

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Dutaprost® comb; 0,4 mg/0,5 mg; kapsule, tvrde

INN: tamsulosin/dutasterid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, tvrda sadrži:
tamsulosin-hidrohlorid 0,4 mg (što odgovara 0,367 mg tamsulosina) i
0,5 mg dutasterida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna kapsula, tvrda sadrži lecitin u tragovima (koji može da sadrži ulje soje).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Dvodelna tvrda želatinska kapsula No.0 sa telom smeđe boje i kapom narandžaste boje na kojoj je crnim mastilom odštampana oznaka „C001”.

Jedna tvrda kapsula, sadrži duguljaste meke želatinske kapsule dutasterida (oko 16,5 x 6,5mm) svetložute boje koje su ispunjene providnom tečnošću i približno 183,8mg tamsulosin peleta sa modifikovanim oslobađanjem koje su bele do beličaste boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija je indikovana kod pacijenata koji su već kontrolisani kombinacijom tamsulosina i dutasterida datih u podjednake doze, kako bi se adekvatno kontrolisali umereni do teški simptomi benigne hiperplazije prostate (BHP).

Smanjenje rizika od nastanka akutne urinarne retencije (AUR) i operacije kod pacijenata sa umerenim do teškim simptomima BHP.

Za informacije o efektima terapije i populacionim grupama pacijenata koje su bile uključene u klinička ispitivanja, videti odeljak 5.1.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli (uključujući starije pacijente):

Preporučena doza leka Dutaprost comb je jedna kapsula, tvrda (0,4mg/0,5mg) dnevno.

Kada je to moguće, lek Dutaprost comb se može primenjivati kao zamena za postojeću kombinovanu terapiju tamsulosin-hidrohloridom i dutasteridom, kako bi se pojednostavilo lečenje.

Specijalne populacije

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Nije ispitivan uticaj poremećaja funkcije bubrega na farmakokinetiku tamsulosin-dutasterida. Nije predviđeno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.4 i 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Nije ispitivan uticaj poremećaja funkcije jetre na farmakokinetiku tamsulosin-dutasterida, stoga je neophodan oprez kada se lek primenjuje kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2). Nije potrebno prilagođavanje doze za tamsulosin kod pacijenata sa blagom do umerenom oštećenjem funkcije jetre. Primena leka Dutaprost comb je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantnih indikacija za upotrebu leka Dutaprost comb kod dece. Bezbednost i efikasnost tamsulosina i dutasterida kod dece mlađe od 18 godina nisu utvrđeni.

Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljku 5.1.

Način primene

Za oralnu upotrebu.

Pacijente treba savetovati da uzimaju kapsule približno 30 minuta nakon istog obroka svakog dana. Kapsule treba progutati cele, ne žvakati ih niti otvarati, jer se na taj način ometa modifikovano oslobađanje tamsulosina. Kontakt sa sadržajem dutasterida (jedne od aktivnih supstanci leka) meke kapsule koja se nalazi unutar tvrde opne kapsule, može izazvati iritaciju orofaringealne mukoze.

4.3. Kontraindikacije

Primena leka Dutaprost comb je kontraindikovana kod:

- žena (videti odeljak 4.6 za kontraindikovanu primenu u trudnoći)
- dece i adolescenata
- pacijenata koji su preosetljivi na dutasterid, druge inhibitore 5-alfa reduktaze, tamsulosin (uključujući angioedem indukovano primenom tamsulosina), soju, kikiriki ili na bilo koju drugu pomoćnu supstancu leka navedenu u odeljku 6.1
- pacijenata sa ortostatskom hipotenzijom u istoriji bolesti
- pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kombinovanu terapiju treba propisati samo nakon pažljive procene koristi i rizika primene usled potencijalno povišenog rizika za nastanak neželjenih dejstava (uključujući srčanu insuficijenciju), kao i nakon razmatranja primene alternativnih terapijskih mogućnosti, uključujući monoterapiju.

Kancer prostate i tumori visokog stepena maligniteta

U REDUC-e črtvorogodišnjoj multicentričnoj, randomizovanoj dvostrukoslepoj, placebom kontrolisanoj studiji, posmatrano je delovanje dutasterida primenjenog u dnevnoj dozi od 0,5mg kod pacijenata sa visokim rizikom od razvoja kancera prostate (uključujući muškarce od 50 do 75 godina starosti sa vrednostima PSA u rasponu od 2,5 do 10 nanograma / mL, uz negativni nalaz biopsije prostate unazad 6 meseci pre uključivanja u studiju u odnosu na placebo. Rezultati ove studije su ukazali na veću incidencu pojave kancera prostate Gleason-ovog skora 8-10 kod muškaraca koji su bili na terapiji dutasteridom (n=29; 0,6%) u odnosu na placebo (n=19; 0,6%). Nije jasna povezanost između primene dutasterida i kancera prostate visokog stepena maligniteta. Neophodan je redovan pregled pacijenata muškog pola koji su na terapiji lekom Dutaprost comb u cilju procene rizika od pojave kancera prostate, uključujući i PSA testiranje (videti odeljak 5.1).

Uticao na vrednost prostata specifičnog antigena (PSA) i dijagnostiku kancera prostate

Pre početka terapije lekom Dutaprost comb, neophodno je uraditi kod pacijenata digitalni rektalni pregled, kao i druge preglede u cilju dijagnostike kancera prostate ili ostalih stanja koja mogu imati iste simptome kao BHP, i periodično ponavljati navedene preglede.

Koncentracija prostata specifičnog antigena (PSA) u serumu je važan faktor u otkrivanju kancera prostate. Dutasterid dovodi do smanjenja prosečne koncentracije PSA u serumu za približno 50% nakon 6 meseci terapije.

Kod pacijenata kod kojih se primenjuje lek Dutaprost comb, nakon 6 meseci primene ovog leka potrebno je odrediti nove osnovne vrednosti PSA. Nakon toga se preporučuje da se PSA vrednosti redovno prate. Svaki potvrđeni porast koncentracije PSA u odnosu na najnižu vrednost u toku terapije lekom Dutaprost comb može predstavljati znak postojanja kancera prostate (posebno kancera velikog stepena maligniteta) ili nepridržavanja terapije lekom Dutaprost comb, i potrebno ga je pažljivo razmotriti, čak i kada se navedene vrednosti i dalje nalaze u okviru fiziološkog opsega za muškarace koji ne primenjuju inhibitor 5 α -reduktaze (videti odeljak 5.1). Pri interpretaciji vrednosti PSA kod pacijenata koji primenjuju dutasterid, potrebno je tražiti prethodne vrednosti PSA, radi poređenja.

Nakon što je određena nova početna PSA vrednost, terapija lekom Dutaprost comb ne utiče na primenu PSA kao testa koji može biti od pomoći u dijagnostikovanju kancera prostate (videti odeljak 5.1).

Koncentracija ukupnog PSA u serumu vraća se na osnovne vrednosti unutar 6 meseci nakon prekida terapije. Odnos slobodnog i ukupnog PSA ostaje nepromenjen čak i pod uticajem leka Dutaprost comb. Ukoliko se lekari odluče za korišćenje procenta slobodnog PSA kao parametra pri otkrivanju kancera prostate kod muškaraca na terapiji lekom Dutaprost comb, nije neophodno prilagođavanje vrednosti.

Srčana insuficijencija

U dve četvorogodišnje kliničke studije, incidenca srčane slabosti (udruženi naziv za prijavljene slučajeve primarne i kongestivne srčane slabosti) bila je zanemarljivo veća među ispitanicima koji su uzimali kombinaciju dutasterida i antagonista alfa₁ adrenergičkih receptora, prvenstveno tamsulosina, u odnosu na pacijente koji nisu koristili kombinaciju. Međutim incidenca slabljenja srca u ovim studijama je bila manja u grupi aktivno tretiranih ispitanika u poređenju sa placebo grupom. Drugi dostupni podaci koji se odnose na dutasterid i antagoniste alfa₁-adrenoreceptore ne navode na zaključke o povećanom kardiovaskularnom riziku.

Neoplazma dojke

Retko su prijavljivani slučajevi kancera dojke kod muškaraca, tokom kliničkih ispitivanja i tokom postmarketinškog perioda praćenja. Međutim epidemiološke studije nisu pokazale povećanje rizika od razvoja kancera dojke kod muškaraca, povezano sa uzimanjem inhibitora 5-alfa reduktaze (videti odeljak 5.1)

Neophodno je da lekari upozore svoje pacijente da odmah prijave bilo kakve promene u tkivu dojke, kao što su kvržice ili iscedak iz bradavice. Treutno nije poznato da li postoji uzročno-posledična povezanost između pojave karcinoma dojke kod muškaraca i dugotrajne primene dutasterida.

