

САЖЕТАК КАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКА

1. ИМЕ ЛЕКА

DUOTAM® 0,4 mg/0,5 mg капсуле, тврде
ИНН: tamsulosin/dutasterid

2. КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ САСТАВ

Једна капсула, тврда садржи 0,4 mg тамсулосин-хидрохлорида (еквивалентно 0,367 mg тамсулосина) и 0,5 mg дутастерида.

Помоћне супстанце са потврђеним дејством: лецитин (соја) (E322) у траговима и пропиленгликол.

За листу свих помоћних супстанци, видети одељак 6.1.

3. ФАРМАЦЕУТСКИ ОБЛИК

Капсула, тврда.

Лек DUOTAM су дугуљасте, тврде желатинске капсуле (N° 0) тела смеђе и капице наранџасте боје на којој је црним мастилом одштампана ознака „C001“.

Свака капсула, тврда садржи једну дугуљасту меку желатинску капсулу са дутастеридом, светложуте боје, пуњену бистрим раствором и пелете тамсулосин-хидрохлорида беле до скоро беле боје.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

4.1 Терапијске индикације

Терапија умерених до тешких симптома бенигне хиперплазије простате (БХП).

Смањење ризика од настанка акутне уринарне ретенције (АУР) и хируршке интервенције код пацијената са умереним до тешким симптомима БХП.

За информације о ефектима терапије и популационим групама пацијената које су биле укључене у клиничка испитивања, видети одељак 5.1.

4.2 Дозирање и начин примене

Дозирање

Одрасли (укључујући старије пацијенте):

Препоручена доза лека DUOTAM је једна капсула (0,4 mg/0,5 mg) једном дневно.

Када је то могуће, лек DUOTAM се може примењивати као замена за постојећу комбиновану терапију дутастеридом и тамсулосин-хидрохлоридом, како би се поједноставило лечење.

Када је клинички оправдано, може се размотрити директна замена са монотерапије дутастеридом или тамсулосин-хидрохлоридом на терапију леком DUOTAM.

Оштећење функције бубрега

Није испитиван утицај оштећења функције бубрега на фармакокинетику тамсулосин/дутастерида. Није предвиђено прилагођавање дозе код пацијената са оштећењем функције бубрега (видети одељке 4.4 и 5.2).

Оштећење функције јетре

Није испитиван утицај оштећења функције јетре на фармакокинетику тамсулосин/дутастерида, стога је неопходан опрез када се лек примењује код пацијената са благим до умереним оштећењем функције јетре (видети одељке 4.4 и 5.2). Примена лека DUOTAM је контраиндикована код пацијената са тешким оштећењем функције јетре (видети одељак 4.3).

Педијатријска популација

Тамсулосин/дутастерид је контраиндикован у педијатријској популацији (код млађих од 18 година) (видети одељак 4.3).

Начин примене

За оралну употребу.

Пацијенте треба саветовати да прогутају капсуле целе, приближно 30 минута након истог оброка сваког дана. Капсуле не треба жвакати нити отварати. Контакт са садржајем капсуле дутастерида који се налази унутар тврде опне капсуле, може изазвати иритацију орофарингеалне мукозе.

4.3 Контраиндикације

Примена лека DUOTAM је контраиндикована код:

- пацијената који су преосетљиви на дутастерид, друге инхибиторе 5-алфа редуктазе, тамсулосин (укључујући ангиоедем индукован применом тамсулосина), соју, кикирики или на било коју другу помоћну супстанцу лека наведену у одељку 6.1,
- жена, деце и адолесцената (видети одељак 4.6),
- пацијената са ортостатском хипотензијом у историји болести,
- пацијената са тешким оштећењем функције јетре.

4.4 Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека

Комбиновану терапију треба прописати само након пажљиве процене користи и ризика примене услед потенцијално повишеног ризика за настанак нежељених дејстава (укључујући срчану инсуфицијенцију), као и након разматрања примене алтернативних терапијских могућности, укључујући монотерапију.

Карцином простате и тумори високог степена малигнитета

У REDUCE студији, четворогодишњој, мултицентричној, рандомизованој, двоструко слепој, плацебо контролисаној студији испитиван је ефекат дутастерида од 0,5 mg дневно у поређењу са плацебом код пацијената са повећаним ризиком од канцера простате (укључујући мушкарце старости од 50-75 година са ПСА вредностима од 2,5 до 10 ng/mL и негативним резултатима биопсије простате 6 месеци пре укључивања у студију). Резултати овог клиничког испитивања показали су већу инциденцу појаве канцера простате Gleason -овог скорa 8-10 код мушкараца који су били на терапији дутастеридом (n=29, 0.9%) у односу на плацебо (n=19, 0.6%). Није јасна повезаност између примене дутастерида и канцера простате високог степена малигнитета (Gleason 8 – 10). Неопходан је редован преглед пацијената мушког пола који су на терапији леком DUOTAM (видети одељак 5.1).

Простата специфични антиген (ПСА)

Концентрација простата специфичног антигена (ПСА) у серуму је важан фактор у откривању канцера простате. Лек DUOTAM након 6 месеци терапије доводи до снижења просечне концентрације ПСА у серуму за приближно 50%.

Код пацијената код којих се примењује лек DUOTAM, након 6 месеци примене овог лека је потребно одредити нове почетне вредности ПСА. Након тога се препоручује да се вредности ПСА редовно прате. Сваки потврђени пораст концентрације ПСА у односу на најнижу вредност у току терапије леком DUOTAM може представљати знак постојања канцера простате или непридржавања терапије леком DUOTAM, и потребно га је пажљиво размотрити, чак и када се наведене вредности и даље налазе у оквиру физиолошког опсега за мушкараце који не примењују инхибитор 5 α -редуктазе (видети одељак 5.1). При интерпретацији вредности ПСА код пацијената који узимају дутастерид, потребно је тражити претходне вредности ПСА, ради поређења.

Терапија леком DUOTAM не утиче на употребу ПСА као теста који може помоћи у дијагностиковању канцера простате, након одређивања нове основне вредности ПСА.

Концентрација укупног ПСА у серуму враћа се на почетне вредности унутар 6 месеци након прекида терапије. Однос слободног и укупног ПСА остаје непромењен чак и под утицајем лека DUOTAM. Уколико се лекари одлуче за коришћење процента слободног ПСА као параметра при откривању канцера простате код мушкараца на терапији леком DUOTAM, није неопходно прилагођавање вредности.

Пре почетка терапије леком DUOTAM, и периодично након тога, код пацијената је неопходно урадити дигитални ректални преглед, као и друге прегледе у циљу дијагностике канцера простате или осталих стања која могу имати исте симптоме као БХП.

Кардиоваскуларна нежељена дејства

У два четворогодишња клиничка испитивања, инциденца срчане инсуфицијенције (удружени назив за све пријављене догађаје, првенствено срчана инсуфицијенција и конгестивна срчана инсуфицијенција) била је већа међу испитаницима који су узимали комбинацију дутастерида и антагониста алфа₁ - адренергичких рецептора, примарно тамсулосина, него код испитаника који нису користили комбинацију. Међутим, инциденца срчане инсуфицијенције у овим испитивањима била је нижа у свим групама које су се активно лечиле у поређењу са групом која је примала плацебо, а остали подаци за дутастерид или антагонисте алфа₁-адреноцептора не подржавају закључак о повећаним кардиоваскуларним ризицима (видети одељак 5.1).

Неоплазма дојке

У клиничким испитивањима и током постмаркетиншког праћења лека пријављени су ретки случајеви канцера дојке код мушкараца који су примењивали дутастерид. Међутим, епидемиолошке студије нису показале повећан ризик од развоја канцера дојке код мушкараца који су били на терапији инхибиторима 5 - α редуктазе (видети одељак 5.1).

Неопходно је да лекари упозоре своје пацијенте да одмах пријаве било какве промене у ткиву дојке, као што су квржице или исцедак из брадавице.

