

1.3.1	Dutasteride + Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Dutasteride + Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Dutamyz 0,5 mg/0,4 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 0,5 mg dutasterida in 0,4 mg tamsulozinijevega klorida (to ustreza 0,367 mg tamsulozina).

Pomožni snovi z znanim učinkom

Kapsula vsebuje sojin lecitin in propilenglikol.

To zdravilo vsebuje 299,46 mg propilenglikola na eno trdo kapsulo, kar ustreza 4,27 mg/kg.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Zdravilo Dutamyz so podolgovate, trde želatinaste kapsule (približno 24,2 mm x 7,7 mm) z rjavim telesom in bež pokrovčkom z napisom C001, odtisnjem s črnilom.

Ena trda kapsula vsebuje pelete tamsulozinijevega klorida s prirejenim sproščanjem in eno mehko želatinasto kapsulo dutasterida.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje zmernih do hudih simptomov benigne hiperplazije prostate (BHP).

Zmanjševanje tveganja za akutno retenco urina (ARU) in potrebe po kirurškem posegu pri bolnikih z zmernimi do hudimi simptomi BHP.

Za informacije o učinkih zdravljenja in populacijah bolnikov v kliničnih preizkušanjih glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli (vključno s starejšimi bolniki)

Priporočeni odmerek zdravila Dutamyz je ena kapsula (0,5 mg/0,4 mg) na dan.

Kadar je to primerno, se za poenostavitev zdravljenja lahko zdravilo Dutamyz uporabi kot zamenjavo za sočasno uporabo dutasterida in tamsulozinijevega klorida v obstoječem dvotirnem zdravljenju.

Kadar je klinično primerno, se lahko pretehta možnost neposrednega prehoda z monoterapije z dutasteridom ali tamsulozinijevim kloridom na zdravilo Dutamyz.

1.3.1	Dutasteride + Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Okvara ledvic

Vpliv okvare ledvic na farmakokinetične lastnosti kombinacije dutasterid/tamsulozin ni bil raziskan. Po predvidevanjih pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Vpliv okvare jeter na farmakokinetične lastnosti kombinacije dutasterid/tamsulozin ni bil raziskan, zato je pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je uporaba zdravila Dutamyz kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Kombinacija dutasterid-tamsulozin je kontraindicirana pri pediatrični populaciji (mlajši od 18 let) (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Bolnikom je treba povedati, naj kapsulo pogoltnejo celo, in sicer vsak dan približno 30 minut po istem obroku. Kapsule ne sme žvečiti ali odpirati. Ob stiku z vsebino kapsule dutasterida, ki je v trdi ovojnici kapsule, lahko pride do draženja ustne in žrelne sluznice.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba zdravila Dutamyz je kontraindicirana pri:

- ženskah, otrocih in mladostnikih (glejte poglavje 4.6);
- bolnikih, ki so preobčutljivi na učinkovini, druge zaviralce 5-alfa reduktaze, sojo, arašide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- bolniki z ortostatsko hipotenzijo v anamnezi;
- bolnikih s hudo okvaro jeter.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi možnosti večjega tveganja za neželene učinke (vključno s srčnim popuščanjem) je treba kombinirano zdravljenje predpisati le po natančni oceni koristi in tveganja ter upošteva druge možnosti zdravljenja, vključno z možnostjo monoterapij.

Rak prostate in visokostopenjski tumorji

Študija REDUCE je bila 4-letna multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija, ki je proučevala učinek 0,5 mg dutasterida na dan pri bolnikih z velikim tveganjem za raka prostate (vključno z moškimi, starimi od 50 do 75 let, s koncentracijo prostatičnega specifičnega antigena (PSA – prostate-specific antigen) od 2,5 do 10 ng/ml in negativno biopsijo prostate 6 mesecev pred vključitvijo v študijo) v primerjavi s placebom. Rezultati te študije so pokazali večjo pojavnost raka prostate z oceno 8–10 po Gleasonu med moškimi, ki so prejeli dutasterid (n = 29; 0,9 %), kot med tistimi, ki so prejeli placebo (n = 19; 0,6 %). Razmerje med dutasteridom in rakom prostate z oceno 8–10 po Gleasonu ni jasno. Zato je treba moške, ki prejema zdravilo Dutamyz, redno ocenjevati glede raka prostate (glejte poglavje 5.1).

