

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tamaliz Duo 0,5 mg/0,4 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 0,5 mg dutasterida i 0,4 mg tamsulozinklorida (ekvivalentno 0,367 mg tamsulozina).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaka kapsula sadrži tragove lecitina (može sadržavati sojino ulje) i približno 103 mg propilenglikola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda

Tamaliz Duo su duguljaste tvrde kapsule, veličine br. 0EL, približnih dimenzija 24,2 mm x 7,7 mm, sa smeđim tijelom i bež kapicom na kojoj je crnom tintom otisnuta oznaka C001.

Svaka tvrda kapsula sadrži pelete tamsulozinklorida s prilagođenim oslobađanjem, bijele ili gotovo bijele boje, i jednu duguljastu meku želatinsku kapsulu dutasterida svijetložute boje, ispunjenu prozirnom tekućinom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje umjerenih do teških simptoma benigne hiperplazije prostate (engl. *Benign Prostatic Hyperplasia*, BPH).

Smanjenje rizika od akutne retencije urina (engl. *Acute Urinary Retention*, AUR) i kirurškog zahvata u bolesnika s umjerenim do teškim simptomima BPH-a.

Za informacije o učincima liječenja i populacijama bolesnika ispitivanim u kliničkim ispitivanjima vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli (uključujući starije osobe)

Preporučena doza Tamaliza Duo je jedna kapsula (0,5 mg/0,4 mg) jednom dnevno.

Kada je prikladno, Tamaliz Duo može se primjenjivati kao zamjena već postojeće dvojne terapije dutasteridom i tamsulozinkloridom istodobno, kako bi se pojednostavilo liječenje.

Ako je to klinički primjereno, može se razmotriti izravna zamjena monoterapije dutasteridom ili tamsulozinkloridom s lijekom Tamaliz Duo.

Oštećenje funkcije bubrega

Učinak oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku kombinacije dutasterid/tamsulozin nije ispitivan. Ne predviđa se da bi bilo potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Učinak oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku kombinacije dutasterid/tamsulozin nije ispitivan, pa je nužan oprez u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Primjena Tamaliza Duo je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Dutasterid/tamsulozin je kontraindiciran u pedijatrijskoj populaciji (mlađoj od 18 godina) (vidjeti dio 4.3).

Način primjene lijeka

Za primjenu kroz usta.

Bolesnike je potrebno uputiti da kapsulu moraju progutaju cijelu, otprilike 30 minuta nakon istog obroka svaki dana. Kapsule se ne smiju žvakati niti otvarati. Dodir sa sadržajem kapsule dutasterida unutar ovojnice tvrde kapsule može dovesti do iritacije sluznice usne šupljine i ždrijela.

4.3 Kontraindikacije

Tamaliz Duo je kontraindiciran u:

- bolesnika s preosjetljivošću na dutasterid, druge inhibitore 5-alfa-reduktaze, tamsulozin (uključujući angioedem uzrokovan tamsulozinom), soju, kikiriki ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- žena, djece i adolescenata (vidjeti dio 4.6)
- bolesnika s ortostatskom hipotenzijom u povijesti bolesti
- bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kombiniranu terapiju potrebno je propisati nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika zbog potencijalno povećanog rizika od nuspojava (uključujući zatajenje srca) te nakon razmatranja drugih opcija zamjenskog liječenja, uključujući i monoterapije.

Rak prostate i tumori visokog stupnja maligniteta

U četverogodišnjem, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom REDUCE ispitivanju, istraživao se učinak dutasterida od 0,5 mg dnevno u odnosu na placebo u bolesnika s visokim rizikom od razvoja raka prostate (uključujući muškarce u dobi od 50 do 75 godina s razinama antigena specifičnog za prostatu (engl. *prostate-specific antigen*, PSA) od 2,5 do 10 ng/ml i negativnom biopsijom prostate 6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje). Rezultati tog ispitivanja pokazali su veću incidenciju raka prostate Gleasonovog skora 8–10 u muškaraca liječenih dutasteridom (n = 29, 0,9 %) u usporedbi s placebom (n = 19, 0,6 %). Odnos između dutasterida i raka prostate Gleasonovog skora 8–10 nije jasan. Stoga je nužno redovito podvrgavati muškarce koji uzimaju Tamaliz Duo pregledima radi procjene rizika od razvoja raka prostate (vidjeti dio 5.1).

Prostata-specifični antigen (PSA)

Serumska koncentracija prostata-specifičnog antigena (PSA) važna je sastavnica u otkrivanju raka prostate. Tamaliz Duo uzrokuje smanjenje srednje vrijednosti razina PSA-e u serumu za približno 50 % nakon 6 mjeseci liječenja.

U bolesnika koji dobivaju Tamaliz Duo potrebno je utvrditi novu početnu vrijednost PSA nakon 6 mjeseci liječenja lijekom Tamaliz Duo. Nakon toga, preporučuje se redovito pratiti vrijednosti PSA. Svaki potvrđeni porast PSA u odnosu na najniže zabilježene vrijednosti PSA dok bolesnik dobiva Tamaliz Duo može ukazivati na prisutnost raka prostate ili na nesuradljivost bolesnika tijekom terapije Tamalizom Duo te se mora napraviti pažljiva procjena, čak i ako su te vrijednosti i dalje unutar normalnog raspona za muškarce koji ne uzimaju inhibitor 5-alfa-reduktaze (vidjeti dio 5.1). Pri tumačenju vrijednosti PSA u bolesnika koji uzima dutasterid nužno je razmotriti prijašnje vrijednosti PSA-e za usporedbu.

Liječenje lijekom Tamaliz Duo ne utječe na korištenje PSA kao alata za pomoć u dijagnosticiranju raka prostate nakon što se utvrdi nova početna vrijednost.

Ukupne razine PSA u serumu vraćaju se na početnu vrijednost unutar 6 mjeseci od prekida liječenja. Omjer ukupnog i slobodnog PSA ostaje konstantan čak i pod utjecajem Tamaliza Duo. Ako se liječnici odluče koristiti postotak slobodnog PSA kao pomoći u otkrivanju raka prostate u muškaraca na terapiji lijekom Tamaliz Duo, čini se da nije potrebna prilagoditi njegovu vrijednost.

Prije početka liječenja Tamalizom Duo, te periodički nakon toga, potrebno je u bolesnika učiniti digitorektalni pregled kao i druge pretrage za otkrivanje raka prostate ili drugih stanja koja mogu uzrokovati iste simptome kao BPH.

Kardiovaskularni štetni događaji

U dvama četverogodišnjim kliničkim ispitivanjima incidencija zatajenja srca (kompozitni pojam za prijavljene događaje, prvenstveno zatajenje srca i kongestivno zatajenje srca) bila je granično veća među ispitanicima koji su uzimali kombinaciju dutasterida i antagonista alfa₁-adrenoceptora, prvenstveno tamsulozin, nego među ispitanicima koji nisu uzimali tu kombinaciju. Međutim, incidencija zatajenja srca u tim ispitivanjima bila je manja u svim aktivno liječenim skupinama u usporedbi sa skupinom koja je dobivala placebo, a ostali dostupni podaci za dutasterid ili antagoniste alfa₁-adrenoceptora ne podupiru zaključak o povećanim kardiovaskularnim rizicima (vidjeti dio 5.1).

Neoplazija dojke

Postoje rijetki izvještaji o raku dojke u muškaraca koji su uzimali dutasterid u kliničkim ispitivanjima i tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. Međutim, epidemiološka ispitivanja nisu pokazala povećanje rizika od razvoja raka dojki u muškaraca pri primjeni inhibitora 5-alfa-reduktaze (vidjeti dio 5.1). Liječnici moraju uputiti bolesnike da odmah prijave bilo kakve promjene u tkivu dojki poput kvržice ili iscjetka iz bradavica.

Promjene raspoloženja i depresija

Kod bolesnika liječenih drugim oralnim inhibitorom 5-alfa reduktaze zabilježene su promjene raspoloženja, uključujući depresivno raspoloženje, depresiju i, rjeđe, suicidalne ideje. Potrebno je savjetovati bolesnicima da potraže liječnički savjet ukoliko se pojavi bilo koji od ovih simptoma (vidjeti dio 4.8).