Оштећење функције бубрега

Потребан је опрез приликом лечења пацијената са тешким оштећењем бубрежне функције (клиренс креатинина мањи од 10 mL/min), с обзиром да ова група пацијената није била испитивана.

Хипотензија

Ортостатска хипотензија: као и приликом примене других антагониста алфа₁ - адренергичких рецептора током терапије тамсулосином, може доћи до снижења крвног притиска, што може, мада ретко, довести до настанка синкопе. Пацијенти који почињу терапију леком DUOTAM,

треба да буду упозорени да седну или легну чим примете прве знаке ортостатске хипотензије (вртоглавица, слабост) док симптоми не прођу.

Како би се смањила могућност настанка постуралне хипотензије пацијенти морају бити хемодинамски стабилни на терапији антагонистима алфа₁ - адренергичких рецептора пре започињања примене PDE5 инхибитора.

Симптоматска хипотензија: саветује се опрез када се антагонисти алфа адренергичких рецептора, укључујући тамсулосин примењују заједно са PDE5 инхибиторима (на пример: силденафил, тадалафил, варденафил). Антагонисти алфа₁- адренергичких рецептора и PDE5 инхибитори су вазодилататори који могу снизити крвни притисак. Истовремена употреба ове две групе лекова може потенцијално изазвати симптоматску хипотензију (видети одељак 4.5).

Интраоперативни „Floppy Iris Syndrome“

Интраоперативни синдром меког ириса (IFIS, врста синдрома сужене зенице) запажен је приликом операције катаракте код неких пацијената који су тренутно или раније били на терапији тамсулосином. IFIS може повећати ризик од компликација ока током и након операције. Због тога се не препоручује започињање терапије леком DUOTAM код пацијената код којих се планира операција катаракте.

Приликом преоперативне процене, хирург који изводи операцију и офталмолошки тим би требало да буду упознати са чињеницом да ли је пацијент, којем је заказана операција катаракте, био или је тренутно на терапији леком DUOTAM, како би се обезбедиле одговарајуће мере за збрињавање IFIS у току операције.

Престанак примене тамсулосина 1–2 недеље пре операције катаракте, сматра се повољним, али стварна корист и дужина прекида терапије пре операције катаракте, није још установљена.

Оштећење капсуле

Дутастерид се ресорбује преко коже, стога жене, деца и адолесценти треба да избегавају контакт са оштећеним капсулама (видети одељак 4.6). Уколико дође до контакта са оштећеним капсулама, потребно је одмах испрати сапуном и водом предео који је био у контакту са садржајем капсуле.

Инхибитори CYP3A4 и CYP2D6

Истовремена примена тамсулосин-хидрохлорида са снажним инхибиторима CYP3A4 (нпр. кетоконазол), или у мањој мери, са снажним инхибиторима CYP2D6 (нпр. пароксетин) може повећати изложеност тамсулосину (видети одељак 4.5). Тамсулосин-хидрохлорид се стога не препоручује пацијентима који узимају снажне CYP3A4 инхибиторе и треба да се користи са опрезом код пацијената који узимају умерене CYP3A4 инхибиторе, снажне или умерене CYP2D6 инхибиторе, CYP3A4 инхибиторе у комбинацији са CYP2D6 инхибиторима или код пацијената за које се зна да су слаби метаболизери CYP2D6.

Оштећење функције јетре

Није испитивана примена лека DUOTAM код пацијената са обољењем јетре. Лек DUOTAM треба примењивати са опрезом код пацијената са благим до умереним оштећењем функције јетре (видети одељке 4.2, 4.3 и 5.2).

4.5 Интеракције са другим лековима и друге врсте интеракција

Испитивања интеракција лекова нису спроведена за лек DUOTAM. Доле наведено се односи на доступне информације засноване на појединачним компонентама лека.

Дутастерид

За информације о смањењу концентрације ПСА у серуму током терапије дутастеридом и смерницама за откривање канцера простате, видети одељак 4.4.

Утицај других лекова на фармакокинетику дутастерида

Дутастерид се углавном елиминише путем метаболизма. *In vitro* студије показују да је овај метаболизам катализован помоћу CYP3A4 и CYP3A5. Нису спроведене формалне студије интеракције са снажним CYP3A4 инхибиторима. Ипак, у популационом фармакокинетичком испитивању, код малог броја пацијената који су истовремено лечени верапамилом или дилтиаземом (умерени инхибитори CYP3A4 и инхибитори П-гликопротеина) концентрације дутастерида у серуму су биле у просеку 1,6 односно 1,8 пута веће, у поређењу са осталим пацијентима.

Дуготрајна, истовремена примена дутастерида са лековима који су снажни инхибитори ензима CYP3A4 (као што су ритонавир, индинавир, нефазодон, итраконазол, кетоконазол примењен оралним путем) може повећати концентрацију дутастерида у серуму. Није вероватна даља инхибиција 5-алфа редуктазе при повећаној изложености дутастериду. Међутим, уколико се јаве нежељена дејства може се размотрити могућност смањења учесталости дозирања дутастерида. Треба приметити да се у случају ензимске инхибиције, дуго полувреме елиминације може додатно продужити и може бити потребно више од 6 месеци истовремене терапије до поновног постизања стања равнотеже.

Примена 12 g холестирамина један сат након примене појединачне дозе дутастерида од 5 mg, не утиче на фармакокинетику дутастерида.

Утицај дутастерида на фармакокинетику других лекова

У студији која је спроведена на малом броју здравих мушкараца (n=24) у трајању од две недеље, није примењен утицај дутастерида (0,5 mg дневно) на фармакокинетику тамсулосина или теразосина. У наведеном испитивању није било индикација да постоји фармакодинамска интеракција.

Дутастерид нема утицај на фармакокинетику варфарина или дигоксина. Из наведеног се може закључити да дутастерид не инхибира/индукује CYP2C9 или транспортер П-гликопротеин. Испитивање интеракција *in vitro* указују да дутастерид не инхибира ензиме CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4.

Тамсулосин

Истовремена примена тамсулосин-хидрохлорида са лековима који могу снизити крвни притисак, укључујући анестетике, PDE 5 инхибиторе и друге антагонисте алфа₁ - адренергичких рецептора, може довести до појачаног хипотензивног дејства. Тамсулосин/дутастерид не треба да се примењује у комбинацији са другим антагонистима алфа₁ - адренергичких рецептора.

Истовремена примена тамсулосин-хидрохлорида и кетоконазола (снажан CYP3A4 инхибитор) доводи до повећања C_{max} тамсулосин-хидрохлорида за фактор 2,2 и ПИК-а за фактор 2,8. Истовремена примена тамсулосин-хидрохлорида и пароксетина (снажан CYP2D6 инхибитор) доводи до повећања C_{max} тамсулосин-хидрохлорида за фактор 1,3 и ПИК-а за фактор 1,6. Слично повећање у изложености очекује се и код слабих CYP2D6 метаболизера у поређењу са снажним метаболизерима када се примењује заједно са снажним CYP3A4 инхибитором. Утицај истовремене примене оба CYP3A4 и CYP2D6 инхибитора са тамсулосин-хидрохлоридом нису клинички процењени, међутим постоји могућност значајног повећања изложености тамсулосину (видети одељак 4.4)

Истовремена примена тамсулосин-хидрохлорида (0,4 mg) и циметидина (400 mg на сваких 6 сати током шест дана) је довела до снижења клиренса (26%) и повећања ПИК-а (44%)

тамсулосин-хидрохлорида. Неопходан је опрез приликом примене тамсулосин/дутастерида у комбинацији са циметидином.

Дефинитивно испитивање међусобне интеракције лекова између тамсулосин-хидрохлорида и варфарина није спроведено. Резултати добијени у ограниченим *in vitro* и *in vivo* испитивањима не дају коначне закључке. Диклофен и варфарин, међутим, могу повећати степен елиминације тамсулосина. Неопходан је опрез приликом истовремене примене варфарина и тамсулосин-хидрохлорида.