Prostatični specifični antigen (PSA)

SmPCPIL143618_2	17.01.2020 – Updated: 18.08.2020	Page 3 of 21
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Dutasteride + Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Koncentracija serumskega prostatičnega specifičnega antigena (PSA) je pomemben del odkrivanja raka prostate. Zdravilo Dutamyz po 6 mesecih zdravljenja povzroči zmanjšanje povprečne koncentracije PSA v serumu za približno 50 %.

Bolniki, ki prejemajo zdravilo Dutamyz, morajo po 6 mesecih zdravljenja z zdravilom Dutamyz opraviti novo določitev izhodiščne vrednosti PSA. Pozneje je vrednosti PSA priporočljivo redno kontrolirati. Vsako potrjeno povečanje od najmanjše koncentracije PSA med zdravljenjem z zdravilom Dutamyz lahko pomeni prisotnost raka na prostati ali nesodelovanje pri zdravljenju z zdravilom Dutamyz. Takšno povečanje je treba natančno ovrednotiti, tudi če so vrednosti še v normalnem območju za moške, ki ne jemljejo zaviralca 5-alfa-reduktaze (glejte poglavje 5.1). Pri tolmačenju vrednosti PSA pri bolnikih, ki jemljejo dutasterid, je treba za primerjavo uporabiti predhodne vrednosti PSA.

Zdravljenje z zdravilom Dutamyz ne vpliva na uporabo PSA kot metode za odkrivanje raka prostate, potem ko je določena nova izhodiščna vrednost.

Celotna koncentracija PSA v serumu se vrne na izhodiščno raven v 6 mesecih po prenehanju zdravljenja. Razmerje med prostim in celotnim PSA ostane stalno tudi pod vplivom zdravila Dutamyz. Če se zdravnik odloči, da kot pomoč pri odkrivanju raka prostate pri moških, ki prejemajo zdravilo Dutamyz, uporabi odstotek prostega PSA, korekcija vrednosti po vsem sodeč ni potrebna.

Pri bolnikih je treba pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Dutamyz ter redno po uvedbi zdravljenja izvajati digitalni rektalni pregled in druge načine za ovrednotenje raka prostate ali drugih stanj, ki lahko povzročijo enake simptome kot BPH.

Srčno-žilni neželeni učinki

V dveh štiriletnih kliničnih študijah je bila pojavnost srčnega popuščanja (sestavljene dogodek poročanih dogodkov, predvsem srčnega popuščanja in kongestivnega srčnega popuščanja) nekoliko višja med bolniki, ki so uporabljali kombinacijo dutasterida in antagonista adrenergičnih receptorjev alfa₁, v prvi vrsti tamsulozina, kot med bolniki, ki te kombinacije niso uporabljali. Vendar je bila pojavnost srčnega popuščanja v teh preizkušanjih v vseh skupinah z učinkovino manjša kot v skupini s placebom, pa tudi drugi podatki, dostopni za dutasterid ali antagoniste adrenergičnih receptorjev alfa₁, ne kažejo večjih srčno-žilnih tveganj (glejte poglavje 5.1).

Neoplazija dojke

Pri moških, ki so jemali dutasterid, so bili v kliničnih preizkušanjih in v obdobju trženja zdravila zabeleženi redki primeri raka dojke. Toda epidemiološke študije niso pokazale, da bi bilo tveganje za pojav raka dojke pri moških večje med uporabo zaviralcev 5-alfa reduktaze (glejte poglavje 5.1). Zdravniki morajo bolnikom naročiti, naj jih takoj obvestijo o vsaki spremembi prsnega tkiva, kot so bule ali izcedek iz bradavice.

Okvara ledvic

Pri zdravljenju bolnikov s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manj kot 10 ml/min) je potrebna previdnost, kajti uporaba pri teh bolnikih ni raziskana.

Hipotenzija

Ortostatska: Tako kot pri drugih antagonistih adrenergičnih receptorjev alfa₁ se lahko tudi med zdravljenjem s tamsulozinom zniža krvni tlak, kar lahko v redkih primerih povzroči sinkopo. Bolnike, ki začnejo zdravljenje z zdravilom Dutamyz, je treba opozoriti, naj ob prvih znakih ortostatske hipotenzije (omotica, šibkost) sedejo ali ležejo, dokler simptomi ne minejo.

SmPCPIL143618_2	17.01.2020 – Updated: 18.08.2020	Page 4 of 21
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Dutasteride + Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Da bi čim bolj zmanjšali možnost za nastanek posturalne hipotenzije, morajo biti bolniki pred uvedbo zaviralcev PDE5 hemodinamsko stabilni na terapiji z antagonistami adrenergičnih receptorjev alfa₁.