Oštećenje funkcije jetre

Nije ispitivana primena dutasterida kod pacijenata sa oboljenjem jetre. Lek Dutaprost comb treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2 i 5.2). Primena leka Dutaprost comb je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Treba biti obazriv ako se ovaj lek primenjuje pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 10 mL/min), s obzirom na to da ova grupa pacijenata nije bila ispitivana.

Hipotenzija

Kao i prilikom primene drugih antagonista alfa₁ adrenergičkih receptora, tokom terapije tamsulosinom može doći do smanjenja krvnog pritiska, što može, mada retko, dovesti do nastanka sinkope. Pacijenti koji počinju terapiju lekom Dutaprost comb, treba da budu upozoreni da sednu ili legnu čim primete prve znake ortostatske hipotenzije (vrtoglavica, slabost) i da sačekaju dok simptomi ne prođu.

Intraoperativni „Floppy Iris Syndrome”

Intraoperativni sindrom mekog irisa (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome* -IFIS, vrsta sindroma male zenice engl. *small pupil syndrome*) zapažen je prilikom operacije katarakte kod nekih pacijenata koji su trenutno ili ranije bili na terapiji tamsulosinom. IFIS može povećati rizik od komplikacija tokom i nakon operacije oka. Zbog toga se ne preporučuje započinjanje terapije lekom Dutaprost comb kod pacijenata kod kojih se planira operacija katarakte.

Prilikom preoperativne procene, hirurg koji operiše kataraktu i oftalmološki tim bi trebalo da budu upoznati sa činjenicom da li je pacijent bio ili je trenutno na terapiji lekom Dutaprost comb, kako bi se obezbedile odgovarajuće mere za zbrinjavanje IFIS u toku operacije.

Prestanak primene tamsulosina 1–2 nedelje pre operacije katarakte, smatra se povoljnim, ali stvarna korist od prekida terapije pre operacije katarakte, nije još ustanovljena. IFIS je takođe prijavljivan kod pacijenata koji su duži period pre operacije prestali sa primenom tamsulosina.

Oštećenja kapsula

Dutasterid se resorbuje preko kože, stoga žene, deca i adolescenti treba da izbegavaju kontakt sa oštećenim kapsulama (videti odeljak 4.6). Ukoliko dođe do kontakta sa oštećenim kapsulama, potrebno je odmah isprati sapunom i vodom predeo koji je bio u kontaktu sa sadržajem kapsule.

Inhibitori CYP3A4 i CYP2D6

Tamsulosin-hidrohlorid ne treba davati u kombinaciji sa snažnim inhibitorima CYP3A4 kod pacijenata sa fenotipom slabih metabolizera CYP2D6. Tamsulosin-hidrohlorid treba koristiti sa oprezom kod pacijenata koji u isto vreme uzimaju snažne ili umerene CYP3A4 inhibitore (videti odeljak 4.5).

Pomoćne supstance

Lek Dutaprost comb sadrži lecitin. U slučaju alergije na kikiriki ili soju, ovaj lek se ne sme koristiti (videti odeljak 4.3).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ispitivanja interakcije lekova nisu sprovedena za dutasterid-tamsulosin. Dole navedeno se odnosi na dostupne informacije zasnovane na pojedinačnim komponentama leka.

Dutasterid

Za informacije o sniženju koncentracije PSA u serumu tokom terapije dutasteridom i smernicama za otkrivanje kancera prostate, videti odeljak 4.4.

Uticaj drugih lekova na farmakokinetiku dutasterida

Primena sa CYP3A4 i/ili P-glikoprotein inhibitorima:

Dutasterid se uglavnom eliminiše putem metabolizma. *In vitro* studije pokazuju da je ovaj metabolizam katalizovan pomoću CYP3A4 i CYP3A5. Nisu sprovedene formalne studije interakcije sa snažnim CYP3A4 inhibitorima. Ipak, u populacionom farmakokinetičkom ispitivanju, kod malog broja pacijenata koji su istovremeno lečeni verapamilom ili diltiazemom (umereni inhibitori CYP3A4 i inhibitori P-glikoproteina) koncentracije dutasterida u serumu su bile u proseku 1,6 odnosno 1,8 puta veće, u poređenju sa ostalim pacijentima.

Dugotrajna, istovremena primena dutasterida sa lekovima koji su snažni inhibitori enzima CYP3A4 (kao što su ritonavir, indinavir, nefazodon, itrakonazol, ketokonazol primenjen oralnim putem) može povećati koncentraciju dutasterida u serumu. Nije verovatna dalja inhibicija 5-alfa reduktaze pri povećanoj izloženosti

dutasteridu. Međutim, ukoliko se jave neželjena dejstva, može se razmotriti mogućnost smanjenja učestalosti doziranja dutasterida.

U slučaju enzimske inhibicije, dugo poluvreme eliminacije može se dodatno produžiti i može biti potrebno više od 6 meseci istovremene terapije do ponovnog postizanja stanja dinamičke ravnoteže.

Primena 12 g holestiramina jedan sat nakon primene pojedinačne doze dutasterida od 5 mg, ne utiče na farmakokinetiku dutasterida.

Uticaj dutasterida na farmakokinetiku drugih lekova

U studiji koja je sprovedena na malom broju zdravih muškaraca (n=24) u trajanju od dve nedelje, nije primećen uticaj dutasterida (0,5 mg dnevno) na farmakokinetiku tamsulosina ili terazosina. U navedenom ispitivanju nije bilo indicija da postoji farmakodinamska interakcija.

Dutasterid nema uticaj na farmakokinetiku varfarina ili digoksina. Iz navedenog se može zaključiti da dutasterid ne inhibira/indukuje CYP2C9 ili transporter P-glikoprotein. Studije interakcije *in vitro* ukazuju da dutasterid ne inhibira enzime CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP3A4.

Tamsulosin

Istovremena primena tamsulosin-hidrohlorida sa drugim antagonistima alfa₁ adrenergičkih receptora može dovesti do hipotenzivnog dejstva.

Istovremena primena tamsulosin-hidrohlorida sa lekovima koji mogu sniziti krvni pritisak, uključujući anestetike, PDE5 inhibitore i druge antagoniste alfa adrenergičkih receptora, može dovesti do pojačanog hipotenzivnog dejstva. Tamsulosin-dutasterid ne treba da se primenjuje u kombinaciji sa drugim antagonistima alfa adrenergičkih receptora.

Istovremena primena tamsulosin-hidrohlorida i ketokonazola (snažan CYP3A4 inhibitor) dovodi do povećanja C_{max} tamsulosin-hidrohlorida za faktor 2,2 i PIK-a tamsulosin-hidrohlorida za faktor 2,8. Istovremena primena tamsulosin-hidrohlorida i paroksetina (snažan CYP2D6 inhibitor) dovodi do povećanja C_{max} tamsulosin-hidrohlorida za faktor 1,3 i PIK-a tamsulosin-hidrohlorida za faktor 1,6. Slično povećanje u izloženosti očekuje se i kod slabih CYP2D6 metabolizera u poređenju sa snažnim metabolizerima kada se primenjuje zajedno sa snažnim CYP3A4 inhibitorom. Uticaj istovremene primene oba CYP3A4 i CYP2D6 inhibitora sa tamsulosin-hidrohloridom nisu klinički procenjeni, međutim postoji mogućnost značajnog povećanja izloženosti tamsulosinu (videti odeljak 4.4)

Nisu zapažene interakcije pri istovremenoj primeni tamsulosin-hidrohlorida i atenolola, enalapрила ili teofilina. Istovremena primena tamsulosin-hidrohlorida i cimetidina dovodi do porasta koncentracije tamsulosina u plazmi, dok istovremena primena sa furosemidom dovodi do smanjenja koncentracije tamsulosina u plazmi, ali kako se koncentracije i dalje održavaju u normalnom opsegu, nije potrebno prilagođavati doziranje.

In vitro, ni diazepam ni propranolol, trihlormetiazid, hlormadinon, amitriptilin, diklofenak, glibenklamid, simvastatin ni varfarin, ne menjaju slobodnu frakciju tamsulosina u humanoј plazmi. Takođe, ni tamsulosin ne menja slobodnu frakciju diazepamа, propranolola, trihlormetiazida i hlormadinona.

Diklofenak i varfarin, međutim, mogu povećati stepen eliminacije tamsulosina.

U malom ispitivanju na zdravim muškarcima, Kinezima, (N=24) tamsulosin (0,2 mg dnevno) nije uticao na farmakokinetiku dutasterida. Nije bilo očiglednih promena u PIK i C_{max} za dutasterid u prisustvu ili odsustvu tamsulosina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Primena leka Dutaprost comb je kontraindikovana kod žena. Uticaj leka Dutaprost comb na trudnoću, dojenje i fertilitet nije ispitivan. U daljem tekstu date su informacije dobijene iz studija sa pojedinačnim lekovima (videti odeljak 5.3).