Нису запажене интеракције при истовременој примени тамсулосин-хидрохлорида и атенолола, еналаприла, нифедипина или теофилина. Истовремена примена фуросемида доводи до смањења концентрације тамсулосина у плазми, али како се концентрација и даље одржавају у нормалном опсегу, није потребно прилагођавати дозирање.

In vitro, ни диазепам ни пропранолол, трихлорметиазид, хлормадион, амитриптилин, диклофенак, глибенкламид ни симвастатин, не мењају слободну фракцију тамсулосина у хуманој плазми. Такође, ни тамсулосин не мења слободну фракцију диазепама, пропранолола, трихлорметиазида и хлормадинона.

4.6 Плодност, трудноћа и дојење

Примена лека DUOTAM је контраиндикована код жена. Утицај тамсулосин/дутастерида на трудноћу, дојење и плодност није испитиван. У даљем тексту дате су информације добијене из студија са појединачним компонентама лека (видети одељак 5.3).

Трудноћа

Као и други инхибитори 5-алфа редуктазе, дутастерид инхибира конверзију тестостерона у дихидротестостерон и може, уколико га употреби жена која носи фетус мушког пола, спречити развој спољашњих гениталија фетуса (видети одељак 4.4). Мале количине дутастерида су пронађене у сперми пацијената који су на терапији дутастеридом. Није познато да ли ће бити нежељених дејстава на фетус мушког пола уколико мајка дође у контакт са спермом пацијента који је на терапији дутастеридом (ризик је највећи током првих 16 недеља трудноће).

Као и код свих инхибитора 5-алфа редуктазе, уколико је партнерка пацијента у другом стању или постоји таква могућност, препоручује се употреба кондома ради спречавања контакта партнерке са спермом пацијента.

Примена тамсулосин-хидрохлорида код скотних женки пацова и куниха није довела до оштећења фетуса.

За информације о претклиничким подацима, видети одељак 5.3.

Дојење

Није познато да ли се дутастерид или тамсулосин излучују у мајчино млеко.

Плодност

Примећено је да дутастерид утиче на карактеристике сперме (смањење броја сперматозоида, запремину сперме и покретљивост сперматозоида) код здравих мушкараца (видети одељак 5.1). Могућност смањења плодности код мушкараца се не може искључити. Утицај тамсулосин-хидрохлорида на број и функцију сперматозоида није испитиван.

4.7 Утицај лека на способност управљања возилима и руковања машинама

Нису сроведена испитивања о утицају комбинације тамсулосин/дутастерид на способност управљања моторним возилом и руковања машинама. Међутим, пацијенти који су на терапији

леком DUOTAM, морају бити обавештени о могућности појаве симптома повезаним са ортостатском хипотензијом као што је вртоглавица.

4.8 Нежељена дејства

Подаци који су овде представљени односе се на истовремену примену дутастерида и тамсулосина из четворогодишње анализе CombAT (комбинација лека Dutasterid и Tamsulosin) клиничког испитивања, у којем је поређена примена 0,5 mg дутастерида и 0,4 mg тамсулосина, једном дневно, током четири године, у комбинацији или као монотерапија. Показана је биоеквиваленца комбинације тамсулосин/дутастерид са истовремено примењеним дутастеридом и тамсулосином (видети одељак 5.2). Приказане су такође и информације о профилу нежељених догађаја појединачних компоненти лека (дутастерида и тамсулосина). Треба имати у виду да нису сва нежељена дејства пријављена на појединачне компоненте лека пријављена и за комбинацију тамсулосин/дутастерид али су укључена ради информисања лекара.

Подаци из четворогодишњег CombAT клиничког испитивања показали су да је инциденца нежељених дејстава, за које су испитивачи проценили да су у вези са применом лека, током прве, друге, треће и четврте године терапије, износила 22%, 6%, 4% односно 2% за комбиновану дутастерид +тамсулосин терапију, 15%, 6%, 3% односно 2% за монотерапију дутастеридом и 13%, 5%, 2% односно 2% за монотерапију тамсулосином. Већа инциденца нежељених догађаја у групи на комбинованој терапији током прве године терапије, била је последица веће инциденце поремећаја репродуктивног система, углавном поремећаја ејакулације, који су примећени у овој групи.

Нежељени догађаји повезани са леком према процени испитивача пријављени са инциденцом већом или једнаком 1%, током прве године CombAT клиничког испитивања, клиничког испитивања монотерапије за БХП и REDUCE студије, наведени су у наставку текста.

Нежељена дејства за тамсулосин у табели испод су заснована на доступним информацијама. Учесталост нежељених догађаја се може повећати када се примењује комбинована терапија.

Учесталост нежељених дејстава из клиничких испитивања:

веома често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), повремено ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), веома ретко ($< 1/10000$). Нежељена дејства су приказана у оквиру сваке класе система органа по опадајућој озбиљности.

Класа система органа	Нежељена дејства	Дутастерид+ тамсулосин ^а	Дутастерид	Тамсулосин ^с
<i>Поремећаји нервног система</i>	Синкопа	-	-	ретко
	Вртоглавица	често	-	често
	Главобоља	-	-	повремено
<i>Кардиолошки поремећаји</i>	Срчана инсуфицијенција (заједнички назив ¹)	повремено	повремено ^д	-
	Палпитације	-	-	повремено
<i>Васкуларни поремећаји</i>	Ортостатска хипотензија	-	-	повремено
<i>Респираторни, торакални и медијастинални поремећаји</i>	Ринитис	-	-	повремено
<i>Гастроинтестинални поремећаји</i>	Констипација	-	-	повремено
	Дијареја	-	-	повремено

	Мучнина	-	-	повремено
	Повраћање	-	-	повремено
<i>Поремећаји коже и поткожног ткива</i>	Ангиедем	-	-	ретко
	<i>Stevens-Johnson</i> –ов синдром	-	-	веома ретко
	Уртикарија	-	-	повремено
	Осип	-	-	повремено
	Пруритус	-	-	повремено
<i>Поремећаји репродуктивног система и дојки</i>	Приампизам	-	-	веома ретко
	Импотенција ³	често	често ^b	-
	Измењен (смањен) либидо ³	често	често ^b	-
	Поремећаји ејакулације ^{3^}	често	често ^b	често
	Поремећаји дојки ²	често	често ^b	-
<i>Општи поремећаји и поремећаји на месту примене</i>	Астенија	-	-	повремено

^a Дутастерид+тамсулолин: из CombAT студије-учесталост ових нежељених дејстава опада током

времена примене лека, од 1 до 4 године.

^b Дутастерид: из клиничких студија за монотерапију БХП.

^c Тамсулолин: из EU Core Safety Profile –а за тамсулолин.

^d REDUCE студија (видети одељак 5.1).

¹ Срчана инсуфицијенција је заједнички назив који обухвата конгестивну срчану инсуфицијенцију, срчану инсуфицијенцију, леву вентрикуларну инсуфицијенцију, акутну срчану инсуфицијенцију, кардиогени шок, акутну леву вентрикуларну инсуфицијенцију, десну вентрикуларну инсуфицијенцију, акутну десну вентрикуларну инсуфицијенцију, вентрикуларну инсуфицијенцију, кардиопулмоналну инсуфицијенцију, конгестивну кардиомиопатију.

² Укључује осетљивост дојки на додир и повећање дојки.

³ Наведени сексуални нежељени догађаји су повезани са применом дутастерида (укључујући монотерапију и комбинацију са тамсулолином). Ови нежељени догађаји могу потрајати и након престанка терапије. Улога дутастерида на њихово трајање није позната.

[^] Укључује смањење волумена сперме.