Simptomatska: Previdnost je potrebna med sočasno uporabo antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa₁ (vključno s tamsulozinom) in zaviralcev PDE5 (npr. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Tako antagonistami adrenergičnih receptorjev alfa₁ kot zaviralci PDE5 so vazodilatatorji, ki lahko znižajo krvni tlak. Sočasna uporaba teh dveh skupin zdravil lahko povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.5).

Medoperacijski sindrom ohlapne šarenice

Med operacijo katarakte so pri nekaterih bolnikih, ki so bili sočasno ali predhodno zdravljeni s tamsulozinom, opazili medoperacijski sindrom ohlapne šarenice (IFIS – *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, ki je različica sindroma majhne zenice). IFIS lahko poveča tveganje za očesne zaplete med operacijo in po njej. Zdravila Dutamyz zato ni priporočljivo vpeljati bolnikom, pri katerih je predvidena operacija katarakte.

Zdravniki, ki operirajo katarakto, in oftalmološke ekipe morajo med predoperacijsko oceno preveriti, ali bolnik, predviden za operacijo katarakte, prejema ali je prejemal zdravilo Dutamyz, zato da lahko pripravijo ustrezne ukrepe za obvladanje IFIS med operacijo.

Če se je tamsulozin prenehal uporabljati od 1 do 2 tedna pred operacijo katarakte, naj bi to v posameznih primerih pomagalo, toda korist in ustrezen čas prenehanja zdravljenja pred operacijo katarakte še nista ugotovljena.

Kapsule, ki puščajo

Dutasterid se absorbira skozi kožo, zato se morajo ženske, otroci in mladostniki izogibati stiku s kapsulami, ki puščajo vsebino (glejte poglavje 4.6). Če pride do stika z vsebino kapsule, je treba stično površino kože takoj umiti z milom in vodo.

Zaviralci CYP3A4 in CYP2D6

Sočasna uporaba tamsulozinijevega klorida z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. s ketokonazolom) ali, v manjši meri, z močnimi zaviralci CYP2D6 (npr. s paroksetinom) lahko poveča izpostavljenost tamsulozinu (glejte poglavje 4.5). Tamsulozinijevega klorida zato ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih, ki jemljejo katerega od močnih zaviralcev CYP3A4; pri bolnikih, ki jemljejo katerega od zmernih zaviralcev CYP3A4, katerega od močnih ali zmernih CYP2D6 zaviralcev ali kombinacijo zaviralcev CYP3A4 in CYP2D6, in pri bolnikih, za katere je znano, da slabo presnavljajo s CYP2D6, pa je potrebna previdnost.

Okvara jeter

Pri bolnikih z boleznijo jeter uporaba kombinacije dutasterid-tamsulozin ni bila raziskana. Pri dajanju zdravila Dutamyz bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter je potrebna previdnost (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

SmPCPIL143618_2	17.01.2020 – Updated: 18.08.2020	Page 5 of 21
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Dutasteride + Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Študij medsebojnega delovanja kombinacije dutasterid-tamsulozin z drugimi zdravili niso izvedli. Naslednje navedbe vsebujejo informacije, ki so na voljo za posamezni učinkovini.

Dutasterid

Za informacije o zmanjšanju serumskih vrednosti PSA med zdravljenjem z dutasteridom in o smernicah glede odkrivanja raka na prostati glejte poglavje 4.4.

Učinki drugih zdravil na farmakokinetične lastnosti dutasterida

Dutasterid se v glavnem izloča s pomočjo presnove. Študije *in vitro* kažejo, da njegovo presnovo katalizirata CYP3A4 in CYP3A5. Formalne študije interakcij z močnimi zaviralci CYP3A4 niso bile izvedene. Vseeno pa so bile pri majhnem številu bolnikov, ki so bili v farmakokinetični populacijski študiji sočasno zdravljeni z verapamilom ali diltiazemom (zmerna zaviralca CYP3A4 in zaviralca P-glikoproteina), ugotovljene večje serumske koncentracije dutasterida kot pri ostalih bolnikih, in sicer pri sočasnem zdravljenju z verapamilom v povprečju za 1,6-krat ter pri sočasnem zdravljenju z diltiazemom v povprečju za 1,8-krat.