Trudnoća

Kao i drugi inhibitori 5-alfa reduktaze, dutasterid inhibira konverziju testosterona u dihidrotestosteron i može, ukoliko ga upotrebi žena koja nosi fetus muškog pola, sprečiti razvoj spoljašnjih genitalija fetusa (videti odeljak 4.4). U spermi pacijenata koji primaju dutasterid, pronađene su male količine dutasterida. Nije poznato da li će biti neželjenih dejstava na fetus muškog pola ukoliko majka dođe u kontakt sa spermom pacijenta koji je na terapiji dutasteridom (rizik je najveći tokom prvih 16 nedelja trudnoće).

Kao i kod svih inhibitora 5-alfa reduktaze, ukoliko je partnerka pacijenta u drugom stanju ili postoji takva mogućnost, preporučuje se upotreba kondoma radi sprečavanja kontakta partnerke sa spermom pacijenta.

Za informacije o pretkliničkim podacima, videti odeljak 5.3.

Dojenje

Nije poznato da li se dutasterid ili tamsulosin izlučuju u majčino mleko.

Plodnost

Primećeno je da dutasterid utiče na karakteristike sperme (smanjenje broja spermatozoida, zapremine sperme i pokretljivosti spermatozoida) kod zdravih muškaraca (videti odeljak 5.1). Mogućnost smanjenja fertiliteta kod muškaraca se ne može isključiti.

U kratkoročnim i dugoročnim kliničkim studijama sa tamsulosinom zabeleženi su poremećaji ejakulacije. Tokom postmarketinškog perioda zabeleženi su slučajevi poremećaja ejakulacije, retrogradne ejakulacije i neuspešne ejakulacije.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja o uticaju tamsulosin-dutasterida na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Međutim, pacijenti koji su na terapiji lekom Dutaprost comb, treba da budu svesni činjenice da mogu da se jave simptomi povezanim sa ortostatskom hipotenzijome kao što je vrtoglavica.

4.8. Neželjena dejstva

Dutasterid u kombinaciji sa alfa blokatorom tamsulosinom

Podaci iz četvorogodišnjeg CombAT kliničkog ispitivanja (kombinacija lekova tamsulosin 0,4 mg i leka dutasterid 0,5 mg) jednom dnevno, pokazali su da je incidenca neželjenih dejstava, za koje su ispitivači procenili da su u vezi sa primenom leka, tokom prve, druge, treće i četvrte godine terapije, iznosila 22%, 6%, 4% odnosno 2% za kombinovanu tamsulosin-dutasterid terapiju, 15%, 6%, 3% odnosno 2% za monoterapiju dutasteridom i 13%, 5%, 2% odnosno 2% za monoterapiju tamsulosinom. Veća incidenca neželjenih događaja u grupi na kombinovanoj terapiji tokom prve godine terapije, bila je posledica veće incidence poremećaja reproduktivnog sistema, uglavnom poremećaja ejakulacije, koji su primećeni u ovoj grupi.

Sledeća neželjena dejstva, koja su prema mišljenju ispitivača povezana sa lekom, prijavljena su tokom prve godine lečenja u CombAT studiji sa incidencom većom ili jednakom 1%. Incidenca tih neželjenih dejstava tokom četiri godine terapije prikazana je u sledećoj tabeli:

Klasa sistema organa	Neželjena dejstva	Incidenca tokom lečenja			
		1. godina	2. godina	3. godina	4. godina
	Kombinacija ^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)

	Dutasterid	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Tamsulosin	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica				
	Kombinacija ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,20%
	Dutasterid	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Tamsulosin	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
Kardiološki poremećaji	Srčana insuficijencija (zbirna dijagnoza ^b)				
	Kombinacija ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Dutasterid	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Tamsulosin	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Impotencija ^c				
	Kombinacija ^a	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Dutasterid	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Tamsulosin	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	Izmenjen (smanjen) libido ^c				
	Kombinacija ^a	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Dutasterid	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Tamsulosin	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
	Poremećaji ejakulacije ^c				
	Kombinacija ^a	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
	Dutasterid	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Tamsulosin	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	Poremećaji dojki ^d				
	Kombinacija ^a	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%
	Dutasterid	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%
	Tamsulosin	0,8%	0,4%	0,2%	0%

^a Kombinacija = dutasterid 0,5 mg u kombinaciji sa tamsulosinom 0,4 mg jednom dnevno.

^b Srčana insuficijencija je zbirna dijagnoza koja obuhvata: kongestivnu srčanu insuficijenciju, srčanu insuficijenciju, insuficijenciju leve komore, akutnu srčanu insuficijenciju, kardiogeni šok, akutnu

insuficijenciju leve komore, insuficijenciju desne komore, akutnu insuficijenciju desne komore, insuficijenciju komore, kardiopulmonarnu insuficijenciju, kongestivnu kardiomiopatiju.

^c Navedeni seksualni neželjeni događaji su povezani sa primenom dutasterida (uključujući monoterapiju i kombinaciju sa tamsulosinom). Ovi neželjeni događaji mogu potrajati i nakon prestanka terapije. Uloga dutasterida na njihovo trajanje nije poznata.

^d Uključuje povećanu osetljivost dojki i povećanje dojki.

Dutasterid i tamsulosin primenjeni kao monoterapija

Sledeća tabela prikazuje neželjena dejstva dutasterida i tamsulosina primenjenih kao monoterapija. Podaci su poreklom iz kontrolisanih kliničkih studija i postmarketinškog perioda.

Učestalost neželjenih događaja se može povećati kada se primenjuje kombinovana terapija.

Učestalost neželjenih reakcija prikazana je na sledeći način:

Veoma često ($\geq 1/10$), Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); Veoma retko ($< 1/10\ 000$); nije poznato (ne može da se proceni na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Neželjena dejstva	Dutasterid	Tamsulosin
Poremećaji nervnog sistema	sinkopa	-	retko
	vrtočlavlja	-	često
	glavobolja	-	povremeno
Kardiološki poremećaji	srčana insuficijencija ¹ (zajednički naziv)	povremeno	
	palpitacije	-	povremeno
Vaskularni poremećaji	ortostatska hipotenzija	-	povremeno
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	rinitis	-	povremeno
Gastrointestinalni poremećaji	konstipacija	-	povremeno
	dijareja	-	povremeno
	mučnina	-	povremeno
	povraćanje	-	povremeno
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	angioedem	-	retko
	<i>Stevens- Johnson-ov</i> sindrom	-	veoma retko
	urtikarija	-	povremeno
	osip po koži	-	povremeno
	svrab	-	povremeno
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	prijapizam		veoma retko
	impotencija ³	često	-
	izmenjen (smanjen) libido ³	često	-
	poremećaji ejakulacije ³	često	često
	poremećaji dojki ²	često	-
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	astenija	-	povremeno

^a Dutasterid: iz kliničkih studija za monoterapiju BPH-a.

^b Tamsulosin: iz EU dosijea sigurnosnog profila za tamsulosin.

^c REDUCE studija (videti odeljak 5.1).

¹ Srčana insuficijencija je zajednički naziv koji obuhvata kongestivnu srčanu insuficijenciju, insuficijenciju srca, insuficijenciju leve komore, akutnu insuficijenciju srca, kardiogeni šok, akutnu insuficijenciju leve komore, insuficijenciju desne komore, akutnu insuficijenciju desne komore, insuficijenciju komora, kardiopulmonalnu insuficijenciju, kongestivna kardiomiopatija.

² Uključuje preosetljivost i povećanje grudi

³ Ovi seksualni neželjeni događaji povezani su sa lečenjem dutasteridom (uključujući monoterapiju i kombinaciju sa tamsulosinom). Ovi neželjeni događaji mogu trajati i nakon prekida terapije. Uloga dutasterida na njihovo trajanje nije poznata.

Ostali podaci

REDUCE studija je pokazala veću incidencu kancera prostate visokog stepena invazivnosti (Gleason skor 8-10) kod muškaraca koji su uzimali dutasteride u odnosu na grupu koja je primala placebo (videti odeljke 4.4 i 5.1). Nije utvrđeno da li postoji uticaj dutasterida na smanjenje volumena prostate ili su faktori povezani sa kliničkim ispitivanjem uticali na rezultate navedene studije.

U kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja leka u promet prijavljen je kancer dojke kod muškaraca (videti odeljak 4.4).

Postmarketinški podaci

Neželjena dejstva tokom postmarketinškog praćenja dobijena sui z postmarketinških spontanih prijava; stoga je prava incidence nepoznata.

Dutasterid kao monoterapija

Poremećaji imunskog sistema

Nepoznati: alergijske reakcije, uključujući osip, svrab, urtikariju, lokalizovani edem i angioedem.

Psihijatrijski poremećaji

Nepoznati: depresija

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Povremena: alopecija (primarno gubitak dlaka po telu), hipertrichoza

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Nepoznati: bol i otok testisa

Tamsulosin kao monoterapija

Postmarketinško iskustvo: Osim gore navedenih neželjenih događaja, zabeleženi su i sledeći neželjeni događaji povezani sa primenom tamsulosina: atrijalna fibrilacija, aritmija, tahikardija i dispneja. S obzirom na to da su ovi spontano zabeleženi neželjeni događaji prijavljeni širom sveta tokom postmarketinškog perioda, njihova učestalost i povezanost sa tamsulosinom se ne može sa sigurnošću utvrditi.

Tokom postmarketinškog praćenja uočeno je da se tokom operacije katarakte može javiti sindrom male zenice, poznat kao *Intraoperative Floppy Iris Sindrom (IFIS)*, koji se povezuje sa terapijom tamsulosinom (videti takođe odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Ne postoje podaci o predoziranju prilikom upotrebe leka Dutaprost comb. U sledećem tekstu date su postojeće informacije o pojedinačnim lekovima.

Dutasterid

U studijama na dobrovoljcima sa dutasteridom, pojedinačne dnevne doze dutasterida do 40 mg dnevno (80 puta veće od terapijske doze) primenjivane su 7 dana bez značajnog uticaja na bezbednost pacijenata. U kliničkim ispitivanjima, doze od 5 mg dnevno primenjivane su kod ispitanika tokom 6 meseci bez pojave dodatnih neželjenih dejstava, u odnosu na neželjena dejstva uočena nakon primene terapijskih doza od 0,5 mg. Ne postoji specifični antidot za dutasterid, stoga pri sumnji na predoziranje treba primeniti odgovarajuću simptomatsku i suportivnu terapiju.

Tamsulosin

Simptomi

Predožiranje tamsulosin-hidrohloridom može potencijalno da dovede do teških hipotenzivnih dejstava. Teška hipotenzivna dejstva su primećena pri različitim stepenima predožiranja.

Terapija

U slučaju da se pri predoziranju pojavi akutna hipotenzija, neophodna je suportivna terapija u cilju održavanja kardiovaskularne funkcije. Krvni pritisak i srčana frekvencija se mogu normalizovati kada se pacijent postavi u ležeći položaj. Ukoliko navedena mera ne pomogne, mogu se primeniti plazma ekspanderi ukoliko je potrebno i vazopresori. Potrebno je pratiti i kontrolisati funkciju bubrega i primeniti opšte suportivne mere. Malo je verovatno da bi dijaliza mogla da pomogne, jer se tamsulosin veoma snažno vezuje za proteine plazme.

Kako bi se sprečila resorpcija, povraćanje može biti jedna od preduzetih mera. Kada su u pitanju velike količine leka, potrebno je uraditi lavažu želuca i može se primeniti aktivni ugalj i osmotski laksativ, na primer natrijum sulfat.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi u terapiji benigne hipertrofije prostate
Antagonisti alfa adrenoreceptora.

ATC šifra: G04CA52

Mehanizam dejstva

Tamsulosin-dutasterid je kombinacija dva leka: tamsulosin-hidrohlorida, koji je antagonist α_{1a} i α_{1d} adrenergičkih receptora i dutasterida, dualnog inhibitora (*5 α -reductase inhibitor* - 5 ARI). Ovi lekovi imaju komplementarne mehanizme dejstva koji brzo poboljšavaju simptome, poboljšavaju protok urina i smanjuju rizik akutne urinarne retencije (*acute urinary retention* - AUR) i potrebu za operacijom koja je povezana sa BHP.

Dutasterid inhibira oba tipa, tip 1 i tip 2, izoenzima 5 alfa-reduktaze, koji su odgovorni za konverziju testosterona u dihidrotestosteron (DHT). DHT je androgen koji je prvenstveno odgovoran za uvećanje prostate i razvoj BHP. Tamsulosin inhibira α_{1a} i α_{1d} adrenergičke receptore u glatkim mišićima strome prostate i vrata mokraćne bešike. Približno 75% α_1 -receptora u prostati pripadaju podtipu α_{1a} . Tamsulosin se vezuje selektivno i kompetitivno za postsinaptičke α_1 -adrenoreceptore, naročito za podvrste α_{1a} i α_{1d} . To dovodi do opuštanja glatkih mišića prostate i uretre.

Dutasterid u kombinaciji sa tamsulosinom

Klinička ispitivanja kombinova terapije s inhibitorom 5 α -reduktaze dutasteridom i antagonistom α 1-adrenoreceptora tamsulosinom, pokazala su značajna poboljšanja stanja u odnosu na početno (baseline) u poređenju sa monoterapijom i jednim i drugim lekom.

U četvorogodišnjem, multicentričnom, multinacionalnom, randomizovanom duplo-slepom kliničkom ispitivanju, bili su praćeni muškarci sa umerenim do teškim simptomima BHP, kod kojih je prostata bila \geq 30 mL, a vrednost PSA je bila u opsegu 1,5 - 10 nanograma/mL; koji su bili podeljeni u paralelne grupe: dutasterid 0,5 mg dnevno (n = 1623), tamsulosin 0,4 mg dnevno (n = 1611) ili kombinovana primena dutasterida 0,5 mg plus tamsulosin 0,4 mg (n = 1610). Približno 53% ispitanika bilo je prethodno izloženo terapiji inhibitorom 5-alfa reduktaze ili antagonistima alfa₁-adrenergičkih receptora. Primarni cilj efikasnosti u toku prve 2 godine terapije ogledao se u promeni Internacionalnog prostata simptom skora (*International Prostate Symptom Score* (IPSS)), standardizovani upitnik od 8 pitanja, zasnovan na Indeksu simptoma Američke urološke asocijacije (*American Urological Association Symptom Index* - AUA-SI) sa dodatnim pitanjem koje se odnosi na kvalitet života. Sekundarni cilj efikasnosti u drugoj godini uključuje maksimalni urinarni protok (Q_{max}) i veličinu prostate. Kombinovana terapija je postigla statistički značajnu promenu IPSS-a od 3. meseca lečenja u poređenju sa dutasteridom i od 9. meseca u poređenju sa tamsulosinom. Za Q_{max}, kombinovana terapija je postigla statistički značaj od 6. meseca u poređenju sa dutasteridom i tamsulosinom.

Kombinacija dutasterida i tamsulosina obezbeđuje superiornije poboljšanje simptoma u odnosu na bilo koju od komponenti pojedinačno. Posle 2 godine terapije, kombinovana primena terapije pokazala je statistički značajno prilagođeno prosečno poboljšanje simptom skora u odnosu na početnu vrednost koja iznosi -6,2 jedinice.

Prilagođeno srednje poboljšanje brzine protoka u odnosu na početnu vrednost bilo je 2,4 mL/sekundi za kombinovanu terapiju, odnosno 1,9 mL/sekundi za dutasterid i 0,9 mL/sekundi za tamsulosin. Prilagođeno srednje poboljšanje indeksa uticaja BHP (*BHP impact Index*, BII) u odnosu na početnu vrednost iznosilo je -2,1 jedinice za kombinovanu terapiju, odnosno -1,7 za dutasterid i -1,5 za tamsulosin.

Kombinovana terapija pokazala je statistički značajno prilagođeno prosečno poboljšanje simptom skora u odnosu na početnu vrednost koja iznosi -6,2 jedinice.

Kombinovana terapija pokazala je statistički značajno smanjenje ukupnog volumena i volumena tranzitorne zone prostate posle 2 godine terapije u poređenju sa monoterapijom tamsulosinom.

Primarni cilj efikasnosti tokom 4 godine terapije, bilo je vreme do prve pojave AUR ili operacije u vezi sa BHP. Nakon četiri godine terapije, primena kombinovane terapije je statistički značajno smanjila rizik od AUR ili operacije u vezi sa BHP (65,8% smanjenje rizika $p < 0,001$ [95% CI 54,7% do 74,1%]) u odnosu na monoterapiju tamsulosinom. Incidenca AUR ili operacije u vezi sa BHP nakon četiri godine kliničkog ispitivanja bila je 4,2% za kombinovanu terapiju i 11,9% za tamsulosin ($p < 0,001$). U poređenju sa primenom leka dutasterid kao monoterapija, kombinovana terapija je smanjila rizik od AUR ili operacije u vezi sa BHP za 19,6% ($p = 0,18$ [95% CI -10,9% do 41,7%]). Incidenca AUR ili operacije u vezi sa BHP nakon četiri godine kliničkog ispitivanja, bila je 5,2% za lek dutasterid.