ОСТАЛЕ ИНФОРМАЦИЈЕ

У оквиру REDUCE клиничког испитивања, показана је већа инциденца канцера простате Gleason -ове скале 8-10 у групи пацијената мушког пола који су били на терапији дутастеридом у односу на групу која је примала плацебо (видети одељке 4.4. и 5.1). Није утврђено да ли постоји утицај дутастерида на смањење волумена простате или су фактори повезани са клиничким испитивањем утицали на резултате наведене студије.

У клиничким испитивањима и након стављања лека у промет пријављен је канцер дојке код мушкараца (видети одељак 4.4).

Постмаркетиншки подаци

Нежељени догађаји прикупљени током постмаркетиншког праћења широм света добијени су из спонтаних постмаркетиншких пријава. Стога њихова права инциденца није позната.

Дутастерид

Поремећаји имунског система

Непознато: алергијске реакције, укључујући осип, свраб, уртикарију, локализовани едем и ангиоедем.

Психијатријски поремећаји

Непознато: депресија.

Поремећаји коже и поткожног ткива

Повремено: алопеција (примарно губитак длака са тела), хипертрихоза.

Поремећаји репродуктивног система и дојки

Непознато: бол и отицање тестиса.

Тамсулосин

Током постмаркетиншког праћења, пријаве о Интраоперативног синдрома меког ириса (IFIS), врста синдрома сужене зенице, који се јавља у току операције катаракте, биле су повезане са терапијом антагонистима алфа₁ - адренергичких рецептора, укључујући и тамсулосин (видети одељак 4.4).

Атријална фибрилација, аритмија, тахикардија, диспнеја, епистакса, замагљен вид, оштећење вида, мултиформни еритем, ексфолијативни дерматитис, поремећаји ејакулације, ретроградна ејакулација, немогућност ејакулације и сува уста су пријављене као последица употребе тамсулосина. Учесталост ових догађаја и улога тамсулосина у њиховом јављању не може бити тачно утврђена.

Пријављивање сумњи на нежељене реакције

Пријављивање сумњи на нежељене реакције после добијања дозволе за лек је важно. Тиме се омогућава континуирано праћење односа користи и ризика лека. Здравствени радници треба да пријаве сваку сумњу на нежељене реакције на овај лек Агенцији за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС):

Агенција за лекове и медицинска средства Србије
Национални центар за фармаковигиланцу
Војводе Степе 458, 11221 Београд
Република Србија
факс: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9 Предозирање

Не постоје подаци о предозирању приликом употребе лека DUOTAM. У следећем тексту дате су постојеће информације о појединачним компонентама лека.

Дутастерид

У студијама код добровољаца, који су били на терапији дутастеридом, појединачне дневне дозе дутастерида до 40 mg дневно (80 пута веће од терапијске дозе) примењиване су 7 дана без значајног утицаја на безбедност пацијената. У клиничким испитивањима, дозе од 5 mg дневно примењиване су код испитаника током 6 месеци без појаве додатних нежељених дејстава, у односу на нежељена дејства уочена након примене терапијских доза од 0,5 mg. Не постоји специфични антидот за дутастерид, стога при сумњи на предозирање треба применити одговарајућу симптоматску и супортивну терапију.

Тамсулосин

Пријављено је акутно предозирање са 5 mg тамсулосин - хидрохлорида. Примећени су акутна хипотензија (систолни крвни притисак 70 mm Hg), повраћање и дијареја који су лечени надокнадом течности и пацијент би могао бити отпуштен кући истог дана. У случају да после предозирања дође до акутне хипотензије, потребно је применити одговарајуће кардиоваскуларне мере. Крвни притисак и срчана фреквенца могу се вратити на нормалу када се пацијент постави у лежећи положај. Уколико наведена мера не помогне, дају се плазма експандери, а уколико је неопходно и вазопресори. Треба контролисати функцију бубрега и применити одговарајуће опште мере. Мало је вероватно да би дијализа могла да помогне, јер се тамсулосин веома снажно везује за протеине плазме.

Како би се спречила ресорпција, повраћање може бити једна од предузетих мера. Када су у питању велике количине лека, потребно је урадити лаважу желуца и може се применити активни угаљ и осмотски лаксатив, на пример натријум сулфат.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАЦИ

5.1 Фармакодинамски подаци

Фармакотерапијска група: Лекови у терапији бенигне хипертрофије простате.

Антагонисти алфа адренорецептора

АТЦ шифра: G04CA52

Лек DUOTAM је комбинација два лека: дутастерида, дуалног инхибитора 5 α -редуктазе (5 ARI) и тамсулосин-хидрохлорида, који је антагонист α_{1a} и α_{1d} адренергичких рецептора. Ови лекови имају комплементарне механизме дејства који брзо побољшавају симптоме, побољшавају проток урина и смањују ризик акутне уринарне ретенције (АУР) и потребу за хируршке интервенције која је повезана са БХП.

Дутастерид инхибира оба типа, тип 1 и тип 2, изоензима 5 алфа-редуктазе, који су одговорни за конверзију тестостерона у дихидротестостерон (ДХТ). ДХТ је андроген који је првенствено одговоран за увећање простате и развој БХП. Тамсулосин инхибира α_{1a} и α_{1d} адренергичке рецепторе у глатким мишићима строме простате и врата мокраћне бешике. Приближно 75% од α_1 -рецептора у простати припада подтипу α_{1a} .

Истовремена примена дутастерида са тамсулосином

Следећи наводи одражавају доступне информације о истовременој примени дутастерида и тамсулосина.

У четворогодишњем, мултицентричном, мултинационалном, рандомизованом дупло-слепом клиничком испитивању, били су праћени мушкарци са умереним до тешким симптомима БХП, који су имали волумен простате $\geq 30\text{mL}$, а вредност ПСА је била у опсегу 1,5 - 10 nanograms/mL ; који су били подељени у паралелне групе: дутастерид 0,5 mg дневно (n = 1623), тамсулосин 0,4 mg дневно (n = 1611) или комбинована примена дутастерида 0,5 mg и 0,4 mg тамсулосина 0,4 mg (n = 1610). Приближно 53% испитаника било је претходно изложено терапији инхибитором 5-алфа редуктазе или антагонистима алфа₁-адренергичких рецептора. Примарни параметар праћења ефикасности у току прве 2 године терапије огледао се у промени Интернационалног скорa симптома простате (енгл. *International Prostate Symptom Score*, IPSS), стандардизовани упитник од 8 питања, заснован на Индексу симптома Америчке уролошке асоцијације (AUA-SI) са додатним питањем које се односи на квалитет живота. Секундарни параметар праћења ефикасности у другој години укључује максимални уринарни проток (Q_{max}) и волумен простате. Комбинована терапија је постигла статистички значајну промену IPSS-а од 3. месеца лечења у поређењу са дутастеридом и од 9. месеца у поређењу са тамсулосином. За Q_{max} , комбинована терапија је постигла статистички значај од 6. месеца у поређењу са дутастеридом и тамсулосином.

Комбинација тамсулосина и дутастерида пружа значајно побољшање симптома у односу на појединачне компоненте примењене самостално. После 2 године терапије, комбинована терапија показала је статистички значајно побољшање средње вредности у резултату симптома у односу на почетну вредност, што износи -6,2 јединице.

Подешено средње побољшање у вредности брзине протока урина у односу на почетну вредност износило је 2,4 mL/sec за комбиновану терапију, 1,9 mL/sec за дутастерид и 0,9 mL/sec за тамсулосин. Подешено средње побољшање у Индексу БХП утицаја (ВП) од почетног износио је -2,1 јединице за комбиновану терапију, -1,7 за дутастерид и -1,5 за тамсулосин.

Комбинована терапија показала је статистички значајно побољшање брзине протока урина и ВП индексу у поређењу са обе монотерапије.

Комбинована терапија показала је статистички значајно смањење укупног волумена простате и волумена транзиторне зоне простате после 2 године терапије у поређењу са монотерапијом тамсулосином.

Примарни параметар праћења ефикасности након 4 године терапије, било је време до прве појаве АУР или хируршке интервенције повезане са БХП. Након четири године терапије, примена комбиноване терапије је статистички значајно смањила ризик од АУР или хируршке интервенције повезане са БХП (65,8% смањење ризика $p < 0,001$ [95% CI 54,7% до 74,1%]) у односу на монотерапију тамсулосином. Инциденца АУР или хируршке интервенције повезане са БХП након четири године клиничког испитивања била је 4,2% за комбиновану терапију и 11,9% за тамсулосин ($p < 0,001$). У поређењу са применом лека дутастерид као монотерапије, комбинована терапија је смањила ризик од АУР или хируршке интервенције повезане са БХП за 19,6% ($p = 0,18$ [95% CI -10,9% до 41,7%]). Инциденца АУР или хируршке интервенције повезане са БХП након четврте године клиничког испитивања, била је 5,2% за лек дутастерид. Секундарни параметри праћења ефикасности након 4 године терапије укључили су време до клиничке прогресије (дефинисане као скуп састављен од: погоршања IPSS за ≥ 4 јединице, АУР догађаја повезаних са БХП, инконтиненције, инфекције уринарног тракта (UTI) и реналне инсуфицијенције), промене у вредности Интернационалног скорa симптома простате (IPSS), максималног уринарног протока (Q_{max}) и волумен простате. IPSS је стандардизовани упитник од 8 питања, заснован на АUA-SI са додатним питањем које се односи на квалитет живота. Резултати након 4 године терапије су наведени у наставку:

Параметар	Временска одредница	Комбинација	Дутастерид	Тамсулосин
<i>АУР или хируршке интервенције повезане са БХП (%)</i>	Инциденца у 48. месецу	4,2	5,2	11,9a
<i>Клиничка прогресија* (%)</i>	48. месец	12,6	17,8b	21,5a
<i>IPSS (јединице)</i>	[почетна вредност] 48. месец (промена у односу на почетну вредност)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
<i>Q_{max} (mL/sec)</i>	[почетна вредност] 48. месец (промена у односу на почетну вредност)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
<i>Волумен простате (mL)</i>	[почетна вредност] 48. месец (% промена у односу на почетну вредност)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a

<i>Волумен прелазне зоне простате (ml)#</i>	[почетна вредност] 48. месец (% промена у односу на почетну вредност)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
<i>Индекс БХП утицаја (BII) (јединице)</i>	[почетна вредност] 48. месец (промена у односу на почетну вредност)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
<i>8 питање у IPSS (здравствено стање упевезано са БХП) (јединице)</i>	[почетна вредност] 48. месец (промена у односу на почетну вредност)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Почетне вредности су средње вредности, а промене у односу на почетне вредности су прилагођене средње вредности.

* Клиничка прогресија је дефинисана као скуп састављен од: погоршања IPSS за ≥ 4 јединице, АУР догађаја повезаних са БХП, инконтиненције, инфекције уринарног тракта (UTI) и инсуфицијенције бубрега

Мерено на изабраним местима (13% рандомизованих пацијената)

^a Комбинована терапија постигла је статистички значај ($p \leq 0,001$) у поређењу са применом тамсулозина у 48. месецу терапије

^b Комбинована терапија постигла је статистички значај ($p \leq 0,001$) у поређењу са применом дутастерида у 48. месецу терапије

Дутастерид

Примена лека дутастерид у дози од 0,5 mg дневно је била упоређивана са плацебом код 4325 испитаника мушког пола са умереним до тешким симптомима БХП, чији је волумен простате био ≥ 30 mL, а вредности ПСА у опсегу 1,5 – 10 nanograms/mL у три двогодишња мултицентрична, мултинационална, плацебо контролисана, двоструко слепа испитивања примарне ефикасности. Клиничка испитивања су затим настављена са отвореним продужењем до 4 године, са свим пацијентима који су остали у испитивању и добијали дутастерид у истој дози од 0,5mg. 37% пацијената који су на почетку распоређени у плацебо групу (плацебо-рандомизовани) и 40% пацијената распоређених у дутастерид групу (дутастерид-рандомизовани) остали су у испитивању у четвртој години. Већина (71%) од 2340 испитаника који су учествовали у наставку клиничких испитивања отвореног типа завршила је додатне две године отворене терапије.

Најважнији клинички параметри ефикасности били су: Индекс симптома Америчке уролошке асоцијације (AUA-SI), максимални проток урина (Q_{max}) и инциденца акутне уринарне ретенције и хируршке интервенције повезане са БХП.

AUA-SI је упитник са 7 питања у вези са симптомима БХП, чији је максимални скор 35. На почетку, просечни скор износио је 17. Након шест месеци, једне и две године терапије, група која је примала плацебо је имала просечно побољшање за 2,5; 2,5 односно 2,3 поена, редом, док је група која је примала лек Avodart (дутастерид) имала побољшање од 3,2; 3,8 односно 4,5 поена. Разлика између ове две групе била је статистички значајна. Побољшање изражено у AUA-SI запажено у прве 2 године дупло-слепе терапије, одржало се и током наредне 2 године колико је трајао отворени продужетак испитивања.

Q_{max} (максимални проток урина):

Средња вредност Q_{max} на почетку испитивања износила је приближно 10 mL/sec (нормално $Q_{max} \geq 15$ mL/sec). После једне и две године терапије, проток се у група која је добијала плацебо поправио за 0,8 и 0,9 mL/sec, редом и за 1,7 односно 2,0 mL/sec, у групи која је добијала дутастерид. Разлика између група била је статистички значајна од првог до 24. месеца. Повећање максималне брзине протока урина запажено у прве 2 године дупло слепе терапије, одржавало се током наредне 2 године у току двогодишњег продужетка отвореног испитивања.

Акутна уринарна ретенција и хируршка интервенција

После две године терапије, инциденца АУР била је 4,2% у група која је добијала плацебо у односу на 1,8% у групи која је добијала дутастерид (57% редукције ризика). Ова разлика је статистички значајна и значи да је потребно да 42 пацијента (95% CI 30-73) буду на терапији током две године, да би се избегао један случај АУР.

Инциденца хируршке интервенције повезане са БХП после две године, износила је 4,1% у плацебо групи и 2,2% у групи која је добијала дутастерид (48% смањење ризика). Ова разлика је статистички значајна и значи да је потребно да 51 пацијент (95% CI 33- 109) буде на терапији током две године, да би се избегла једна хируршка интервенција.

Маљавост

Ефекат дутастерида на маљавост није било званично испитивано у оквиру програма фазе III, међутим, инхибитори 5 алфа-редуктазе могу да смање губитак косе и да индукују раст косе код испитаника са мушким типом губитка косе (мушка андрогена алопеција).

Функција тиреоидне жлезде

Функција тиреоидне жлезде процењивана је у једногодишњем испитивању код здравих мушкараца. Концентрација слободног тироксина била је стабилна код терапије дутастеридом, али је концентрација TSH била благо повишена (за 0,4 MCIU/mL) у односу на плацебо на крају једногодишње терапије. Иако су концентрације TSH биле променљиве, медијана опсега TSH (1,4 – 1,9 MCIU/mL) се одржавала у нормалним границама (0,5 - 5/6 MCIU/mL), концентрације слободног тироксина биле су стабилне у оквиру нормалног опсега и сличне код терапије плацебом и дутастеридом, а промене TSH нису сматране клинички значајним. Ни у једној клиничкој студији нису нађени докази да дутастерид негативно утиче на функцију тиреоидне жлезде.

Неоплазма дојке

У двогодишњем клиничком испитивању, у којем је изложеност дутастериду била 3374 пацијент-година, и у време регистрације у 2-годишњем наставку отвореног испитивања, описана су 2 случаја канцера дојке код пацијената третираних дутастеридом и 1 случај код пацијената који су добијали плацебо. У два четворогодишња клиничка испитивања, CombAT и REDUCE, током којих је изложеност дутастериду износила 17489 пацијент-година и изложеност комбинацији тамсулосина и дутастерида 5027 пацијент-година, није било пријављених случајева канцера дојке ни у једној од испитиваних група.