Zaradi dolgotrajne uporabe dutasterida v kombinaciji z močnimi zaviralci encima CYP3A4 (npr. ritonavir, indinavir, nefazodon, itrakonazol in ketokonazol v peroralni obliki) se lahko serumske koncentracije dutasterida povečajo. Nadaljnja inhibicija 5-alfa reduktaze zaradi povečane izpostavljenosti dutasteridu ni verjetna, vendar pa je pri pojavu neželenih učinkov treba oceniti možnost za podaljšanje časovnega intervala med posameznimi odmerki dutasterida. Treba se je zavedati, da se lahko ob encimski inhibiciji dolg razpolovni čas še dodatno podaljša in tako lahko sočasno zdravljenje traja več kot 6 mesecev, preden se vzpostavi novo stanje dinamičnega ravnovesja.

Dajanje 12 g holestiramina eno uro po enkratnem odmerku 5 mg dutasterida ni vplivalo na farmakokinetične lastnosti dutasterida.

Učinki dutasterida na farmakokinetične lastnosti drugih zdravil

V majhni dvotedenski študiji (n = 24) pri zdravih moških dutasterid (v odmerku 0,5 mg na dan) ni vplival na farmakokinetiko tamsulozina ali terazosina. Ta študija prav tako ni pokazala farmakodinamičnih interakcij.

Dutasterid ne vpliva na farmakokinetične lastnosti varfarina ali digoksina. To kaže, da dutasterid ne inhibira/inducira CYP2C9 ali transportnega P-glikoproteina. Študije interakcij *in vitro* kažejo, da dutasterid ne inhibira encimov CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP3A4.

Tamsulozin

Sočasna uporaba tamsulozinijevega klorida z zdravili, ki lahko znižajo krvni tlak, vključno z anestetiki, zaviralci PDE5 in drugimi antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa₁, lahko povzroči močnejše hipotenzivne učinke. Kombinacija dutasterid/tamsulozin se ne sme uporabljati v kombinaciji z drugimi antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa₁.

Sočasna uporaba tamsulozinijevega klorida in ketokonazola (ki je močan zaviralec CYP3A4) je povzročila povečanje C_{max} tamsulozinijevega klorida za 2,2-krat in njegove AUC za 2,8-krat. Sočasna uporaba tamsulozinijevega klorida in paroksetina (ki je močan zaviralec CYP2D6) je povzročila povečanje C_{max} tamsulozinijevega klorida za 1,3-krat in njegove AUC za 1,6-krat. Podobno povečanje izpostavljenosti je mogoče med sočasno uporabo s katerim od močnih zaviralcev CYP3A4 pričakovati pri osebah, ki slabo presnavljajo s CYP2D6, v primerjavi z dobrimi metabolizatorji. Učinkov sočasne uporabe zaviralcev CYP3A4 in zaviralcev CYP2D6 s tamsulozinijevim kloridom niso klinično ocenili, vendar obstaja možnost bistvenega povečanja izpostavljenosti tamsulozinu (glejte poglavje 4.4).

SmPCPIL143618_2	17.01.2020 – Updated: 18.08.2020	Page 6 of 21
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Dutasteride + Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Sočasna uporaba tamsulozinijevega klorida (0,4 mg) in cimetidina (400 mg na šest ur šest dni) je zmanjšala očistek (26 %) in povečala AUC (44 %) tamsulozinijevega klorida. Če se kombinacija dutasterid/tamsulozin uporablja v kombinaciji s cimetidinom, je potrebna previdnost.

Definitivne študije medsebojnega delovanja med tamsulozinijevim kloridom in varfarinom niso izvedli. Rezultati maloštevilnih študij *in vitro* in *in vivo* so nedokončni. Vendar diklofenak in varfarin lahko povečata hitrost izločanja tamsulozina. Če se sočasno uporabljata varfarin in tamsulozinijev klorid, je potrebna previdnost.

Pri uporabi tamsulozinijevega klorida sočasno z atenololom, enalaprilom, nifedipinom ali teofilinom niso opazili medsebojnih učinkov. Sočasna uporaba furosemda povzroči znižanje koncentracije tamsulozina v plazmi, vendar koncentracija ostane v normalnem območju, zato odmerjanja ni treba prilagoditi.