Sekundarni ciljevi efikasnosti nakon 4 godine terapije uključili su vreme do kliničke progresije (definisane kao skup sastavljen od: pogoršanja IPSS za ≥ 4 jedinice, AUR događaja u vezi sa BHP, inkontinencije, infekcije urinarnog trakta (IUT) i renalne insuficijencije, promene u vrednosti Internacionalnog prostata simptom skora (IPSS), maksimalnog urinarnog protoka (Q_{max}) i veličine prostate. IPSS je upitnik sa 8 pitanja, zasnovan na AUA-SI sa dodatnim pitanjem o kvalitetu života. Rezultati nakon 4 godine terapije su navedeni ispod:

Parametar	Vremenska odrednica	Kombinacija	Dutasterid	Tamsulosin
AUR ili operacija u vezi sa BHP (%)	Incidenca u 48. mesecu	4,2	5,2	11,9a
Klinička progresija* (%)	48. mesec	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (jedinice)	[početna vrednost] 48. mesec (promena u odnosu na početnu vrednost)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Qmax (mL/sekundi)	[početna vrednost] 48. mesec (promena u odnosu na početnu vrednost)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Volumen prostate (mL)	[početna vrednost] 48. mesec (% promena u odnosu na početnu vrednost)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Veličina prelazne zone prostate (mL)#	[početna vrednost] 48. mesec (% promena u odnosu na početnu vrednost)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
Indeks BHP uticaja (BII) (jedinice)	[početna vrednost] 48. mesec (promena u odnosu na početnu vrednost)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
8. pitanje IPSS (zdravstveno stanje u vezi sa BHP) (jedinice)	[početna vrednost] 48. mesec (promena u odnosu na početnu vrednost)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Početne vrednosti su srednje vrednosti, a promene u odnosu na početne vrednosti su prilagođene srednje vrednosti.

*Klinička progresija je definisana kao skup sastavljen od: pogoršanja IPSS za ≥ 4 jedinice, AUR događaja u vezi sa BHP, inkontinencije, infekcije urinarnog trakta (IUT) i renalne insuficijencije.

Mereno na izabranim mestima (13% randomizovanih pacijenata)

- Kombinovana terapija postigla je statistički značaj ($p < 0,001$) u poređenju sa primenom tamsulosina, u 48. mesecu terapije
- Kombinovana terapija postigla je statistički značaj ($p < 0,001$) u poređenju sa primenom dutasterida u 48. mesecu terapije

Uticaj na seksualnu funkciju

Uticaj kombinacije fiksnih doza dutasterid-tamsulosina na seksualnu funkciju procenjivan je u dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji sprovedenoj na seksualno aktivnim muškarcima sa BHP-om ($n = 243$ kombinacija dutasteride-tamsulosin; $n = 246$ placebo). Statistički značajno ($p < 0,001$) izraženije smanjenje (pogoršanje seksualne funkcije) broja bodova dobijenih rešavanjem upitnika o muškom seksualnom zdravlju (*Men's Sexual Health Questionnaire*, MSHQ) zabeleženo je kod muškaraca u grupi koja je primala kombinovanu terapiju, i to posle 12. meseca terapije. Manje bodova uglavnom se ostvarivalo na pitanjima u oblasti ejakulacije (pogoršanje) i ukupnog seksualnog zadovoljstva, a ne na oblast erekcije. Ovi efekti nisu uticali na stav učesnika studije o samoj terapijskoj kombinaciji koju su primali, a koji je bio statistički značajno pozitivniji (veći stepen zadovoljstva terapijom) tokom trajanja studije u poređenju sa placebom ($p < 0,05$). U ovoj studiji seksualni neželjeni događaji su se dogodili tokom 12 meseci lečenja, a otprilike polovina od njih je sanirana posle obustave terapije u roku od 6 meseci.

Poznato je da kombinacija tamsulosin- dutasterida i monoterapija dutasteridom izazivaju neželjene efekte seksualne funkcije (videte odeljak 4.8).

Kao što je primećeno u drugim kliničkim studijama, uključujući studije CombAT i REDUCE, incidence neželjenih događaja u vezi sa seksualnom funkcijom smanjuju se tokom vremena uz nastavak terapije.

Dutasterid

Efekti na DHT/testosteron:

Efekti dnevnih doza dutasterida na smanjenje DHT zavise od doze i mogu se primetiti u periodu od 1-2 nedelje (smanjenje od 85%, odnosno 90%).

Kod pacijenata sa BHP lečenih dutasteridom u dozi od 0,5 mg dnevno, srednje smanjenje DHT u serumu bilo je 94% u prvoj godini i 93% u drugoj godini, a srednje povećanje vrednosti testosterona u serumu bilo je 19% i u prvoj i u drugoj godini.

Efekat na volumen prostate

Značajno smanjenje volumena prostate zabeleženo je već mesec dana nakon početka lečenja i nastavilo se tokom 24 meseca ($p < 0,001$). Dutasterid je uzrokovao smanjenje ukupnog volumena prostate od prosečno 23,6% (sa 54,9 mL na početku na 42,1 mL) nakon 12 meseci lečenja, u poređenju sa prosečnim smanjenjem od 0,5% (sa 54,0 mL na 53,7 mL) u grupi koja je primala placebo. Takođe, već nakon mesec dana su zabeležena značajna smanjenja ($p < 0,001$) volumena prelazne zone prostate, koja su nastavljena tokom 24 meseca, sa prosečnim smanjenjem volumena prelazne zone prostate od 17,8% (sa 26,8 mL na početku na 21,4 mL) u grupi koja je primala dutasterid, u poređenju sa prosečnim povećanjem volumena prelazne zone prostate od 7,9% (sa 26,8 mL na 27,5 mL) u grupi koja je primala placebo nakon 12 meseci. Smanjenje volumena prostate vidljivo tokom prve dve godine lečenja u sklopu dvostruko slepog ispitivanja održano je i tokom dodatne dve godine lečenja u sklopu dodatnog otvorenog kliničkog ispitivanja. Smanjenje veličine prostate dovodi do smirivanja simptoma i smanjuje rizik za AUR i operaciju prostate zbog BHP.

Klinička efikasnost i bezbednost dutasterida

Primena dutasterida u dozi od 0,5 mg dnevno ili placebo je procenjivana kod 4325 ispitanika muškog pola sa umerenim do teškim simptomima BHP, čija je veličina prostate bila ≥ 30 mL, a vrednosti PSA u opsegu 1,5 – 10 nanograma/mL u tri dvogodišnja multicentrična, multinacionalna, placebo kontrolisana, duplo-slepa ispitivanja primarne efikasnosti. Produžena klinička ispitivanja otvorenog tipa su nastavljena do 4 godine, kada su svi pacijenti preostali u ispitivanju dobijali dutasterid u istoj dozi od 0,5 mg. 37% pacijenata koji su na početku raspoređeni u placebo grupu (placebo-randomizovani) i 40% pacijenata raspoređenih u dutasterid grupu (dutasterid-randomizovani) ostali su u ispitivanju u četvrtoj godini. Većina (71%) od 2340 ispitanika koji su učestvovali u produženim kliničkim ispitivanjima otvorenog tipa završila je dodatne dve godine tzv. Otvorene (*open-label*) terapije.

Najvažniji klinički parametri efikasnosti bili su: Indeks simptoma Američke urološke asocijacije (*American Urological Association Symptom Index* (AUA-SI)), maksimalni protok urina (Q_{max}) i incidenca akutne urinarne retencije i operacije u vezi sa BHP.

AUA-SI je upitnik sa 7 pitanja u vezi sa simptomima BHP, čiji je maksimalni skor 35. Na početku, prosečni skor iznosio je 17. Posle šest meseci, jedne i dve godine terapije, grupa koja je uzimala placebo je imala prosečno poboljšanje za 2,5; 2,5 odnosno 2,3 poena, redom, dok je grupa koja je primala dutasterid imala poboljšanje od 3,2; 3,8 odnosno 4,5 poena. Razlika između ove dve grupe bila je statistički značajna. Poboljšanje izraženo u AUA-SI zapaženo u prve 2 godine duplo-slepe terapije, održalo se i tokom naredne 2 godine koliko je trajao otvoreni produžetak ispitivanja.

Q_{max} (maksimalni protok urina):

Prosečni Q_{max} na početku ispitivanja iznosio je približno 10 mL/sec (normalno $Q_{max} \geq 15$ mL/sec). Posle jedne i dve godine terapije, protok se u grupi koja je uzimala placebo popravio za 0,8 i 0,9 mL/sec, redom i za 1,7 odnosno 2,0 mL/sec, u grupi koja je uzimala dutasterid. Razlika između ove dve grupe bila je statistički značajna od prvog do 24. meseca. Povećanje maksimalne brzine protoka urina zapaženo u prve 2 godine duplo-slepe terapije, održalo se i tokom naredne 2 godine koliko je trajao otvoreni produžetak ispitivanja.