Подаци из здравствене базе две епидемиолошке контролне студије, једна спроведена у САД (n = 339 случајева канцера дојке и n = 6 780 контрола), а друга у Великој Британији (n = 398 случаја канцера дојке и n = 3930 контрола) нису показали повећање ризика од развоја канцера дојке код мушкараца приликом примене инхибитора 5 алфа редуктазе (видети одељак 4.4). Резултати прве студије нису идентификовали позитивну повезаност канцера дојке код мушкараца (релативни ризик за ≥ 1 годину употребе пре дијагнозе канцера дојке у поређењу са <1 годином употребе: 0,70: 95% CI 0,34, 1,45). У другој студији, процењени однос за канцер дојке повезан са употребом инхибитора 5 алфа редуктазе у поређењу са групом без употребе инхибитора 5 алфа редуктазе био је 1,08: 95% CI 0,62, 1,87).

Узрочна веза између појаве канцера дојке код мушкараца и дуготрајне примене дутастерида није утврђена.

Утицај на мушки фертилитет

Утицај дутастерида у дози од 0,5 mg дневно на особине сперме процењивана је код здравих добровољаца старости од 18 до 52 године (n=27 дутастерид, n=23 плацебо) током 52 недеље терапије и 24 недеље праћења после терапије. Након 52. недеље, средња вредност процента смањења у односу на почетне вредности укупног броја сперматозоида износио је 23%,

запремине сперме 26% и покретљивост сперматозоида 18%, у групи која је користила дутастерид, после прилагођавања на промене у односу на почетне вредности у плацебо групи. Концентрација сперматозоида и њихова морфологија нису били промењени. После 24 недеље колико је трајало праћење, просечан проценат смањења укупног броја сперматозоида у групи која је добијала дутастерид остао је 23% нижи у односу на почетне вредности. Док су просечне вредности свих параметара, у свим мерењима остале у нормалном опсегу и нису задовољиле унапред одређене критеријуме за клинички значајну промену (30%), код две особе у групи која је добијала дутастерид дошло је до смањења броја сперматозоида већег од 90% након 52. недеље у односу на почетне вредности, а делимични опоравак постигнут је после 24 недеље праћења. Не може се искључити могућност смањења плодности код мушкараца.

Кардиоваскуларни нежељени догађаји:

У оквиру четворогодишњег БХП клиничког испитивања, где је дутастерид примењен у комбинацији са тамсулосином код 4844 испитаника мушког пола (CombAT клиничко испитивање) инциденца пријављених догађаја срчане инсуфицијенције у групи којој је примењена комбинована терапија (14/1610, 0,9%) била је виша него у групи којој је примењена монотерапија; дутастерид (4/1623, 0,2%) и тамсулосин (10/1611, 0,6%).

У оквиру другог четворогодишњег испитивања код 8231 испитаника мушког пола старости од 50 до 75 година, са претходно негативним налазом биопсије на канцер простате и почетном вредношћу ПСА између 2,5 nanograma/mL и 10,0 nanograma/mL за особе мушког пола старости између 50 и 60 година или између 3 nanograma/mL и 10,0 nanograma/mL за особе мушког пола старијих од 60 година (REDUCE испитивање) забележена је већа инциденца пријављених догађаја срчане инсуфицијенције код особа којима је примењена терапија дутастеридом у дози од 0,5 mg једном дневно (30/4105, 0,7%) у односу на особе које су добијале плацебо (16/4126, 0,4%). Post-hoc анализа наведеног испитивања је показала већу инциденцу пријављених догађаја срчане инсуфицијенције код особа којима је примењена терапија дутастеридом уз истовремену примену антагониста алфа₁ адренергичких рецептора (12/1152, 1,0%) у односу на особе којима је примењена терапија дутастеридом без примене антагониста алфа адренергичких рецептора (18/2953, 0,6%), примењен плацебо и антагонисти алфа₁ - адренергичких рецептора (1/1399, <0,1%), или примењен плацебо без антагониста алфа₁ - адренергичких рецептора (15/2727, 0,6%).

У мета анализи 12 рандомизованих, плацебо или компаратор контролисаних клиничких студија (n=18 802) која су процењивале ризик од развоја кардиоваскуларних нежељених дејстава приликом употребе дутастерида (у поређењу са контролама), није било статистички значајног повећања ризика од срчане инсуфицијенције RR (1.05; 95% CI 0.71, 1.57), акутног инфаркта миокарда (RR 1.00; 95% CI 0.77, 1.30) или možданог удара (RR 1.20; 95% CI 0.88, 1.64).

Канцер простате и тумори високог степена малигнитета

У оквиру четворогодишњег испитивања поређења примене плацеба и дутастерида код 8231 испитаника мушког пола старости од 50 до 75 година, са претходно негативним налазом биопсије на канцер простате и почетном вредношћу ПСА између 2,5 nanograma/mL и 10,0 nanograma/mL за особе мушког пола старости између 50 и 60 година или између 3 nanograma/mL и 10,0 nanograma/mL за особе мушког пола старијих од 60 година (REDUCE испитивање), за 6706 испитаника добијени су подаци након биопсије простате (првенствено предвиђене протоколом испитивања) и коришћени за одређивање Gleason -овог скорa. У наведеном испитивању, код 1517 испитаника дијагностикован је канцер простате. Већина канцера простате откривених биопсијом у обе испитиване групе била је ниског степена малигнитета (Gleason 5-6, 70%).

Већа инциденца канцера простате Gleason-ове скале 8-10 забележена је у групи испитаника који су добијали дутастерид (n=29, 0,9%) у односу на групу која је добијала плацебо (n=19, 0,6%) (p=0,15). У току прве и друге године испитивања, број испитаника са канцером простате Gleason-ове скале 8-10 био је сличан у групи која је добијала дутастерид (n=17, 0,5%) и групи

која је добијала плацебо (n=18, 0,5%). У току треће и четврте године испитивања већи број канцера простате Gleason-ове скале 8-10 забележен је у групи која је добијала дутастерид (n=12, 0,5%) у односу на групу која је добијала плацебо (n=1, <0,1%) (p=0,0035). Не постоје доступни подаци о утицају примене дутастерида након периода од 4 године код мушкараца са ризиком од развоја канцера простате. Процент испитаника којима је дијагностикован канцер простате Gleason-ове скале 8- 10 био је конзистентан у току периода испитивања (у току прве и друге као и треће и четврте године испитивања) у групи која је добијала дутастерид (0,5% у току целог периода испитивања), док је у групи која је добијала плацебо, проценат испитаника којима је дијагностикован канцер простате Gleason-ове скале 8-10 био је нижи у току треће и четврте године испитивања у односу на прву и другу годину (<0,1% у односу на 0,5% редом) (видети одељак 4.4). Није било разлике у инциденци појаве канцера простате Gleason-ове скале 7-10 (p=0,81).

Додатно двогодишње праћење студије REDUCE није открило никакве нове случајеве канцера простате Gleason-ове скале 8-10.

У току четворогодишњег БХП испитивања (CombAT) у оквиру ког протоколом није била предвиђена примена биопсије и у ком су све дијагнозе канцера простате засноване на налазима биопсије на захтев, стопе канцера простате Gleason-ове скале 8-10 биле су (n=8, 0,5%) за дутастерид, (n=11, 0,7%) за тамсулосин и (n=5, 0,3%) за комбиновану терапију.

Четири различите епидемиолошке студије засноване на популацији (од којих су две засноване на укупној популацији од 174 895, једна на популацији од 13 892 и једна на популацији од 38 058) показале су да употреба инхибитора 5-алфа редуктазе није повезана са појавом канцера простате високог степена, нити са канцером простате, или укупном смртношћу.

Није утврђено да ли постоји узрочна повезаност примене дутастерида и појаве канцера простате високог малигнитета.