Diazepam, propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptilin, diklofenak, glibenklamid in simvastatin *in vitro* ne spremenijo proste frakcije tamsulozina v človeški plazmi. Prav tako tamsulozin ne spremeni prostih frakcij diazepama, propranolola, triklormetiazida in klormadinona.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Pri ženskah je uporaba zdravila Dutamyz kontraindicirana. Študij o vplivu kombinacije dutasterid-tamsulozin na nosečnost, dojenje in plodnost niso izvedli. Naslednje navedbe vsebujejo informacije, ki so na voljo za posamezni učinkovini (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Tako kot drugi zaviralci 5-alfa reduktaze tudi dutasterid zavira pretvorbo testosterona v dihidrotestosteron in lahko, če se daje nosečnicam, ki nosijo plod moškega spola, zavre razvoj zunanjih spolovil ploda (glejte poglavje 4.4). V spermi moških, ki so prejeli dutasterid, so bile dokazane manjše količine dutasterida. Ni znano, ali lahko na moški plod neugodno vpliva, če je njegova mati izpostavljena semenu bolnika, ki se zdravi z dutasteridom (tveganje je največje med prvimi 16 tedni nosečnosti).

Tako kot pri uporabi vseh zaviralcev 5-alfa reduktaze se priporoča, da bolnik, če je partnerka noseča ali bi lahko bila noseča, uporablja kondom in tako prepreči, da bi partnerka prišla v stik s spermo.

Uporaba tamsulozinijevega klorida pri brejih podganah in kunčjih samicah ni pokazala škodljivosti za plod.

Za informacije o predkliničnih podatkih glejte poglavje 5.3.

Dojenje

Ni znano, ali se dutasterid ali tamsulozin izločata v materino mleko.

Plodnost

Poročali so, da dutasterid pri zdravih moških vpliva na značilnosti semena (zmanjšano število semenčic, zmanjšan volumen semena in zmanjšana gibljivost semenčic) (glejte poglavje 5.1). Možnost zmanjšane plodnosti moških ne more biti izključena.

Vplivi tamsulozinijevega klorida na število semenčic in njihovo funkcijo niso bili ovrednoteni.

1.3.1	Dutasteride + Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivih kombinacije dutasterid-tamsulozin na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli, vendar je bolnikom treba povedati, da med jemanjem zdravila Dutamyz obstaja možnost pojava simptomov, povezanih z ortostatsko hipotenzijo, na primer omotice.

4.8 Neželeni učinki

Tukaj prikazani podatki se nanašajo na sočasno uporabo dutasterida in tamsulozina iz štiriletne analize študije CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin), ki je primerjala dutasterid 0,5 mg in tamsulozin 0,4 mg enkrat na dan štiri leta med sočasno uporabo ali kot monoterapijo.

Bioekvivalentnost zdravila Dutamyz in sočasno uporabljenega dutasterida in tamsulozina je dokazana (glejte poglavje 5.2). Vključene so tudi informacije o profilu neželenih učinkov obeh posameznih učinkovin (dutasterida in tamsulozina). Opomba: s kombinacijo dutasterid-tamsulozin niso bili opisani vsi neželeni učinki, zabeleženi z vsako od obeh učinkovin; vključeni so kot informacija za predpisovalca.

Podatki 4-letne študije CombAT so pokazali, da je bila pojavnost neželenih učinkov, ki so bili po raziskovalčevi presoji povezani z zdravilom, v prvem, drugem, tretjem oz. četrtem letu zdravljenja 22 %, 6 %, 4% oz. 2 % za sočasno zdravljenje z dutasteridom in tamsulozinom, 15 %, 6 %, 3% oz. 2 % za monoterapijo z dutasteridom in 13 %, 5 %, 2% oz. 2 % za monoterapijo s tamsulozinom. Večja pojavnost neželenih učinkov v prvem letu zdravljenja v skupini, ki je dobivala kombinirano zdravljenje, je posledica večje pojavnosti motenj reprodukcije, natančneje ejakulacijskih motenj, v tej skupini.

Po raziskovalčevi presoji z zdravilom povezani neželeni učinki so bili zabeleženi s pojavnostjo, ki je večja ali enaka 1 % v prvem letu zdravljenja v študiji CombAT, kliničnih študijah monoterapije BHP in študiji REDUCE, in so prikazani v spodnji preglednici.

Poleg tega spodaj navedeni neželeni učinki tamsulozina temeljijo na javno dostopnih informacijah. Pogostnosti neželenih učinkov se med kombiniranim zdravljenjem lahko povečajo.

Pogostnost neželenih učinkov, ugotovljenih v kliničnih preizkušanjih:

pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$, občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$, redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$, zelo redki: $< 1/10.000$. Znotraj posamezne skupine glede na organski sistem so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Neželeni učinki	Dutasterid + tamsulozin ^a	Dutasterid	Tamsulozin ^c
Bolezni živčevja	sinkopa	-	-	redki
	omotica	pogosti	-	pogosti
	glavobol	-	-	občasni
Srčne bolezni	srčno popuščanje (sestavljeno izraz ