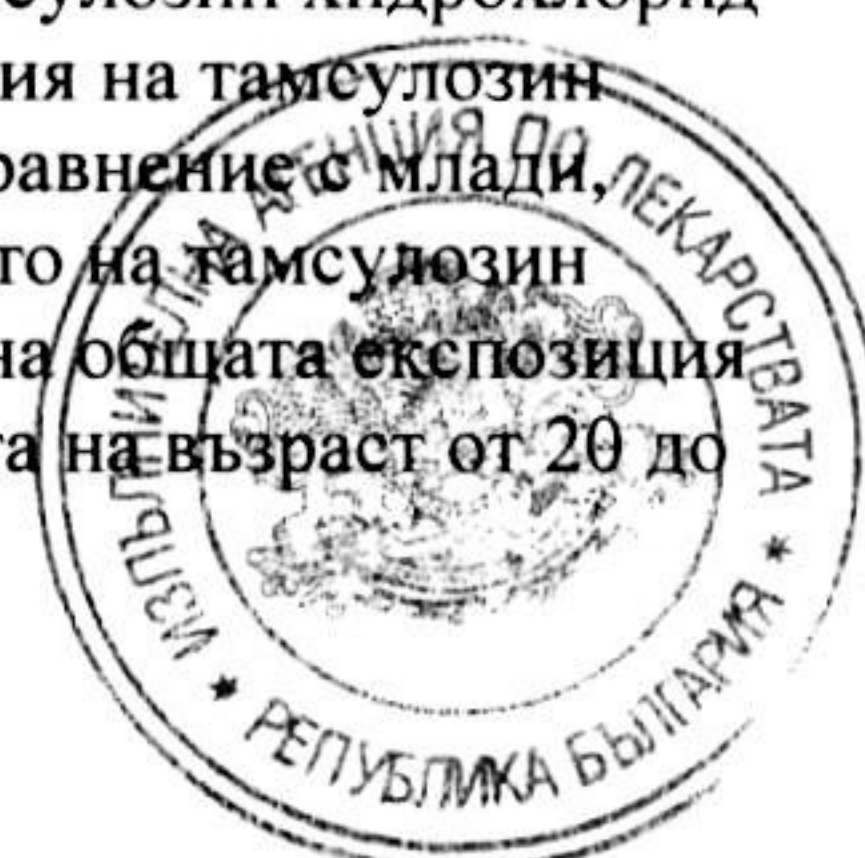
Пациенти в старческа възраст

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.

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 леко 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.



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 ($30 < CL_{cr} < 70 \text{ ml/min/1,73m}^2$) или умерено тежко ($10 < CL_{cr} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) 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 на дозата на тамсулозин хидрохлорид. Въпреки това, пациенти 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 дисфункция (степен А и В по класификацията на 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 на 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 по отделно 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, тамсулозин 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 тамсулозин 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

Обвивка на твърдата капсула:

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

Съдържание на дутастерид мека капсула:

Пропиленгликолов монокаприлат, тип II
Бутилхидрокситолуен (E321)

Обвивка на меката капсула:

Желатин
Глицерол
Титанов диоксид (E171)
Триглицериди, средни вериги
Лецитин (може да съдържа соево масло)

Тамсулозин пелети:

Метакрилова киселина - етил акрилат кополимер (1:1) дисперсия 30 процента (съдържа също натриев лаурилсулфат, полисорбат 80)



Микрокристална целулоза
Дибутил себеват
Полисорбат 80
Силициев диоксид, колоиден, хидратиран
Калциев стеарат

Черно мастило:

Шелак (E904)
Черен железен оксид (E172)
Пропиленгликол (E1520)
Концентриран амониев разтвор (E527)
Калиев хидроксид (E525)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

HDPE бутилка със сушител силикагел, съдържим в полипропиленова капачка.

7 твърди капсули в 35 ml бутилка

30 твърди капсули в 100 ml бутилка

90 твърди капсули 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 абсорбира през кожата и поради тази причина трябва да се избягва контакт с повредени капсули. При контакт с повредени капсули, областта на контакт трябва да се измие незабавно с вода и сапун (вж. 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

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20190258



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

Дата на първо разрешаване: 13.11.2019

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2024