Oštećenje funkcije bubrega

Nužan je oprez pri liječenju bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 10 ml/min) jer učinci u tih bolesnika nisu ispitani.

Hipotenzija

Ortostatska hipotenzija: kao i kod drugih antagonista alfa₁-adrenoceptora, pri liječenju tamsulozinom može doći do snižavanja krvnog tlaka, zbog čega rijetko može doći do sinkope. Bolesnike koji se počinju

liječiti lijekom Tamaliz Duo nužno je uputiti da sjednu ili legnu pri pojavi prvih znakova ortostatske hipotenzije (omaglica, slabost) dok simptomi ne prođu.

Da bi se smanjila mogućnost razvoja posturalne hipotenzije, nužno je da bolesnik bude hemodinamički stabilan na terapiji antagonistom alfa₁-adrenoceptora prije započinjanja primjene inhibitora PDE5.

Simptomatska hipotenzija: savjetuje se oprez pri istodobnoj primjeri antagonista alfa₁-adrenoceptora, uključujući tamsulozin, i inhibitora PDE5 (npr. sildenafil, tadalafil, vardenafil). I antagonisti alfa₁-adrenoceptora i inhibitori PDE5 vazodilatatori su koji mogu sniziti krvni tlak. Istodobna primjena tih dviju klasa lijekova može uzrokovati simptomatsku hipotenziju (vidjeti dio 4.5).

Intraoperacijski sindrom meke šarenice

Intraoperacijski sindrom meke šarenice (engl. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS), inačica sindroma sužene zjenice, zabilježen je tijekom operacije katarakte u nekih bolesnika koji su u to vrijeme ili ranije bili liječeni tamsulozinom. IFIS može povećati rizik od komplikacija oka tijekom i nakon operacije. Zato se ne preporučuje započinjanje liječenja Tamalizom Duo u bolesnika koji imaju planiranu operaciju katarakte.

Tijekom preoperacijske procjene, kirurzi koji izvode operaciju i oftalmološki tim moraju obratiti pažnju liječi li se bolesnik u kojeg je planirana operacija katarakte ili je bio liječen lijekom Tamaliz Duo, kako bi osigurali adekvatne mjere za zbrinjavanje IFIS-a tijekom operacije.

Prekid liječenja tamsulozinom 1-2 tjedna prije operacije katarakte se smatra se korisnim, no korist od takvog prekida liječenja i trajanje zaustavljanja terapije prije operacije katarakte još nisu utvrđeni

Oštećenje kapsule

Dutasterid se apsorbira kroz kožu, stoga, žene, djeca i adolescenti moraju izbjegavati kontakt s oštećenim kapsulama (vidjeti dio 4.6). Ako je došlo do kontakta s oštećenim kapsulama, područje kontakta mora se odmah isprati sapunom i vodom.

Inhibitori enzima CYP3A4 i CYP2D6

Istodobna primjena tamsulozinklorida i snažnih CYP3A4 inhibitora (npr. ketokonazola) ili, u manjoj mjeri, snažnih CYP2D6 inhibitora (npr. paroksetina) može povećati izloženost tamsulozinu (vidjeti dio 4.5). Stoga, ne preporučuje se primjena tamsulozinklorida u bolesnika koji uzimaju snažan CYP3A4 inhibitor te se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju umjereni CYP3A4 inhibitor, snažan ili umjereni CYP2D6 inhibitor, kombinaciju oba CYP3A4 i CYP2D6 inhibitora ili u bolesnika za koje je poznato da su spori CYP2D6 metabolizatori.

Oštećenje funkcije jetre

Dutasterid/tamsulozin nije ispitivan u bolesnika s bolešću jetre. Nužan je oprez pri primjeni Tamaliza Duo u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Tamaliz Duo sadrži propilenglikol i natrij.

Ovaj lijek sadrži približno 103 mg propilenglikola u svakoj kapsuli.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s drugim lijekovima za dutasterid/tamsulozin. Navodi u nastavku temelje se na dostupnim informacijama za pojedinačne komponente.

Dutasterid

Za informacije o smanjenju serumskih razina PSA tijekom liječenja dutasteridom i smjernicama za

otkrivanje raka prostate vidjeti dio 4.4.

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku dutasterida

Dutasterid se uglavnom eliminira metaboliziranjem. *In vitro* ispitivanja pokazuju da se taj metabolizam katalizira putem enzima CYP3A4 i CYP3A5. Nisu provedena nikakva službena ispitivanja interakcija sa snažnim CYP3A4 inhibitorima. Međutim, u populacijskom farmakokinetičkom ispitivanju serumske koncentracije dutasterida bile su u prosjeku 1,6 do 1,8 puta veće u bolesnika koji su istodobno liječeni verapamilom i diltiazemom (umjerenim CYP3A4 inhibitorima i inhibitori P-glikoproteina) nego u ostalih bolesnika.

Dugoročna primjena kombinacije dutasterida s lijekovima koji su snažni inhibitori enzima CYP3A4 (npr. ritonavir, indinavir, nefazodon, itrakonazol, ketokonazol primijenjen oralno) može povisiti serumske koncentracije dutasterida. Daljnja inhibicija 5-alfa-reduktaze pri povećanoj izloženosti dutasteridu nije vjerojatna. No ako se primijete nuspojave, moguće je razmotriti smanjenje učestalosti doziranja dutasterida. Potrebno je napomenuti da se u slučaju inhibicije enzima dugo poluvrijeme može dodatno produljiti i može trebati više od 6 mjeseci istodobne terapije prije nego što se postigne novo stanje dinamičke ravnoteže.

Primjena 12 g kolestiramina sat vremena nakon jednokratne doze dutasterida od 5 mg nije utjecala na farmakokinetiku dutasterida.

Učinci dutasterida na farmakokinetiku drugih lijekova

U dvotjednom ispitivanju na malom broju zdravih muškaraca ($n = 24$), dutasterid (0,5 mg dnevno) nije imao učinka na farmakokinetiku tamsulozina niti terazosina. Također, nije bilo naznake farmakodinamičkih interakcija u tom ispitivanju.

Dutasterid nema učinak na farmakokinetiku varfarina niti digoksina. To pokazuje da dutasterid ne inhibira/inducira CYP2C9 niti transportni P-glikoprotein. *In vitro* ispitivanja interakcija pokazuju da dutasterid ne inhibira enzime CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP3A4.

Tamsulozin

Istodobna primjena tamsulozinklorida i lijekova koji mogu sniziti krvni tlak, uključujući anestetička sredstva, inhibitore PDE5 i druge antagoniste alfa₁-adrenoceptora mogla bi dovesti do pojačanih hipotenzivnih učinaka. Dutasterid/tamsulozin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s drugim antagonistima alfa₁-adrenoceptora.

Istodobna primjena tamsulozinklorida i ketokonazola (snažan CYP3A4 inhibitor) dovela je do povećanja C_{max} tamsulozinklorida za faktor 2,2 i AUC-a za faktor 2,8. Istodobna primjena tamsulozinklorida i paroksetina (snažan CYP2D6 inhibitor) dovela je do povećanja vrijednosti C_{max} tamsulozinklorida za faktor 1,3 i AUC-a za faktor 1,6. Slično povećanje izloženosti očekuje se u CYP2D6 sporih metabolizatora u usporedbi s brzim metabolizatorima prilikom istodobne primjene sa snažnim CYP3A4 inhibitorom. Učinci istodobne primjene CYP3A4 i CYP2D6 inhibitora i tamsulozinklorida nisu klinički procijenjeni, no postoji mogućnost značajnog povećanja izloženosti tamsulozinu (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena tamsulozinklorida (0,4 mg) i cimetidina (400 mg svakih šest sati tijekom šest dana) dovela je do smanjenja klirensa (26 %) i povećanja AUC-a (44 %) tamsulozinklorida. Nužan je oprez prilikom primjene dutasterida/tamsulozina u kombinaciji s cimetidinom.

Nije provedeno potpuno ispitivanje interakcije tamsulozinklorida i varfarina. Rezultati iz ograničenih *in vitro* i *in vivo* ispitivanja nisu uvjerljivi. Međutim, diklofenak i varfarin mogu povećati brzinu eliminacije tamsulozina. Nužan je oprez prilikom istodobne primjene varfarina i tamsulozinklorida.