Akutna urinarna retencija i hirurška intervencija

Posle dve godine terapije, incidenca AUR bila je 4,2% u grupi koja je uzimala placebo u odnosu na 1,8% u dutasterid grupi (57% redukcije rizika). Ova razlika je statistički značajna i znači da je potrebno da 42 pacijenta (95% CI 30-73) budu na terapiji tokom dve godine, da bi se izbegao jedan slučaj AUR.

Incidenca operacija u vezi sa BHP posle dve godine, iznosila je 4,1% u placebo grupi i 2,2% u dutasterid grupi (48% smanjenje rizika). Ova razlika je statistički značajna i znači da je potrebno da 51 pacijent (95% CI 33-109) bude na terapiji tokom dve godine, da bi se izbegla jedna hirurška intervencija.

Maljavost

Dejstvo dutasterida na maljavost nije bilo zvanično ispitivano u okviru programa faze III, međutim, inhibitori 5 alfa-reduktaze mogu da smanje gubitak kose i da indukuju rast kose kod ispitanika sa muškim tipom gubitka kose (muška androgena alopecija).

Funkcija tireoidne žlezde:

Funkcija tireoidne žlezde procenjavana je u jednogodišnjem ispitivanju kod zdravih muškaraca. Koncentracija slobodnog tiroksina bila je stabilna kod terapije dutasteridom, ali je koncentracija TSH bila blago povećana (za 0,4 MCIU/mL) u odnosu na placebo na kraju jednogodišnje terapije. Iako su koncentracije TSH bile promenljive, medijana opsega TSH (1,4 – 1,9 MCIU/mL) se održavala u normalnim granicama (0,5 - 5/6 MCIU/mL), koncentracije slobodnog tiroksina bile su stabilne u okviru normalnog opsega i slične kod terapije placebom i dutasteridom, a promene TSH nisu smatrane klinički značajnim. Ni u jednoj kliničkoj studiji nisu nađeni dokazi da dutasterid negativno utiče na funkciju tireoidne žlezde.

Neoplazma dojke:

U dvogodišnjem kliničkom ispitivanju, u kojem je izloženost dutasteridu bila 3374 pacijenat-godina, i koje je u vreme registracije produženo za dve godine otvorenim ispitivanjem, opisana su 2 slučaja kancera dojke u grupi pacijenata koji su primali dutasterid i jedan slučaj u grupi pacijenata koja je primala placebo. U dva četvorogodišnja klinička ispitivanja, CombAT i REDUCE, tokom kojih je izloženost dutasteridu iznosila 17489 pacijent-godina i izloženost kombinaciji tamsulosina i dutasterida 5027 pacijent-godina, nije bilo prijavljenih slučajeva kancera dojke ni u jednoj od ispitivanih grupa.

U dve anamnestičke (*case control*), epidemiološke studije, jednoj sprovedenoj u SAD (n = 339 slučajeva raka dojke i n = 6 780 kontrolna grupa), a u drugoj u velikoj Britaniji (n = 398 slučajeva raka dojke i n = 3 930 kontrolna grupa), baze podataka fonda za zdravstveno osiguranje, nije pokazano da upotreba inhibitora 5-alfa reduktaze povećava rizik za razvoj raka dojke kod muškaraca (videte odeljak 4.4). Na osnovu rezultata prve studije ustanovljena je pozitivna veza između kancera dojke kod muškaraca (relativni rizik za najmanje jednogodišnju primenu leka pre postavljene dijagnoze kancera dojke u poređenju sa upotrebom leka kraćim od godinu dana: 0,70: 95% CI 0,34; 1,45). U drugoj studiji procenjen je odnos šansi za razvoj kancera dojke povezan sa upotrebom inhibitora 5-alfa reduktaze u poređenju sa odnosom šansi kod onih koji nisu koristili navedenu terapiju, te je OD (*odds ratio*) iznosio 1,08: 95% CI 0,62, 1,87).

Uzročno-posledična veza između dugotrajne primene dutasterida i pojave kancera dojke kod muškaraca nije ustanovljena.

Uticao na muški fertilitet

Uticao dutasterida u dozi od 0,5 mg/dnevno na osobine semene tečnosti procenjavana je kod zdravih dobrovoljaca starosti od 18 do 52 godine (n=27 dutasterid, n=23 placebo) tokom 52 nedelje terapije i 24 nedelje praćenja nakon terapije. U 52. nedelji, srednja vrednost procenta smanjenja u odnosu na početne vrednosti ukupnog broja spermatozoida iznosio je 23%, zapremine sperme 26% i motiliteta spermatozoida 18%, u grupi koja je koristila dutasterid, posle prilagođavanja na promene u odnosu na početne vrednosti u placebo grupi. Koncentracija spermatozoida i njihova morfologija nisu bili promenjeni. Posle 24 nedelje koliko je trajalo praćenje, prosečan procenat smanjenja ukupnog broja spermatozoida u grupi koja je koristila dutasterid ostao je 23% niži u odnosu na početne vrednosti. Dok su prosečne vrednosti svih parametara, u svim merenjima ostale u normalnom opsegu i nisu zadovoljile unapred određene kriterijume za klinički značajnu promenu (30%), kod dve osobe u grupi na dutasteridu došlo je do smanjenja broja spermatozoida većeg od 90% u odnosu na vrednosti u 52. nedelji, a delimični oporavak postignut je posle 24 nedelje praćenja. Mogućnost smanjenja muškog fertiliteta nije isključena.

Srčana insuficijencija:

U okviru četvorogodišnjeg BPH kliničkog ispitivanja, gde je dutasterid upotrebljen u kombinaciji sa tamsulosinom kod 4844 ispitanika muškog pola (CombAT kliničko ispitivanje) incidenca prijavljenih

događaja srčane insuficijencije u grupi kojoj je primenjena kombinovana terapija (14/1610, 0,9%) bila je viša nego u grupi kojoj je primenjena monoterapija; dutasterid (4/1623, 0,2%) i tamsulosin (10/1611, 0,6%).

U okviru drugog četvorogodišnjeg ispitivanja kod 8231 ispitanika muškog pola starosti od 50 do 75 godina, s prethodno negativnim nalazom biopsije na kancer prostate i početnom PSA vrednošću između 2,5 nanograma/mL i 10,0 nanograma/mL za osobe muškog pola starosti između 50 i 60 godina ili između 3 nanograma/mL i 10,0 nanograma/mL za osobe muškog pola starijih od 60 godina (REDUCE ispitivanje) zabeležena je veća incidenca prijavljenih događaja srčane insuficijencije kod osoba kojima je primenjena terapija dutasteridom u dozi od 0,5 mg jednom dnevno (30/4105, 0,7%) u odnosu na osobe kojima je primenjen placebo (16/4126, 0,4%). *Post-hoc* analiza navedenog ispitivanja je pokazala veću incidencu prijavljenih događaja srčane insuficijencije kod osoba kojima je primenjena terapija dutasteridom uz istovremenu primenu antagonista alfa₁ adrenergičkih receptora (12/1152, 1,0%) u odnosu na osobe kojima je primenjena terapija dutasteridom bez primene antagonista alfa adrenergičkih receptora (18/2953, 0,6%), primenjen placebo i antagonisti alfa₁ adrenergičkih receptora (1/1399, <0,1%), ili primenjen placebo bez primene antagonista alfa₁ adrenergičkih receptora (15/2727, 0,6%).

U jednoj meta-analizi 12-randomiziranih, placebo ili komparatorom kontrolisanih kliničkih studija (n = 18 802) u kojima je procenjivan rizik za razvoj kardiovaskularnih neželjenih događaja povezanih sa upotrebom dutasterida (u poređenju sa kontrolnim grupama), utvrđeno je da ne postoji konzistentno statistički značajno povećanje rizika od srčane insuficijencije (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).

Kancer prostate i tumori visokog stepena maligniteta

U okviru četvorogodišnjeg ispitivanja poređenja primene placeba i dutasterida kod 8231 ispitanika muškog pola starosti od 50 do 75 godina, s prethodno negativnim nalazom biopsije na kancer prostate i početnom PSA vrednošću između 2,5 nanograma/mL i 10,0 nanograma/mL za osobe muškog pola starosti između 50 i 60 godina ili između 3 nanograma/mL i 10,0 nanograma/mL za osobe muškog pola starijih od 60 godina (REDUCE ispitivanje), za 6706 ispitanika dobijeni su podaci nakon biopsije prostate (prvenstveno predviđene protokolom) i korišćeni za određivanje Gleason-ovog skora. U navedenom ispitivanju, kod 1517 ispitanika dijagnostikovao je kancer prostate. Većina kancera prostate otkrivenih biopsijom u obe ispitivane grupe bila je niskog stepena maligniteta (Gleason 5-6, 70%).