Ефекти на сексуалну функцију

Ефекти комбинације тамсулосин/дутастерид на сексуалну функцију процењени су у двоструко слепој, плацебо контролисаној студији код сексуално активних мушкараца са БХП (n = 243 дутастерид/тамсулосин, n = 246 плацебо). Статистички значајно (p <0,001) веће смањење (погоршање) у упитнику о сексуалном здрављу мушкараца (енгл. *Men's Sexual Health Questionnaire*, MSHQ), забележено је након 12 месеци у комбинованој групи. Смањење се углавном односило на погоршање ејакулације и свеукупне домене задовољства, а не на домене ерекције. Ови ефекти нису утицали на перцепцију учесника у испитивању на примену комбинације тамсулосин/дутастерид, који је оцењен са статистички значајним већим задовољством током 12 месеци у поређењу са плацебом (p <0,05). У овој студији, сексуални нежељени догађаји су се јавили током 12 месеци лечења, а отприлике половина њих је решена у року од 6 месеци након терапије.

Познато је да комбинација тамсулосин/дутастерид и монотерапија са дутастеридом може изазвати нежељена дејства повезана са сексуалном функцијом (видети одељак 4.8).

Као што је примећено у другим клиничким студијама, укључујући CombAT и REDUCE, учесталост нежељених догађаја повезаних са сексуалном функцијом се смањује током времена уз континуирану терапију.

Тамсулосин

Тамсулосин повећава максималну брзину протока урина. Он ублажава опструкцију тако што релаксира глатку мускулатуру простате и мокраћне цеви, и на тај начин ублажава опструктивне симптоме. Такође побољшава иритативне симптоме, у чему нестабилност бешике игра важну улогу. Ово дејство на опструктивне и иритативне симптоме се одржава у току дугорочне терапије. Потреба за катетеризацијом или хируршком интервенцијом је значајно одложена.

Антагонисти α_1 -адренергичких рецептора могу да смање крвни притисак тако што смањују периферни отпор. У току студија обављених са тамсулосином није запажено смањење крвног притиска које би имало клинички значај.

5.2 Фармакокинетички подаци

Доказана је биоеквивалентност између тамсулосин/дутастерид и истовремене примене одвојених капсула дутастерида и тамсулосина.

Биоеквивалентност појединачне дозе испитивана је пре узимања хране (наште), као и после јела. За тамсулосин компоненту тамсулосин/дутастерида запажено је смањење C_{\max} од 30% после јела у односу на наште. Храна није утицала на ПИК тамсулосина.

Ресорпција

Дутастерид

Након примене дутастерида у појединачној дози од 0,5 mg оралним путем, време достизања максималне концентрације дутастерида у серуму износи 1 до 3 сата. Апсолутна биолошка расположивост је приближно 60%. Храна не утиче на биолошку расположивост дутастерида.

Тамсулосин

Тамсулосин се ресорбује из црева и скоро је потпуно биолошки расположив. Брзина и степен ресорпције тамсулосина су смањени када се лек узима у првих 30 минута после јела. Уравнотеженост ресорпције може се побољшати ако пацијент увек узима лек DUOTAM после истог оброка. Изложеност тамсулосина у плазми је пропорционална примењеној дози.

После појединачне дозе тамсулосина примењене после јела, максимална концентрација тамсулосина у плазми постиже се после око 6 сати. У стању равнотеже, која се постиже после 5 дана вишекратног дозирања, средња вредност C_{\max} у стању равнотеже, код пацијената је за око две трећине већа него она постигнута после појединачне дозе. Иако је ово запажено код старијих пацијената, исти резултати се очекују и код млађих пацијената.

Дистрибуција

Дутастерид

Дутастерид има велики волумен дистрибуције (300 до 500 L) и у високом проценту се везује за протеине плазме (>99,5%). У складу са дневним дозирањем, концентрације дутастерида у серуму достижу 65% концентрације у стању динамичке равнотеже након месец дана, а приближно 90% након три месеца. Концентрације у серуму у стању динамичке равнотеже (C_{ss}) од приближно 40 ng/mL, постижу се након 6 месеци примене 0,5 mg дневно. Просечно издвајање дутастерида из серума у сперму износи 11,5%.

Тамсулосин

Око 99% тамсулосина је код мушкараца везано за протеине плазме. Волумен дистрибуције је мали (око 0,2 L/kg).

Метаболизам

Дутастерид

Дутастерид се интензивно метаболише *in vivo*. *In vitro*, дутастерид се метаболише помоћу цитохрома P450 3A4 и 3A5 до три монохидроксилна метаболита и једног дихидроксилни метаболит. После оралне употребе дутастерида у дози од 0,5 mg дневно у стању динамичке равнотеже, 1,0% до 15,4% (у просеку 5,4%) примењене дозе излучује се у непромењеном облику путем фецеса. Остатак се излучује путем фецеса у облику 4 главна метаболита који чине 39%, 21%, 7%, и 7% од унетог лека и 6 споредних метаболита (мање од 5% сваки). У људском урину непромењени дутастерид нађен је само у траговима (мање од 0,1% дозе).

Тамсулосин

Код људи не постоји енантиомерска биоконверзија из тамсулосин-хидрохлорида [R(-) изомер] у S(+) изомер. Тамсулосин-хидрохлорид се интензивно метаболише помоћу ензима цитохрома P450 у јетри и мање од 10% дозе излучује се непромењено урином. Међутим, код људи фармакокинетички профил метаболита није утврђен. *In vitro* резултати показују да су CYP3A4 и CYP2D6 укључени у метаболизам тамсулосина, као и мање учешће осталих CYP изоензима. Инхибиција ензима помоћу којих се лек метаболише у јетри може довести до повећане изложености тамсулосину (видети одељке 4.4 и 4.5). Метаболити тамсулосин-хидрохлорида подлежу екстензивној коњугацији у глукурониде или сулфате, пре него што буду излучени путем бубрега.

Елиминација

Дутастерид

Елиминација дутастерида је дозно зависна и могу се описати два паралелна пута елиминације, један који се може сатурисати при клинички релевантним концентрацијама и други који се не може сатурисати. При ниским серумским концентрацијама (мање од 3 $\mu\text{g/mL}$), дутастерид се брзо елиминише како путем елиминације која зависи од концентрације, тако и путем независним од концентрације лека. Применом појединачних доза дутастерида од 5 mg или мање, показана је брза елиминација лека и кратко полувреме елиминације лека који износи 3 до 9 дана.

При примени лека у терапијским концентрацијама, након поновљеног дозирања од 0,5 mg дневно, доминира спорији, линеарни пут елиминације и полувреме елиминације износи приближно 3 до 5 недеља.

Тамсулосин

Тамсулосин и његови метаболити се углавном излучују путем урина, при чему је око 9% дозе присутно у облику непромењене активне супстанце.

После интравенске или оралне примене формулације тамсулосина који се одмах ослобађа, полувреме елиминације у плазми креће се од 5 до 7 часова. Због фармакокинетике коју контролише брзина ресорпције капсула тамсулосина са одложеним ослобађањем, очигледно полувреме елиминације тамсулосина примењеног после јела износи приближно 10 часова, а у стању равнотеже износи око 13 часова.

Старији пацијенти

Дутастерид

Фармакокинетика дутастерида испитивана је код 36 здравих, мушких испитаника старости између 24 и 87 година, након примене појединачне дозе од 5 mg дутастерида. Није примећен значајан утицај старости пацијента на изложеност дутастериду, али је полувреме елиминације дутастерида било краће код мушкараца млађих од 50 година. Није утврђена статистички значајна разлика у полувремену елиминације лека између старосне групе 50 до 69 година и групе са особама старијим од 70 година.