Nisu primijećene interakcije kada se tamsulozinklorid primjenjivao istodobno s atenololom, enalaprilom, nifedipinom ili teofilinom. Istodobna primjena furosemda dovodi do pada plazmatske razine

tamsulozina, no doziranje ne treba prilagođavati jer razine ostaju unutar normalnog raspona.

In vitro niti diazepam niti propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptilin, diklofenak, glibenklamid ili simvastatin ne mijenjaju slobodnu frakciju tamsulozina u ljudskoj plazmi. Jednako tako, tamsulozin ne mijenja slobodne frakcije diazepama, propranolola, triklormetiazida i klormadinona.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Tamaliz Duo je kontraindiciran za primjenu u žena. Nisu provedena ispitivanja učinka dutasterida/tamsulozina na trudnoću, dojenje i plodnost. Navodi u nastavku odražavaju informacije dostupne iz ispitivanja pojedinačnih komponenti (vidjeti dio 5.3).

Trudnoća

Kao i ostali inhibitori 5-alfa-reduktaze, dutasterid inhibira pretvorbu testosterona u dihidrotestosteron i može, ako se primijeni u trudnica koje nose muški fetus, inhibirati razvoj vanjskih genitalija fetusa (vidjeti dio 4.4). Male količine dutasterida pronađene su u sjemenjnoj tekućini ispitanika koji su dobivali dutasterid. Nije poznato hoće li biti negativnih posljedica za muški fetus ako je njegova majka bila izložena sjemenjnoj tekućini bolesnika koji se liječi dutasteridom (rizik je najveći tijekom prvih 16 tjedana trudnoće).

Kao i kod primjene svih inhibitora 5-alfa-reduktaze, kada je bolesnikova partnerica trudna ili bi mogla biti trudna, preporučuje se koristiti prezervativ kako bi se izbjeglo izlaganje partnerice sjemenjnoj tekućini.

Ne postoje dokazi oštećenja fetusa kod primjene tamsulozinklorida u gravidnih ženki štakora i kunića.

Za informacije o nekliničkim podacima, vidjeti dio 5.3.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se dutasterid ili tamsulozin u majčino mlijeko.

Plodnost

Zabilježeno je da dutasterid utječe na karakteristike sjemene tekućine (smanjenje volumena sjemene tekućine te broja i pokretljivost spermija) u zdravih muškaraca (vidjeti dio 5.1). Nije moguće isključiti mogućnost smanjene plodnosti u muškaraca.

Učinci tamsulozinklorida na broj ili funkciju spermija nisu procjenjivani.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka kombinacije dutasterid/tamsulozin na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. No bolesnike treba upozoriti na moguću pojavu simptoma povezanih s ortostatskom hipotenzijom, kao što je omaglica, tijekom uzimanja lijeka Tamaliz Duo.

4.8 Nuspojave

Ovdje prikazani podaci odnose se na istodobnu primjenu dutasterida i tamsulozina iz četverogodišnje analize ispitivanja CombAT (engl. *Combination of Dutasteride and Tamsulosin*), u kojoj su uspoređivani dutasterid od 0,5 mg i tamsulozin od 0,4 mg jednom dnevno tijekom četiri godine kao istodobne terapije ili kao monoterapije. Dokazana je bioekvivalencija kombinacije dutasterid/tamsulozin s istodobnom primjenom dutasterida i tamsulozina (vidjeti dio 5.2). Navedene su i informacije o profilu nuspojava pojedinačnih komponenti (dutasterida i tamsulozina). Imajte na umu da nisu sve nuspojave prijavljene za pojedinačne komponente prijavljene i za kombinaciju dutasterid/tamsulozin te su one navedene kao informacija za liječnika koji propisuje terapiju.

Podaci iz četverogodišnjeg ispitivanja CombAT pokazali su da je incidencija bilo kojeg štetnog događaja povezanog s lijekom prema procjeni ispitivača tijekom prve, druge, treće i četvrte godine liječenja bila redom 22 %, 6 %, 4 % i 2 % za istodobnu terapiju dutasteridom i tamsulozinom, 15 %, 6 %, 3 % i 2 % za monoterapiju dutasteridom i 13 %, 5 %, 2 % i 2 % za monoterapiju tamsulozinom. Veća incidencija štetnih događaja u skupini koja je bila liječena kombiniranom terapijom tijekom prve godine liječenja uzrokovana je većom incidencijom reproduktivnih poremećaja, točnije poremećaja ejakulacije, primijećenih u toj skupini.

Štetni događaji povezani s lijekom prema procjeni ispitivača prijavljeni u incidenciji većoj od ili jednakoj 1 % tijekom prve godine liječenja u ispitivanju CombAT, kliničkim ispitivanjima monoterapije za BPH i ispitivanju REDUCE navedeni su u tablici u nastavku.

Osim toga, nuspojave tamsulozina u nastavku temelje se na javno dostupnim informacijama. Učestalost nuspojava može se povećati kod primjene kombinirane terapije.

Učestalost nuspojava identificiranih u kliničkim ispitivanjima:

Često: $\geq 1/100$ do $< 1/10$, Manje često: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$, Rijetko: $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$, Vrlo rijetko: $< 1/10\,000$. U svakoj skupini klasifikacije organskih sustava nuspojave su prikazane u opadajućem redoslijedu prema stupnju ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Dutasterid + tamsulozin ^a	Dutasterid	Tamsulozin ^c
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Sinkopa	-	-	Rijetko
	Omaglica	Često	-	Često
	Glavobolja	-	-	Manje često
<i>Srčani poremećaji</i>	Zatajenje srca (kompozitni pojam ¹)	Manje često	Manje često ^d	-
	Palpitacije	-	-	Manje često
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Ortostatska hipotenzija	-	-	Manje često
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	Rinitis	-	-	Manje često
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Konstipacija	-	-	Manje često
	Dijareja	-	-	Manje često
	Mučnina	-	-	Manje često
	Povraćanje	-	-	Manje često
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Angioedem	-	-	Rijetko
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	-	Vrlo rijetko
	Urtikarija	-	-	Manje često
	Osip	-	-	Manje često
	Pruritus	-	-	Manje često
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	Prijapizam	-	-	Vrlo rijetko
	Impotencija ³	Često	Često ^b	-
	Promijenjen (smanjen) libido ³	Često	Često ^b	-
	Poremećaji ejakulacije ^{3^A}	Često	Često ^b	Često
	Poremećaji dojki ²	Često	Često ^b	-
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Astenija	-	-	Manje često

^aDutasterid + tamsulozin: iz ispitivanja CombAT – učestalost ovih štetnih događaja smanjuje se tijekom liječenja, od 1. do 4. godine.

^bDutasterid: iz kliničkih ispitivanja monoterapije za BPH.

^cTamsulozin: iz EU *Core Safety Profile*-a za tamsulozin.

^dIspitivanje REDUCE (vidjeti dio 5.1).

¹Kompozitni pojam za zatajenje srca koji uključuje kongestivno zatajenje srca, zatajenje srca, zatajenje lijeve klijetke, akutno zatajenje srca, kardiogeni šok, akutno zatajenje lijeve klijetke, zatajenje desne klijetke, akutno zatajenje desne klijetke, zatajenje klijetke, kardiopulmonalno zatajenje, kongestivnu kardiomiopatiju.

²Uključuje osjetljivost dojki na dodir i povećanje dojki.

³Ovi štetni događaji povezani su s liječenjem dutasteridom (uključujući monoterapiju i kombinaciju s tamsulozinom). Ti štetni događaji mogu potrajati nakon prekida liječenja. Uloga dutasterida u tom zadržanom trajanju nije poznata.

[^]Uključuje smanjenje volumena sjemene tekućine.

OSTALI PODACI

Ispitivanje REDUCE ukazalo je na veću incidenciju raka prostate Gleasonovog skora 8 – 10 u muškaraca koji su liječeni dutasteridom u usporedbi s muškarcima koji su dobivali placebo (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Nije ustanovljeno je li utjecao na rezultate tog ispitivanja učinak dutasterida da smanji volumen prostate ili čimbenici povezani sa samim ispitivanjem.