Veća incidenca kancera prostate Gleason-ove skale 8-10 zabeležena je u grupi ispitanika kojima je primenjen dutasterid (n=29, 0,9%) u odnosu na grupu kojoj je primenjen placebo (n=19, 0,6%) (p=0,15). U toku prve i druge godine ispitivanja, broj ispitanika sa kancerom prostate Gleason-ove skale 8-10 bio je sličan u grupi koja je uzimala dutasterid (n=17, 0,5%) i grupi koja je uzimala placebo (n=18, 0,5%). U toku treće i četvrte godine ispitivanja veći broj kancera prostate Gleason-ove skale 8-10 zabeležen je u grupi koja je uzimala dutasterid (n=12, 0,5%) u odnosu na grupu koja je dobijala placebo (n=1, <0,1%) (p=0,0035). Ne postoje dostupni podaci o uticaju primene dutasterida nakon perioda od 4 godine kod muškaraca sa rizikom od razvoja kancera prostate. Procenat ispitanika kojima je dijagnostikovao kancer prostate Gleason-ove skale 8-10 bio je konzistentan u toku perioda ispitivanja (u toku prve i druge kao i treće i četvrte godine ispitivanja) u grupi koja je uzimala dutasterid (0,5% u toku celog perioda ispitivanja), dok je u grupi koja je dobijala placebo, procenat ispitanika kojima je dijagnostikovao kancer prostate Gleason-ove skale 8-10 bio je niži u toku treće i četvrte godine ispitivanja u odnosu na prvu i drugu godinu (<0,1% u odnosu na 0,5% redom) (videti odeljak 4.4). Nije bilo razlike u incidenci pojave kancera prostate Gleason-ove skale 7-10 (p=0,81).

Dodatnim dvogodišnjim praćenjem ispitanika u studiji REDUCE nije identifikovan ni jedan novi slučaj raka prostate stepena invazivnosti sa Gleasonovim skorom od 8-10.

U toku četvorogodišnjeg BHP ispitivanja (CombAT) u okviru kog protokolom nije bila predviđena primena biopsije i u kom su sve dijagnoze kancera prostate zasnovane na nalazima biopsije na zahtev, stope kancera prostate Gleason-ove skale 8-10 bile su (n=8, 0,5%) za dutasterid, (n=11, 0,7%) za tamsulosin i (n=5, 0,3%) za kombinovanu terapiju.

Četiri različite epidemiološke studije zasnovane na populaciji (od kojih su dve zasnovane na ukupnoj populaciji od 174 895 ispitanika, a druge dve na populaciji od 13 892, odnosno 38 058 ispitanika) pokazale

su da upotreba inhibitora 5- α reduktaze nije povezana sa pojavom kancera prostate visokog stepena invazivnosti, niti sa smrtnošću od kancera prostate niti ukupnom smrtnošću.

Nije utvrđeno da li postoji uzročna povezanost primene dutasterida i pojave kancera prostate visokog maligniteta.

Klinička efikasnost i bezbednost tamsulosina

Tamsulosin povećava maksimalnu brzinu protoka urina. On ublažava opstrukciju tako što relaksira glatku muskulaturu prostate i mokraćne cevi, i na taj način ublažava opstruktivne simptome, olakšavajući mokrenje. Takođe ublažava iritativne simptome, u čemu nestabilnost bešike igra važnu ulogu.

Ovo dejstvo na opstruktivne i iritativne simptome se održava u toku dugoročne terapije. Potreba za kateterizacijom ili operacijom je značajno odložena.

Antagonisti alfa₁-adrenergičkih receptora mogu da smanje krvni pritisak tako što smanjuju periferni otpor. U toku studija obavljenih sa tamsulosinom nije zapaženo smanjenje krvnog pritiska koje bi imalo klinički značaj.

Primena tamsulosina u pedijatrijskoj populaciji

Jedna dvostruko slepa, randomizovana, placebom kontrolisana studija rangirana po dozama, je sprovedena kod dece sa neuropatskom bešikom. Randomizovano je ukupno 161 dete (uzrasta od 2 do 16 godina) i ona su tretirana jednim od 3 nivoa doza tamsulosina (nizak [0,001 do 0,002 mg/kg], srednji [0,002 do 0,004 mg/kg], i visok [0,004 do 0,008 mg/kg]), ili placebom. Primarni parametar efikasnosti je bio broj pacijenata kod kojih je došlo do smanjenja pritiska pri kojem se aktivira detruzor pražnjenja bešike (*detrusor leak point pressure*) (LPP) na <40 cm H₂O na osnovu dve procene sprovedene istoga dana. Sekundarni parametri efikasnosti su bili: stvarne i procentualne promene od polaznih vrednosti pritiska pri kojem dolazi do pražnjenja, poboljšanja ili stabilizacije hidronefroze i hidrouretera kao i promena u volumenu urina nakon kateterizacije, kao i broja mokrenja tokom kateterizacije, kako je zabeleženo u dnevnicima vođenim po ovom postupku. Nisu zabeležene statistički značajne razlike između placebo grupe i bilo koje od 3 grupe tretirane različitim dozama tamsulosina vezane za primarne i sekundarne parametre efikasnosti. Odgovor na dozu nije zabeležen ni kod jednog nivoa doza.

5.2. Farmakokinetički podaci

Tri različite studije, sprovedene na zdravim dobrovoljcima, pokazale su bioekvivalentnost između leka Dutaprost comb i istovremene primene pojedinačnih doza tamsulosina i dutasterida.

Bioekvivalentnost pojedinačne doze ispitivana je pre uzimanja hrane (natašte), kao i posle jela. Za tamsulosin komponentu tamsulosin-dutasterida zapaženo je smanjenje C_{max} od <50% posle jela u odnosu na natašte. Hrana je imala mali (<10%) uticaj na PIK tamsulosina.

Studije bioekvivalentnosti višekratnih doza pokazale su ekvivalentnost u brzini i obimu resorpcije leka Dutaprost comb sa referentnim lekom, kod zdravih osoba u stanju dinamičke ravnoteže i u stanju posle jela.

Resorpcija

Dutasterid

Nakon primene dutasterida u pojedinačnoj dozi od 0,5 mg oralnim putem, vreme dostizanja maksimalne koncentracije dutasterida u serumu iznosi 1 do 3 sata. Apsolutna biološka raspoloživost je približno 60%. Hrana ne utiče na biološku raspoloživost dutasterida.

Tamsulosin

Tamsulosin se resorbuje iz creva i skoro je potpuno biološki raspoloživ. Brzina i stepen resorpcije tamsulosina su smanjeni kada se lek uzima neposredno posle jela. Uravnoteženost resorpcije može se poboljšati ako pacijent uvek uzima lek Dutaprost comb posle istog obroka. Izloženost tamsulosina u plazmi je proporcionalna dozi.

Posle pojedinačne doze tamsulosina primenjene posle jela, maksimalna koncentracija tamsulosina u plazmi postiže se posle oko 6 sati. U stanju dinamičke ravnoteže, koje se postiže posle 5 dana višekratnog doziranja, srednja vrednost C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže, kod pacijenata je za oko dve trećine veća nego ona postignuta posle pojedinačne doze. Iako je ovo zapaženo kod starijih pacijenata, isti rezultati se očekuju i kod mladih pacijenata.

Postoji značajna varijabilnost među pacijentima u koncentracijama tamsulosina u plazmi posle primene i pojedinačne doze i posle višekratnog doziranja.

Distribucija

Dutasterid

Dutasterid ima veliki volumen distribucije (300 do 500 L) i u visokom procentu se vezuje za proteine plazme (>99,5%). U skladu sa dnevnim doziranjem, koncentracije dutasterida u serumu dostižu 65% koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže nakon mesec dana, a približno 90% nakon 3 meseca.

Koncentracije u serumu u stanju dinamičke ravnoteže (C_{ss}) od približno 40 nanograma/mL, postižu se nakon 6 meseci primene doze 0,5 mg dnevno. Prosečno izdvajanje dutasterida iz seruma u semenu tečnost iznosi 11,5%.

Tamsulosin

Oko 99% tamsulosina je kod muškaraca vezano za proteine plazme. Volumen distribucije je mali (oko 0,2 L/kg).

Metabolizam

Dutasterid

Dutasterid se intenzivno metaboliše *in vivo*. *In vitro*, dutasterid se metaboliše pomoću citohroma P450 3A4 i 3A5 do tri monohidroksilna metabolita i jednog dihidroksilnog metabolita.

Posle oralne primene dutasterida u dozi od 0,5 mg dnevno u stanju dinamičke ravnoteže, 1,0% do 15,4% (u proseku 5,4%) primenjene doze izlučuje se u obliku nepromenjenog dutasterida putem fecesa. Ostatak se izlučuje putem fecesa u obliku 4 glavna metabolita koji čine 39%, 21%, 7% i 7% od unetog leka i 6 sporednih metabolita (manje od 5% svaki). U ljudskom urinu nepromenjeni dutasterid nađen je samo u tragovima (manje od 0,1% doze).

Tamsulosin

Tamsulosin veoma slabo podleže metabolizmu prvog prolaska i sporo se metaboliše. Tamsulosin se uglavnom nalazi u nepromenjenom obliku u plazmi. Aktivna supstanca se metaboliše u jetri. U studijama na pacovima je utvrđeno da tamsulosin izaziva samo blagu indukciju mikrozomalnih enzima jetre.

In vitro rezultati pokazuju da su CYP3A4 i CYP2D6 uključeni u metabolizam tamsulosina, uz moguć manji doprinos drugih CYP izoenzima. Inhibicija CYP3A4 i CYP2D6 enzima koji metabolišu lek može dovesti do povećane izloženosti tamsulosin-hidrochloridu (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Nijedan od metabolita nije aktivniji od aktivne supstance.

Eliminacija

Dutasterid

Posle oralne doze dutasterida 0,5 mg dnevno u stanju dinamičke ravnoteže, 1,0% do 15,4% (u proseku 5,4%) primenjene doze izlučuje se u obliku nepromenjenog dutasterida fecesom. Ostatak se izlučuje putem fecesa u obliku 4 glavna metabolita koji čine 39%, 21%, 7% i 7% od unetog leka i 6 sporednih metabolita (manje od 5% svaki). U ljudskom urinu nepromenjeni dutasterid nađen je samo u tragovima (manje od 0,1% doze). Eliminacija dutasterida je dozno zavisna, i mogu se opisati dva paralelna puta eliminacije, jedan koji se može saturisati pri klinički relevantnim koncentracijama i drugi koji se ne može saturisati.

Pri malim serumskim koncentracijama (manje od 3 nanograma/mL), dutasterid se brzo eliminiše kako putem eliminacije koja zavisi od koncentracije, tako i putem nezavisnim od koncentracije leka. Primenom

pojedinačnih doza dutasterida od 5 mg ili manje, pokazana je brza eliminacija leka i kratko poluvreme eliminacije leka koji iznosi 3 do 9 dana.

Pri primeni leka u terapijskim koncentracijama, nakon ponovljenog doziranja od 0,5 mg dnevno, dominira sporiji, linearni put eliminacije i poluvreme eliminacije iznosi približno 3 do 5 nedelja.

Tamsulosin

Tamsulosin i njegovi metaboliti se uglavnom izlučuju putem urina, pri čemu je oko 9% doze prisutno u obliku nepromenjene aktivne supstance. Nakon jedne doze tamsulosina od 0,4 mg primenjene posle obroka u stanju ravnoteže, izmereno je poluvreme eliminacije od oko 10 sati, odnosno od 13 sati.

Stariji pacijenti

Dutasterid

Farmakokinetika dutasterida ispitivana je kod 36 zdravih, muških ispitanika starosti između 24 i 87 godina, nakon primene pojedinačne doze od 5 mg dutasterida. Nije primećen značajan uticaj starosti pacijenta na izloženost dutasteridu, ali je poluvreme eliminacije dutasterida bilo kraće kod muškaraca mlađih od 50 godina. Nije utvrđena statistički značajna razlika u poluvremenu eliminacije leka između starosne grupe 50 do 69 godina i grupe sa osobama starijim od 70 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Dutasterid

Nije ispitan uticaj oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku dutasterida. Međutim, u humanom urinu, u stanju dinamičke ravnoteže pronađeno je manje od 0,1% doze od 0,5 mg dutasterida. Stoga se ne očekuje klinički značajno povećanje koncentracije dutasterida u plazmi kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Dutasterid

Nije ispitan uticaj oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku dutasterida (videti odeljak 4.3). Kako se dutasterid uglavnom eliminiše metaboličkim putem, očekuje se da će kod navedenih pacijenata biti povećana koncentracija dutasterida u plazmi, a poluvreme eliminacije dutasterida produženo (videti odeljke 4.2 i 4.4).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nisu sprovedena pretklinička ispitivanja sa tamsulosin-dutasterid kombinacijom. U daljem tekstu date su postojeće informacije o pojedinačnim lekovima.

Dutasterid

Dosadašnja ispitivanja opšte toksičnosti, genotoksičnosti i karcinogenosti nisu ukazala na poseban rizik primene kod ljudi.

Studije reproduktivne toksičnosti sprovedene na mužjacima pacova, pokazale su smanjenje težine prostate i semenih kesica, smanjenu sekreciju pomoćnih genitalnih žlezda i redukciju pokazatelja plodnosti (usled farmakološkog efekta dutasterida). Nije poznata klinička relevantnost navedenih podataka.

Kao i kod primene drugih inhibitora 5-alfa reduktaze, primećena je feminizacija fetusa muškog pola kod pacova i kunića nakon primene dutasterida tokom gestacije. Dutasterid je detektovan u krvi ženki pacova nakon ukrštanja sa mužjacima koji su primali dutasterid. Nakon primene dutasterida tokom gestacije kod primata, nije primećena feminizacija fetusa muškog pola pri koncentracijama u krvi značajno većim od onih koje se mogu javiti u ljudskoj spermi. Malo je verovatno da će se javiti neželjena dejstva kod fetusa muškog pola usled prenosa dutasterida putem sperme.

U stručnoj literaturi je zabeleženo povećanje adenoma *Leydigovih* ćelija kod pacova tretiranih dutasteridom.

Tamsulosin

Na miševima, pacovima i psima su sprovedene studije toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza. Pored toga, ispitivane su i reproduktivna toksičnost kod pacova, kancerogenost kod miševa i pacova, kao i *in vivo* i *in vitro* genotoksičnost.

Opšti profil toksičnosti, kao što se vidi kod velikih doza tamsulosina, u skladu je sa poznatim farmakološkim dejstvima antagonista alfa₁-adrenoreceptora.

Kod pasa su zabeležene promene na EKG-u pri velikim dozama. Smatra se da ovo nije od kliničkog značaja. Za tamsulosin se pokazalo da nema značajna genotoksična svojstva.

Prijavljene su povećane incidence proliferativnih promena mlečnih žlezda kod ženki pacova i miševa. Ovi nalazi verovatno su posledica hiperprolaktinemije, a koja se javljaju samo pri visokim dozama, smatraju se irelevantnim.

Procena rizika za životnu sredinu (Environmental Risk Assessment, ERA)

Pokazano je da aktivna supstanca dutasterid deluje štetno po životnu sredinu, naročito u vodi (posledično štetno dejstvo na ribe).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Tvrda želatinska kapsula

(telo/kapa):

Gvožđe (III) -oksid, crni (E172)

Gvožđe (III) -oksid, crveni (E172)

Titan-dioksid (E171)

Gvožđe (III) -oksid, žuti (E172)

Želatin.

Sadržaj meke kapsule dutasterida:

Punjenje kapsule meke dutasterida

Propilenglikolmonokaprilat (tip II)

Butilhidroksitoluen (E321).

Sastav meke kapsule dutasterida:

Želatin

Glicerol

Titan-dioksid (E171)

Trigliceridi srednje dužine lanca

Lecitin (E322) (može da sadrži ulje soje).

Pelete tamsulosin-hidrohlorida:

Metakrilna kiselina – etilakrilat kopolimer (1:1) disperzija 30% (sadrži natrijum-laurilsulfat i polisorbitat 80)

Celuloza, mikrokristalna

Dibutil sebakat

Polisorbitat 80

Silicijum-dioksid, koloidni, hidratizani

Kalcijum -stearat

Mastilo za štampu:

Šelak (E904)

Gvožđe (III)-oksid, crni (E172)

Propilenglikol (E1520)
Amonijak, rastvor koncentrovani (E527)
Kalijum-hidroksid (E525).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 2 godine.
Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 30 dana.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 ° C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je boca od polietilena visoke gustine (HDPE), zapremine 100 mL sa zatvaračem sa navojem i silikagelom kao desikantom koji je integrisan u unutrašnjost zatvarača.
Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi boca sa 30 kapsula tvrdih i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

S obzirom na to da se dutasterid resorbuje preko kože, potrebno je izbegavati kontakt sa oštećenim kapsulama. Potrebno je odmah oprati vodom i sapunom kontaktnu površinu, ukoliko dođe do kontakta sa oštećenom kapsulom (videti odeljak 4.4).

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ALVOGEN PHARMA D.O.O.

Pašnjačka bb, Barice, Plandište

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole:
515-01-02866-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:
27.02.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2019.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka ispravljen je u skladu sa Rešenjem o ispravci br: 515-14-00445-2019-8-003 od 13.12.2019.