Тамсулосин

Унакрсна студија поређења укупне изложености тамсулосин-хидрохлориду (ПИК) и полувремена елиминације, показала је да фармакокинетичка расположивост тамсулосин-хидрохлорида може бити незнатно продужена код старијих мушкараца у односу на млађе, здраве мушке добровољце. Интринзички клиренс независан је од везивања тамсулосин-хидрохлорида за ААГ, али се с годинама смањује, па је укупна изложеност (ПИК) до 40% већа код испитаника старости од 55 до 75 година у поређењу са испитаницима старости 20 до 32 године.

Оштећење функције бубрега

Дутастерид

Није испитан утицај оштећења функције бубрега на фармакокинетичку дутастерида. Међутим, у хуманом урину, у стању равнотеже пронађено је мање од 0,1% концентрације од примене дозе

од 0,5 mg дутастерида, стога се не очекује клинички значајно повећање концентрације дутастерида у плазми код пацијената са оштећењем функције бубрега (видети одељак 4.2).

Тамсулосин

Фармакокинетика тамсулосин-хидрохлорида била је поређена код 6 испитаника са благим до умереним ($30 \leq CL_{cr} < 70 \text{ mL/min/1,73m}^2$) или умереним до тешким ($10 \leq CL_{cr} < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) поремећајем функције бубрега и 6 здравих испитаника ($CL_{cr} > 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$). Иако је примећена промена укупне концентрације тамсулосин-хидрохлорида у плазми као резултат другачијег везивања за ААГ, концентрација слободног (активног) тамсулосин-хидрохлорида, као и интринзички клиренс, остали су релативно константни. Због тога, пацијенти са поремећајем функције бубрега не захтевају прилагођавање дозе капсула тамсулосин - хидрохлорида. Међутим, пацијенти са терминалном инсуфицијенцијом бубрега ($CL_{cr} < 10 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) нису испитивани.

Оштећење функције јетре

Дутастерид

Није испитан утицај оштећења функције јетре на фармакокинетичку дутастерида (видети одељак 4.3). Како се дутастерид углавном елиминише метаболичким путем, очекује се да ће код наведених пацијената бити повећана концентрација дутастерида у плазми, а полувреме елиминације дутастерида продужено (видети одељке 4.2 и 4.4).

Тамсулосин

Фармакокинетика тамсулосин-хидрохлорида била је поређена код 8 испитаника са умереном дисфункцијом јетре (Child-Pugh's -ова класификација: степен А и Б) и 8 здравих испитаника. Док је промена укупне концентрације тамсулосин-хидрохлорида у плазми запажена као резултат промене у везивању за алфа-1 кисели гликопротеин, концентрација слободног (активног) тамсулосин-хидрохлорида не мења се значајно, док се интринзички клиренс слободног тамсулосин-хидрохлорида мења само умерено (32%). Дакле, пацијенти са умереном дисфункцијом јетре не захтевају прилагођавање дозе тамсулосин-хидрохлорида. Тамсулосин-хидрохлорид није испитиван код пацијената са тешком оштећењем функцијом јетре.

5.3 Претклинички подаци о безбедности лека

Претклиничка испитивања са тамсулосин/дутастерид комбинацијом нису спроведена. Појединачно дутастерид и тамсулосин-хидрохлорид били су опсежно испитивани у студијама токсичности на животињама и резултати су били у складу са познатим фармаколошким дејствима инхибитора 5 алфа-редуктазе и антагонистима алфа₁- адренергичких рецептора. У даљем тексту дате су постојеће информације о појединачним компонентама лека.

Дутастерид

Досадашња испитивања опште токсичности, генотоксичности и карциногености нису указала на посебан ризик примене код људи.

Студије репродуктивне токсичности спроведене на мужјацима пацова, показале су смањење тежине простате и семених кесица, смањену секрецију помоћних гениталних жлезда и редукцију показатеља плодности (услед фармаколошког ефекта дутастерида). Није позната клиничка релевантност наведених података.

Као и код примене других инхибитора 5-алфа редуктазе, примећена је феминизација фетуса мушког пола код пацова и кунића након примене дутастерида током гестације. Дутастерид је детектован у крви женки пацова након укрштања са мужјацима који су примали дутастерид. Након примене дутастерида током гестације код примата, није примећена феминизација фетуса мушког пола при концентрацијама у крви значајно већим од оних које се могу јавити у људској сперми. Мало је вероватно да ће се јавити нежељена дејства код фетуса мушког пола услед преноса дутастерида путем сперме.

Тамсулосин

Студије опште токсичности и генотоксичности нису показале никакав посебан ризик за људе осим оног који је везан за фармаколошке особине тамсулосина.

У студијама карциногености на пацовима и мишевима, тамсулосин-хидрохлорид је довео до повећања инциденце пролиферативних промена млечних жлезда код женки. Наведени налази, који су вероватно резултат хиперпролактинемije и јављају се само при високим дозама, нису сматрани клинички релевантним.

Високе дозе тамсулосин-хидрохлорида довеле су до реверзибилног смањења фертилитета код мужјака пацова као последица промене садржаја сперме или поремећаја ејакулације. Дејство тамсулосина на број сперматозоида или њихову функцију није проучавано.

Примена тамсулосин-хидрохлорида код гравидних женки пацова и кунића у дозама које су веће од терапијских, нису показале знакове оштећења фетуса.

6. ФАРМАЦЕУТСКИ ПОДАЦИ

6.1 Листа помоћних супстанци

Тврда желатинска капсула (тело и капа):

Гвожђе(III)-оксид, црни (E172);
Гвожђе(III)-оксид, црвени (E172);
Титан-диоксид (E171);
Гвожђе(III)-оксид, жути (E172);
Желатин.

Мека капсула дутастерида:

Помоћне супстанце за пуњење капсуле:

Пропиленгликолмонокаприлат (тип II);
Бутилхидрокситолуен (E321);

Тело меке капсуле:

Желатин;
Глицерол;
Титан-диоксид (E171);
Триглицериди (средње дужине ланца);
Лецитин (соја) (E322).

Пелете са тамсулосин-хидрохлоридом:

Састав пелете:

Метакрилна киселина – етилакрилат кополимер (1:1) дисперзија 30%;
Целулоза, микрокристална;
Дибутилсебакат;
Полисорбат 80.

Састав облоге:

Метакрилна киселина – етилакрилат кополимер (1:1) дисперзија 30%;
Дибутилсебакат;
Полисорбат 80;
Силицијум-диоксид, колоидни хидратисани;
Калцијум-стеарат.

Црно мастило:

Шелак (E904);

Гвожђе(III)-оксид, црни (E172);
Пропиленгликол;
Амонијак, концентровани раствор;
Калијум-хидроксид.

6.2 Инкомпатибилност

Није примењиво.

6.3 Рок употребе

2 године.

Рок употребе лека након првог отварања је 90 дана.

6.4 Посебне мере опреза при чувању

Лек чувати на температури до 30°C.

За услове чувања након првог отварања лека, видети одељак 6.3.

6.5 Природа и садржај паковања

Унутрашње паковање: HDPE боца са десикантом силикагела у затварачу.

Спољње паковање: сложива картонска кутија у којој се налази 1 пластична бочица запремине 100 mL са 30 тврдих желатинских капсула и Упутством за лек.

6.6 Посебне мере опреза при одлагању материјала који треба одбацити након примене лека (и друга упутства за руковање леком)

С обзиром да се дутастерид ресорбује преко коже, потребно је избегавати контакт са оштећеним капсулама.

Потребно је одмах опрати сапуном и водом контактну површину, уколико дође до контакта са оштећеном капсулом (видети одељак 4.4).

Сву неискоришћену количину лека или отпадног материјала након његове употребе треба уклонити у складу са важећим прописима.

7. НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ

АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД
Праховска 3, Београд

8. БРОЈ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

515-01-01638-19-001

9. ДАТУМ ПРВЕ ДОЗВОЛЕ И ДАТУМ ОБНОВЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

05.01.2021.

10. ДАТУМ РЕВИЗИЈЕ ТЕКСТА

Јануар, 2021.