U kliničkim ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je rak dojke u muškaraca (vidjeti dio 4.4).

Podaci nakon stavljanja lijeka u promet

Nuspojave na temelju iskustva nakon stavljanja lijeka u promet diljem svijeta utvrđuju se putem spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet, pa njihova stvarna učestalost nije poznata.

Dutasterid

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: alergijske reakcije, uključujući osip, pruritus, urtikariju, lokalizirani edem i angioedem.

Psihijatrijski poremećaji

Nepoznato: depresija

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: alopecija (prvenstveno gubitak dlaka na tijelu), hipertrihoza.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Nepoznato: bol u testisima i oticanje testisa.

Tamsulozin

Prijave intraoperacijskog sindroma meke šarenice (IFIS), inačice sindroma sužene zjenice, nastalog tijekom operacije katarakte, povezane su s antagonistima alfa₁-adrenoceptora, uključujući tamsulozin, tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

Osim toga, u vezi s primjenom tamsulozina prijavljeni su: fibrilacija atrijska, aritmija, tahikardija, dispneja, epistaksa, zamagljen vid, oštećenje vida, multififormni eritem, ekfolijativni dermatitis, poremećaj ejakulacije, retrogradna ejakulacija, nemogućnost ejakulacije i suhoća u ustima. Učestalost događaja i uloga tamsulozina kao njihovog uzroka ne može se pouzdano utvrditi.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nisu dostupni podaci o predoziranju dutasteridom/tamsulozinom. Navodi u nastavku temelje se na dostupnim informacijama za pojedinačne komponente.

Dutasterid

U ispitivanjima na dobrovoljcima primjenjivane su pojedinačne doze dnevne doze dutasterida do 40 mg/dan (doza 80 puta veća od terapijske doze) tijekom 7 dana i nisu primijećeni značajni problemi vezano uz sigurnost primjene lijeka. U kliničkim ispitivanjima doze od 5 mg dnevno primjenjivane su u ispitanika tijekom 6 mjeseci bez dodatnih nuspojava uz one koje su primijećene pri terapijskim dozama od 0,5 mg. Ne postoji specifičan antidot za dutasterid, pa je kod sumnje na predoziranje potrebno provesti odgovarajuće simptomatsko i suportivno liječenje.

Tamsulozin

Zabilježeno je akutno predoziranje dozom od 5 mg tamsulozinklorida. Primijećeni su akutna hipotenzija (sistolički krvni tlak od 70 mmHg), povraćanje i dijareja, koji su liječeni nadoknadom tekućine i bolesnik je mogao biti otpušten iz bolnice isti dan. U slučaju akutne hipotenzije nakon predoziranja nužno je pružiti kardiovaskularnu potporu. Krvni tlak i srčana frekvencija mogu se vratiti unutar normalnih vrijednosti ako se bolesnika polegne. Ako to ne pomogne, mogu se primijeniti tekućine za povećanje volumena i, prema potrebi, vazopresori. Nužno je pratiti funkciju bubrega i primijeniti opće suportivne mjere. Izgledno je da dijaliza neće biti od pomoći jer tamsulozin ima vrlo visoku sposobnost vezanja na proteine plazme.

Može se izazvati povraćanje da bi se smanjila apsorpcija. Kada se radi o velikim količinama, može se provesti ispiranje želuca i primijeniti aktivni ugljen i osmotski laksativ kao što je natrijev sulfat.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: urološki lijekovi, antagonisti alfa-adrenoreceptora;

ATK oznaka: G04CA52.

Dutasterid/tamsulozin je kombinacija dvaju lijekova: dutasterida, dvojnog inhibitora 5- α -reduktaze (5 ARI) i tamsulozinklorida, antagonista α_{1a} i α_{1d} -adrenoreceptora. Ti lijekovi imaju komplementarne mehanizme djelovanja koji brzo poboljšavaju simptome, protok urina i smanjuju rizik od akutne retencije urina (AUR) i potrebu za kirurškim zahvatom povezanim s BPH-om.

Dutasterid inhibira oba izoenzima 5-alfa reduktaze (tip 1 i tip 2) koji su odgovorni za pretvorbu testosterona u dihidrotestosteron (DHT). DHT je androgen koji je prvenstveno odgovoran za rast prostate i razvoj

BPH-a. Tamsulozin inhibira α_{1a} i α_{1d} adrenergičke receptore u fibromuskularnoj stromi prostate i vratu mokraćnog mjehura. Otprilike 75 % α_1 -receptora u prostati su podtipa α_{1a} .

Istodobna primjena dutasterida i tamsulozina

Sljedeći navodi odražavaju dostupne informacije o istodobnoj terapiji dutasteridom i tamsulozinom.

Liječenje dutasteridom od 0,5 mg/dan (n = 1623), tamsulozinom 0,4 mg/dan (n = 1611) ili istodobnom primjenom dutasterida od 0,5 mg i tamsulozina od 0,4 mg (n = 1610) procjenjivano je u muških ispitanika s umjerenim do teškim simptomima BPH-a koji su imali volumen prostate ≥ 30 ml i PSA vrijednosti u

rasponu od 1,5 – 10 ng/ml u četverogodišnjem multicentričnom, multinacionalnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju u paralelnim skupinama. Otprilike 53 % ispitanika bilo je prethodno liječeno inhibitorom 5-alfa-reduktaze ili antagonistom alfa₁-adrenoceptora. Primarna mjera ishoda djelotvornosti tijekom prve 2 godine liječenja bila je promjena u Internacionalnom zbroju simptoma prostate (engl. *International Prostate Symptom Score*, IPSS), upitniku od 8 pitanja baziranih na indeksu AUA-SI s dodatnim pitanjem o kvaliteti života. Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti nakon 2 godine uključivale su maksimalnu brzinu protoka urina (Q_{max}) i volumen prostate. Kombinacija je postigla značajan rezultat IPSS-a od 3. mjeseca u usporedbi s dutasteridom i od 9. mjeseca u usporedbi s tamsulozinom. Za Q_{max} kombinacija je postigla značajan rezultat od 6. mjeseca u usporedbi s dutasteridom i s tamsulozinom.

Kombinacija dutasterida i tamsulozina pruža značajno poboljšanje simptoma u odnosu na svaku od pojedinih komponenti primijenjenih samostalno. Nakon 2 godine liječenja kombinirano liječenje je pokazalo statistički značajno poboljšanje prilagođene srednje vrijednosti u zbroju simptoma u odnosu na početnu vrijednost od -6,2 jedinice.

Poboljšanje prilagođene srednje vrijednosti brzine protoka urina u odnosu na početnu vrijednost bilo je 2,4 ml/s za istodobnu terapiju, 1,9 ml/s za dutasterid i 0,9 ml/s za tamsulozin. Poboljšanje prilagođene srednje vrijednosti BII indeksa (engl. *BPH Impact Index*, BII) u odnosu na početnu vrijednost bilo je -2,1 jedinica za istodobnu terapiju, -1,7 za dutasterid i -1,5 za tamsulozin.

Ta poboljšanja brzine protoka i indeksa BII bila su statistički značajna za istodobnu terapiju u usporedbi s obje monoterapije.

Smanjenje ukupnog volumena prostate i volumena tranzicijske zone nakon 2 godine liječenja bilo je statistički značajno za istodobnu terapiju u usporedbi s monoterapijom tamsulozinom.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti nakon 4 godine liječenja bila je vrijeme do prvog od sljedećih događaja: AUR-a ili kirurškog zahvata povezanog s BPH-om. Nakon 4 godine liječenja, kombinirana terapija statistički je značajno smanjila rizik od AUR-a ili kirurškog zahvata povezanog s BPH-om

(65,8 %-tno smanjenje rizika $p < 0,001$ [95 % CI od 54,7 % do 74,1 %]) u usporedbi s monoterapijom tamsulozinom. Incidencija AUR-a ili kirurškog zahvata povezanog s BPH-om do 4. godine bila je 4,2 % za kombiniranu terapiju i 11,9 % za tamsulozin ($p < 0,001$). U usporedbi s monoterapijom dutasteridom kombinirana terapija smanjila je rizik od AUR-a ili kirurškog zahvata povezanog s BPH-om za 19,6 % ($p = 0,18$ [95 % CI od -10,9 % do 41,7 %]). Incidencija AUR-a ili kirurškog zahvata povezanog s BPH-om do 4. godine bila je 5,2 % za dutasterid.

Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti nakon 4 godine liječenja uključivale su vrijeme do kliničke progresije (definirano kao kombinacija: pogoršanja IPSS-a za ≥ 4 boda, događaja AUR-a povezanih s BPH-om, inkontinencije, infekcije urinarnog trakta (UTI) i bubrežne insuficijencije), promjenu u IPSS-u, maksimalnoj brzini protoka urina (Q_{max}) i volumenu prostate. IPSS je upitnik od 8 pitanja baziranih na indeksu AUA-SI s dodatnim pitanjem o kvaliteti života. U nastavku su navedeni rezultati nakon 4 godine liječenja:

Parametar	Vremenska točka	Kombinacija	Dutasterid	Tamsulozin
AUR ili kirurški zahvat povezan s BPH-om (%)	Incidencija u 48. mjesecu	4,2	5,2	11,9 ^a
Klinička progresija* (%)	48. mjesec	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a
IPSS (jedinice)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^u	[16,4] -3,8 ^a
Q_{max} (ml/s)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a
Volumen prostate (ml)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (% promjene)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a

	u odnosu na početnu vrijednost)			
<i>Volumen tranzicijske zone prostate (ml)[#]</i>	[Početna vrijednost] 48. mjesec (% promjene u odnosu na početnu vrijednost)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
<i>Indeks utjecaja BPH-a (BPH Impact Index; BII) (jedinice)</i>	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^u	[5,3] -1,2 ^a
<i>8. pitanje u IPSS-u (zdravstveni status povezan s BPH-om) (jedinice)</i>	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^u	[3,6] -1,1 ^a

Početne vrijednosti su srednje vrijednosti, a promjene u odnosu na početnu vrijednost su prilagođene srednje vrijednosti promjena.

* Klinička progresija definirano je kao kombinacija: pogoršanja IPSS-a za ≥ 4 boda, događaja AUR-a povezanih s BPH-om, inkontinencije, UTI-ja i bubrežne insuficijencije.

[#] Izmjereno u odabranim centrima (13 % randomiziranih ispitanika)

^a Kombinacija je postigla značajan rezultat ($p < 0,001$) naspram tamsulozina u 48. mjesecu

^b Kombinacija je postigla značajan rezultat ($p < 0,001$) naspram dutasterida u 48. mjesecu

Dutasterid

Dutasterid od 0,5 mg/dan bio je uspoređivan s placebom u 4325 muških ispitanika s umjerenim do teškim simptomima BPH-a koji su imali volumen prostate ≥ 30 ml i PSA vrijednost u rasponu od 1,5 do 10 ng/ml u trima dvogodišnjim multicentričnim, multinacionalnim, placebom kontroliranim, dvostruko slijepim ispitivanjima primarne djelotvornosti. Ispitivanja su produžena do 4 godine, kao nastavak ispitivanja otvorenog tipa, pri čemu su svi ispitanici koji su ostali u ispitivanju dobivali dutasterid u istoj dozi od 0,5 mg. 37 % Ispitanika početno randomizirani za dobivanje placeba i 40 % ispitanika koji su randomizirani za dobivanje dutasterida ostalo je u ispitivanju 4 godine. Većina (71 %) od 2340 ispitanika u nastavku otvorenog ispitivanja završila je 2 dodatne godine tzv. "otvorenog" liječenja.

Najvažniji pokazatelji kliničke djelotvornosti bili su Indeks simptoma Američkog urološkog društva (engl. *American Urological Association Symptom Index*, AUA-SI), maksimalni protok urina (Q_{max}) i incidencija akutne retencije urina i kirurškog zahvata povezanog s BPH-om.

AUA-SI je upitnik sa sedam pitanja o simptomima povezanim s BPH-om, a maksimalni zbroj bodova iznosi 35. Na početku prosječni zbroj bodova iznosio je otprilike 17. Nakon šest mjeseci, jedne i dvije godine liječenja skupina koja je dobivala placebo imala je poboljšanje u prosjeku za 2,5, 2,5 odnosno 2,3 boda, dok je skupina koja je dobivala dutasterid imala poboljšanje za 3,2, 3,8 odnosno 4,5 bodova. Razlike između skupina bile su statistički značajne. Poboljšanje indeksa AUA-SI vidljivo tijekom prve 2 godine dvostruko-slijepe terapije održano je i tijekom dodatne 2 godine nastavka otvorenog ispitivanja.

Q_{max} (maksimalni protok urina)

Srednja početna vrijednost Q_{max} za ispitivanja bila je otprilike 10 ml/s (normalni $Q_{max} \geq 15$ ml/s). Nakon jedne i dvije godine liječenja protok u skupini koja je dobivala placebo poboljšao se redom za 0,8 i 0,9 ml/s te redom za 1,7 i 2,0 ml/s u skupini koja je dobivala dutasterid. Razlika između skupina bila je statistički značajna između 1. i 24. mjeseca. Povećanje maksimalne brzine protoka urina tijekom prve 2 godine dvostruko-slijepe terapije očuvano je i tijekom dodatne 2 godine nastavka otvorenog ispitivanja.

Akutna retencija urina i kirurška intervencija

Nakon dvije godine liječenja incidencija AUR-a bila je 4,2 % u skupini koja je dobivala placebo naspram 1,8 % u skupini koja je dobivala dutasterid (57 %-tno smanjenje rizika). Razlika je statistički značajna i ukazuje da treba liječiti 42 bolesnika (95 % CI 30 – 73) dvije godine da bi se izbjegao jedan slučaj AUR-a.

Incidencija kirurškog zahvata povezanog s BPH-om nakon dvije godine bila je 4,1 % u skupini koja je dobivala placebo i 2,2 % u skupini koja je dobivala dutasterid (48 %-tno smanjenje rizika). Razlika je statistički značajna i ukazuje da treba liječiti 51 ispitanika (95 % CI 33 – 109) dvije godine da bi se izbjegla jedna kirurška intervencija.

Dlakavost

Učinak dutasterida na dlakavost nije formalno ispitan tijekom ispitivanja faze III, međutim, inhibitori 5-alfa-reduktaze mogli bi smanjiti gubitak kose i potaknuti rast kose u ispitanika s muškom androgenom alopecijom.

Funkcija štitnjače

Funkcija štitnjače procijenjena je u jednogodišnjem ispitivanju u zdravih muškaraca. Razine slobodnog tiroksina ostale su stabilne tijekom liječenja dutasteridom, no razine TSH-a bile su blago povišene (za 0,4 MCIU/ml) u usporedbi s placeboom na kraju jednogodišnjeg liječenja. Međutim, budući da su razine TSH-a bile varijabilne, da je medijan raspona TSH-a (1,4 – 1,9 MCIU/ml) ostao u normalnim granicama (0,5 – 5/6 MCIU/ml), da su razine slobodnog tiroksina bile stabilne unutar normalnog raspona i slične za placebo i dutasterid, promjene TSH-a nisu se smatrale klinički značajnima. Nijedno kliničko ispitivanje nije pokazalo da dutasterid štetno utječe na funkciju štitnjače.

Neoplazija dojke

U dvogodišnjem kliničkom ispitivanju, u kojemu je izloženost dutasteridu iznosila 3374 bolesnik-godina, i koje je u vrijeme registracije produženo za 2 godine nastavkom otvorenog ispitivanja, zabilježena su dva slučaja raka dojke u muškaraca liječenih dutasteridom, a jedan slučaj zabilježen je u skupini ispitanika koji su dobivali placebo. U četverogodišnjim kliničkim ispitivanjima CombAT i REDUCE, u kojima je izloženost dutasteridu iznosila 17 489 bolesnik-godina, a izloženost kombinaciji dutasterida i tamsulozina 5027 bolesnik-godina, nisu zabilježeni slučajevi raka dojke niti u jednoj od ispitivanih skupina.

Dva epidemiološka ispitivanja s kontrolnim skupinama, jedno provedeno na temelju podataka iz američke (n = 339 slučajeva raka dojke i n = 6780 u kontrolnoj skupini), a drugo na temelju podataka iz britanske (n = 398 slučajeva raka dojke i n = 3930 u kontrolnoj skupini) baze zdravstvenih podataka, nisu pokazala povećanje rizika od razvoja raka dojke u muškaraca uz primjenu inhibitora 5-alfa-reduktaze (vidjeti dio 4.4). Rezultati iz prvog ispitivanja nisu ukazali na pozitivnu povezanost raka dojke u muškaraca (relativni rizik za ≥ 1 godine primjene prije dijagnoze raka dojke u usporedbi s < 1 godine primjene: 0,70; 95 % CI 0,34, 1,45). U drugom ispitivanju procijenjeni omjer izgleda za rak dojke povezan s primjenom inhibitora 5-alfa-reduktaze u usporedbi s time kada se oni ne primjenjuju bio je 1,08; 95 % CI 0,62, 1,87).

Nije utvrđeno postoji li uzročno-posljedična veza između raka dojke u muškaraca i dugotrajne primjene dutasterida.

Učinci na plodnost u muškaraca

Učinci dutasterida u dozi od 0,5 mg/dan na karakteristike sjemene tekućine ispitivani su u zdravih dobrovoljaca u dobi od 18 do 52 godine (n = 27 dutasterid, n = 23 placebo) tijekom 52 tjedna liječenja i 24 tjedna praćenja nakon liječenja. Nakon 52 tjedna srednji postotci smanjenja ukupnog broja spermija, volumena sjemene tekućine i pokretljivosti spermija u odnosu na početne vrijednosti iznosili su 23 %, 26 % odnosno 18 % u skupini liječenoj dutasteridom nakon prilagodbe prema promjenama u odnosu na početnih vrijednosti u skupini koja je dobivala placebo. Koncentracija i morfologija spermija nisu se mijenjale. Nakon 24 tjedna praćenja nakon liječenja srednji postotak promjene ukupnog broja spermija u skupini koja je dobivala dutasterid ostao je 23 % niži nego na početku. Iako su srednje vrijednosti za sve parametre u svim vremenskim točkama ostale unutar granica normalnih raspona i nisu ispunile unaprijed

postavljene kriterije za klinički značajnu promjenu (30 %), u dva ispitanika u skupini koja je dobivala dutasterid zabilježeno je smanjenje broja spermija za više od 90 % od početnih vrijednosti nakon 52 tjedna, uz djelomični oporavak tijekom dodatna 24 tjedna praćenja. Ne može se isključiti mogućnost smanjene plodnosti u muškaraca.

Kardiovaskularni štetni događaji

U četverogodišnjem kliničkom ispitivanju BPH-a u kojem je ispitan dutasterid u kombinaciji s tamsulozinom u 4844 muškarca (ispitivanje CombAT) incidencija zatajenja srca (kao kompozitnog pojma) u skupini koja je uzimala kombinaciju lijekova (14/1610, 0,9 %) bila je viša nego u ijednoj skupini koja je dobivala monoterapiju dutasteridom (4/1623, 0,2 %) i tamsulozinom (10/1611, 0,6 %).

U zasebnom četverogodišnjem ispitivanju u koje je bio uključen 8231 muškarac u dobi od 50 do 75 godina, s prethodnom negativnom biopsijom na rak prostate i početnom PSA vrijednošću između 2,5 ng/ml i 10,0 ng/ml u muškaraca u dobi od 50 do 60 godina ili 3 ng/ml i 10,0 ng/ml u muškaraca starijih od 60 godina) (ispitivanje REDUCE), incidencija zatajenja srca (kao kompozitnog pojma) bila je veća u ispitanika koji su dobivali dutasterid od 0,5 mg jednom dnevno (30/4105, 0,7 %) nego u ispitanika koji su dobivali placebo (16/4.126, 0,4 %). Naknadna analiza tog ispitivanja ukazala je na veću incidenciju zatajenja srca (kao kompozitnog pojma) u ispitanika koji su istodobno dobivali dutasterid i antagonist alfa₁-adrenoceptora (12/1152, 1,0 %) u usporedbi s ispitanicima koji su dobivali dutasterid bez antagonist alfa₁-adrenoceptora (18/2953, 0,6 %), placebo i antagonist alfa₁-adrenoceptora (1/1399, <0,1 %) ili placebo bez antagonist alfa₁-adrenoceptora (15/2727, 0,6 %).

Meta-analiza 12 randomiziranih, placebo ili komparatorom kontroliranih kliničkih ispitivanja (n = 18 802) u kojima su procjenjivani rizici od razvoja kardiovaskularnih štetnih događaja zbog primjene dutasterida (usporedbom s kontrolama) nije pokazala konzistentno, statistički značajno povećanje rizika od zatajenja srca (RR 1,05; 95 % CI 0,71, 1,57), akutnog infarkta miokarda (RR 1,00; 95 % CI 0,77, 1,30) ili moždanog udara (RR 1,20; 95 % CI 0,88, 1,64).

Rak prostate i tumori visokog stupnja maligniteta

U četverogodišnjoj usporedbi placeba i dutasterida u kojoj je bio uključen 8231 muškarac u dobi od 50 do 75 godina, s prethodnom negativnom biopsijom na rak prostate i početnom PSA vrijednošću između 2,5 ng/ml i 10,0 ng/ml u muškaraca u dobi od 50 do 60 godina ili 3 ng/ml i 10,0 ng/ml u muškaraca starijih od 60 godina) (ispitivanje REDUCE), 6706 ispitanika imalo je dostupne podatke o biopsiji prostate iglom (zadnom prvenstveno protokolom ispitivanja), koji su korišteni za analizu radi određivanja vrijednosti Gleasonovog skora. Rak prostate dijagnosticiran je u 1517 ispitanika u ispitivanju. Za većinu slučajeva raka prostate koji su se otkrili biopsijom dijagnosticiran je nizak stupanj maligniteta (Gleasonov skor 5 – 6, 70%).

Incidencija raka prostate Gleasonovog skora 8 – 10 bila je veća u skupini koja je dobivala dutasterid (n = 29, 0,9 %) nego u skupini koja je dobivala placebo (n = 19, 0,6 %) (p = 0,15). U prvoj i drugoj godini broj ispitanika s rakom prostate Gleasonovog skora 8 – 10 bio je sličan u skupini koja je dobivala dutasterid (n = 17, 0,5 %) i onoj koja je dobivala placebo (n = 18, 0,5 %). U trećoj i četvrtoj godini više slučajeva raka prostate Gleasonovog skora 8 – 10 dijagnosticirano je u skupini koja je dobivala dutasterid (n = 12, 0,5 %) nego u skupini koja je dobivala placebo (n = 1, <0,1 %) (p = 0,0035). Nisu dostupni podaci o učinku dutasterida nakon četiri godine u muškaraca s rizikom od razvoja raka prostate. Postotak ispitanika s dijagnosticiranim rakom prostate Gleasonovog skora 8 – 10 bio je konzistentan tijekom ispitivanja (u 1. i 2. godini i u 3. i 4. godini) u skupini koja je uzimala dutasterid (0,5 % u svakom vremenskom razdoblju), dok je u skupini koja je uzimala placebo postotak ispitanika s dijagnosticiranim rakom prostate Gleasonovog skora 8 – 10 bio niži u 3. i 4. godini nego u 1. i 2. godini (<0,1 % naspram 0,5 %) (vidjeti dio 4.4). Nije bilo razlika u incidenciji raka prostate Gleasonovog skora 7 – 10 (p = 0,81). U dodatnom dvogodišnjem ispitivanju u razdoblju praćenja ispitivanja REDUCE nije identificiran niti jedan novi slučaj raka prostate Gleasonovog skora 8 – 10.

U četverogodišnjem ispitivanju BPH-a (ispitivanje CombAT), u kojem protokolom ispitivanja nije predviđena biopsija i u kojem su sve dijagnoze raka prostate temeljene na indiciranoj biopsiji, stope raka

prostate Gleasonovog skora 8 – 10 bile su (n = 8, 0,5 %) za dutasterid, (n = 11, 0,7 %) za tamsulozin i (n = 5, 0,3 %) za kombiniranu terapiju.

Četiri različita epidemiološka ispitivanja populacije (od kojih su se dva temeljila na ukupnoj populaciji od 174 895, jedno na populaciji od 13 892 i jedno na populaciji od 38 058 ispitanika) pokazala su da primjena inhibitora 5-alfa-reduktaze nije povezana s pojavom raka prostate visokog stupnja maligniteta, raka prostate niti s ukupnom smrtnošću.

Odnos između dutasterida i raka prostate visokog stupnja maligniteta nije jasan.

Učinci na spolnu funkciju

Učinci kombinacije dutasterida i tamsulozina na spolnu funkciju procjenjivali su se u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju provedenom u spolno aktivnih muškaraca s BPH-om (n = 243 za kombinaciju dutasterida i tamsulozina, n = 246 za placebo). Nakon 12 mjeseci zabilježeno je statistički značajno ($p < 0,001$) veće smanjenje (pogoršanje) rezultata prema Upitniku o muškom spolnom zdravlju (engl. *Men's Sexual Health Questionnaire*, MSHQ) u skupini koja je dobivala kombinaciju. Smanjenje je uglavnom bilo povezano s pogoršanjem u domenama ejakulacije i ukupnog zadovoljstva, a ne u domenama erekcije. Ti učinci nisu utjecali na percepciju ispitanika o kombinaciji dutasterida i tamsulozina, koju su ocjenjivali statistički značajno većim stupnjem zadovoljstva tijekom 12 mjeseci ispitivanja u usporedbi s placebom ($p < 0,05$). U tom su se ispitivanju štetni učinci na spolnu funkciju javljali tijekom 12 mjeseci liječenja, a približno polovica ih se povukla unutar 6 mjeseci nakon prestanka liječenja.

Poznato je da kombinacija dutasterida i tamsulozina kao i monoterapija dutasteridom uzrokuju nuspojave u pogledu spolne funkcije (vidjeti dio 4.8).

Kao što je primijećeno u drugim kliničkim ispitivanjima, uključujući ispitivanja CombAT i REDUCE, incidencija štetnih događaja povezanih sa spolnom funkcijom smanjuje se tijekom vremena s nastavkom liječenja.

Tamsulozin

Tamsulozin povećava brzinu maksimalnog protoka urina. Smanjuje opstrukciju relaksirajući glatko mišićje u prostati i uretri, umanjujući time smetnje mokrenja. Također smanjuje nadražujuće simptome u kojima nestabilnost mokraćnog mjehura igra važnu ulogu. Ti učinci na nadražujuće i opstruktivne simptome održavaju se tijekom dugotrajne terapije. Potreba za kirurškim zahvatom ili kateterizacijom značajno se odgađaju.

Antagonisti α_1 -adrenoreceptora mogu sniziti krvni tlak smanjivanjem perifernog otpora. Tijekom ispitivanja tamsulozina nisu zabilježena klinički značajna sniženja krvnog tlaka.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Dokazana je bioekvivalencija između kombinacije dutasterid/tamsulozin i istodobne primjene pojedinačnih, zasebnih kapsula dutasterida i tamsulozina.

Ispitivanje bioekvivalencije s jednom dozom provedeno je u stanju natašte i nakon obroka. Primijećeno je 30 %-tno smanjenje vrijednosti $C_{\max}$ za komponentu tamsulozina u kombinaciji dutasterid/tamsulozin nakon obroka u usporedbi sa stanjem natašte. Hrana nije imala učinka na AUC tamsulozina.

Apsorpcija

Dutasterid

Vršna koncentracija dutasterida u serumu nakon oralne primjene pojedinačne doze od 0,5 mg postiže se

nakon 1 – 3 sata. Apsolutna bioraspoloživost iznosi oko 60 %. Unos hrane ne utječe na bioraspoloživost dutasterida.

Tamsulozin

Tamsulozin se apsorbira iz crijeva i gotovo je u potpunosti bioraspoloživ. I brzina i stupanj apsorpcije tamsulozina smanjuju se ako se lijek uzme unutar 30 minuta od obroka. Ujedačenost apsorpcije može se postići uzimanjem kombinacije dutasterid/tamsulozin uvijek nakon istog obroka. Tamsulozin pokazuje izloženost u plazmi proporcionalnu primijenjenoj dozi.

Nakon primjene pojedinačne doze tamsulozina nakon obroka, vršne koncentracije tamsulozina u plazmi postižu se nakon otprilike 6 sati i u stanju dinamičke ravnoteže, koja se postiže do 5. dana višekratnog doziranja, srednja vrijednost C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika viša je za oko dvije trećine nego ona postignuta nakon primjene pojedinačne doze. Iako je ovo primijećeno u starijih bolesnika, očekuje se da isto vrijedi i za mlađe bolesnike.

Distribucija

Dutasterid

Dutasterid ima veliki volumen distribucije (od 300 do 500 l) i visoku sposobnost vezanja na proteine plazme (> 99,5 %). Nakon dnevnog doziranja koncentracije dutasterida u serumu postižu 65 % koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže nakon mjesec dana liječenja, a otprilike 90 % nakon 3 mjeseca. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže (C_{ss}) od otprilike 40 ng/ml postižu se nakon 6 mjeseci primjene doze od 0,5 mg jednom na dan. Prosječno 11,5 % dutasterida iz seruma prelazi u sjemenu tekućinu.

Tamsulozin

Sposobnost vezanja tamsulozina na proteine plazme u ljudi iznosi otprilike 99 %. Volumen distribucije je malen (oko 0,2 l/kg).

Biotransformacija

Dutasterid

Dutasterid se ekstenzivno metabolizira *in vivo*. *In vitro* dutasterid se metabolizira pomoću citokroma P450 3A4 i 3A5 u tri monohidroksilirana metabolita i jedan dihidroksilirani metabolit.

Nakon oralne primjene dutasterida u dozi od 0,5 mg/dan do stanja dinamičke ravnoteže, od 1,0 % do 15,4 % (srednja vrijednost od 5,4 %) primijenjene doze izlučuje se nepromijenjeno fecesom. Ostatak se izlučuje fecesom u obliku 4 glavna metabolita koji obuhvaćaju 39 %, 21 %, 7 % i 7 % lijeka te 6 manjih metabolita (svaki manje od 5 %). Nepromijenjeni dutasterid nalazi se u ljudskom urinu samo u tragovima (manje od 0,1 % doze).

Tamsulozin

U ljudi ne postoji enantiomerička biokonverzija iz tamsulozinklorida [R(-) izomer] u S(+) izomer. Tamsulozinklorid ekstenzivno se metabolizira enzimima citokroma P450 u jetri i manje od 10 % doze izlučuje se nepromijenjeno u urinu. Međutim, farmakokinetički profil metabolita u ljudi nije ustanovljen. *In vitro* rezultati ukazuju da su u metabolizam tamsulozina uključeni CYP3A4 i CYP2D6, uz manje sudjelovanje drugih CYP izoenzima. Inhibicija enzima u jetri koji metaboliziraju lijekove može dovesti do povećanja izloženosti tamsulozinu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Metaboliti tamsulozinklorida podliježu opsežnoj konjugaciji u glukuronid ili sulfat prije bubrežnog izlučivanja.

Eliminacija

Dutasterid

Eliminacija dutasterida ovisna je o dozi i može se opisati pomoću dva paralelna eliminacijska puta, jednog

kod kojeg dolazi do saturacije u klinički značajnim koncentracijama i drugog kod kojeg ne dolazi do saturacije.

Kod niskih koncentracija u serumu (manje od 3 ng/ml) dutasterid se izlučuje brzo pomoću oba eliminacijska puta: jednog ovisnog o koncentraciji i drugog neovisnog o koncentraciji. Pojedinačna doza od 5 mg ili manja ima brzi klirens i kratko poluvrijeme eliminacije od 3 do 9 dana.

Pri terapijskim koncentracijama, nakon ponavljane doze od 0,5 mg/dan, dominira sporiji linearni eliminacijski put, a poluvrijeme eliminacije iznosi otprilike 3 – 5 tjedana.

Tamsulozin

Tamsulozin i njegovi metaboliti se uglavnom izlučuju u urin, pri čemu se oko 9 % doze izluči kao nepromijenjena djelatna tvar.

Nakon intravenske ili oralne primjene formulacije s trenutnim oslobađanjem poluvrijeme eliminacije tamsulozina u plazmi iznosi od 5 do 7 sati. Zbog farmakokinetike kontrolirane stopom apsorpcije kapsula tamsulozina s prilagođenim oslobađanjem prividno poluvrijeme eliminacije tamsulozina nakon obroka iznosi otprilike 10 sati, a u stanju dinamičke ravnoteže oko 13 sati.

Starije osobe

Dutasterid

Farmakokinetika dutasterida ispitana je u 36 zdravih muških ispitanika u dobi od 24 do 87 godina nakon primjene pojedinačne doze od 5 mg dutasterida. Nije bilo značajnog utjecaja dobi na izloženost dutasteridu, no poluvrijeme je bilo kraće u muškaraca mlađih od 50 godina. Poluvrijeme nije bilo statistički različito u usporedbi skupine ispitanika od 50 – 69 godina sa skupinom ispitanika starijih od 70 godina.

Tamsulozin

Usporedba ukupne izloženosti (AUC) tamsulozinkloridu i poluvremena u ukriženim ispitivanjima (engl. *cross-study*) ukazuje na to da farmakokinetička raspoloživost tamsulozinklorida može biti blago produžena u starijih muškaraca u odnosu na mlađe, zdrave ispitanike. Unutarnji klirens neovisan je o vezanju tamsulozinklorida na AAG, ali se smanjuje s dobi, što rezultira 40 %-tnim povećanjem ukupne izloženosti (AUC) u ispitanika u dobi od 55 do 75 godina u odnosu na ispitanike u dobi od 20 do 32 godine.

Oštećenje funkcije bubrega

Dutasterid

Učinak oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku dutasterida nije ispitan. Međutim, manje od 0,1 % koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže pri dozi od 0,5 mg dutasterida pronađeno je u ljudskom urinu, stoga se ne predviđa klinički značajno povećanje koncentracije dutasterida u plazmi bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom (vidjeti dio 4.2).

Tamsulozin

Farmakokinetika tamsulozinklorida uspoređivana je u 6 ispitanika s blagim do umjerenim ($30 \leq CL_{cr} < 70$ ml/min/1,73 m²) ili umjerenim do teškim ($10 \leq CL_{cr} < 30$ ml/min/1,73 m²) oštećenjem funkcije bubrega i u 6 zdravih ispitanika ($CL_{cr} > 90$ ml/min/1,73 m²). Dok je promjena u ukupnoj koncentraciji tamsulozinklorida u plazmi zamijećena kao posljedica promijenjenog vezanja na AAG, koncentracija nevezanog (aktivnog) tamsulozinklorida, kao i unutarnji klirens, ostali su relativno konstantni.

Prema tome, bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ne zahtijevaju prilagodbu doze kapsula tamsulozinklorida. Međutim, treba napomenuti da bolesnici s terminalnim stadijem bolesti bubrega ($CL_{cr} < 10$ ml/min/1,73 m²) nisu ispitivani.

Oštećenje funkcije jetre

Dutasterid

Učinak oštećene jetrene funkcije na farmakokinetiku dutasterida još nije ispitan (vidjeti dio 4.3). Budući da se dutasterid uglavnom eliminira metabolizmom, očekuje se da će razine dutasterida u plazmi u tih bolesnika biti povišene i da će poluvrijeme dutasterida biti produljeno (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Tamsulozin

Farmakokinetika tamsulozinklorida uspoređivana je u 8 ispitanika s umjereno oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh klasifikacija: A i B) te u 8 zdravih ispitanika. Dok je promjena u ukupnoj koncentraciji tamsulozinklorida u plazmi zabilježena kao posljedica promijenjenog vezanja na AAG, koncentracija nevezanog (aktivnog) tamsulozinklorida nije se značajnije promijenila, a zabilježena je samo umjerena promjena unutarnjeg klirensa (32 %) nevezanog tamsulozinklorida. Prema tome, bolesnici s umjerenim oštećenjem funkcije jetre ne zahtijevaju prilagodbu doze tamsulozinklorida.

Tamsulozinklorid nije bio ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena neklinička ispitivanja kombinacije dutasterid/tamsulozin. Dutasterid i tamsulozinklorid pojedinačno su bili opsežno istraživani u ispitivanjima toksičnosti na životinjama, a rezultati su bili u skladu s poznatim farmakološkim djelovanjem inhibitora 5-alfa-reduktaze i antagonista alfa₁-adrenoceptora. Navodi u nastavku temelje se na dostupnim informacijama za pojedinačne komponente.

Dutasterid

Ispitivanja opće toksičnosti, genotoksičnosti i kancerogenosti nisu ukazala na poseban rizik za ljude.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u mužjaka štakora pokazala su smanjenu težinu prostate i sjemenih mjehurića, smanjenu sekreciju akcesornih genitalnih žlijezda i redukciju pokazatelja fertiliteta (uzrokovanu farmakološkim učinkom dutasterida). Klinički značaj tih nalaza nije poznat.

Kao i kod ostalih inhibitora 5-alfa-reduktaze primijećena je feminizacija muških fetusa u štakora i kunića pri primjeni dutasterida tijekom gestacijskog razdoblja. Dutasterid je nađen u krvi ženki štakora nakon parenja s mužjacima koji su primali dutasterid. Kada je dutasterid primjenjivan tijekom gestacijskog perioda u primata nije došlo do feminizacije muškog fetusa izloženog krvi koja je sadržavala doze dutasterida veće od onih koje će se vjerojatno pojaviti u ljudskoj sjemennoj tekućini. Mala je vjerojatnost štetnog učinka dutasterida iz sjemene tekućine na muški fetus.

Tamsulozin

Ispitivanja opće toksičnosti i genotoksičnosti nisu ukazala na poseban rizik za ljude osim onih povezanih s farmakološkim svojstvima tamsulozina.

U ispitivanjima kancerogenosti na štakorima i miševima tamsulozinklorid je doveo do povećane incidencije proliferativnih promjena u mliječnim žlijezdama u ženki. Ti nalazi, koji su najvjerojatnije posredovani hiperprolaktinemijom i javili su se samo pri visokim dozama, ne smatraju se klinički značajnima.

Visoke doze tamsulozinklorida dovele su do reverzibilnog smanjenja plodnosti u mužjaka štakora, moguće zbog promjena sadržaja sjemene tekućine ili poremećaja ejakulacije. Učinci tamsulozina na broj spermija ili njihovu funkciju nisu bili procjenjivani.

Ne postoje dokazi oštećenja fetusa kod primjene tamsulozinklorida u gravidnih ženki štakora i kunića pri dozama koje su veće od terapijske doze.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Ovojnica tvrde kapsule:

željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
želatina

Sadržaj meke kapsule dutasterida:

Pomoćne tvari za sastav otopine za punjenje:
propilenglikolmonokaprilat, vrsta II
butilhidroksitoluen (E321)

Ovojnica meke kapsule:

želatina
glicerol
titanijev dioksid (E171)
trigliceridi, srednje duljine lanca
sojin lecitin (E322)

Pelete tamsulozina:

metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, 30-postotna disperzija (sadrži natrijev laurilsulfat i polisorbat 80)
celuloza, mikrokristalična
dibutylsebakat
polisorbat 80
silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani
kalcijev stearat

Crne tinte:

šelak (E904)
željezov oksid, crni (E172)
propilenglikol (E1520)
amonijak, koncentrirana otopina
kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

24 mjeseca

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C. Upotrijebiti unutar 90 dana od otvaranja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

HDPE bočica sa silikagelom kao sredstvom za sušenje sadržanim u zatvaraču.
30 kapsula u bočici od 100 ml.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Dutasterid se apsorbira kroz kožu, pa je nužno izbjegavati kontakt s oštećenim kapsulama. Ako je došlo do kontakta s oštećenim kapsulama, područje kontakta mora se odmah isprati sapunom i vodom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid – INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana – Črnuče, Slovenija
Tel: +386 1 300 42 90
Fax: +386 1 300 42 91
e-mail: info@alkaloid.si

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-520605602

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. ožujka 2020.
Datum posljednje obnove odobrenja: 27. rujna 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12. listopada 2025.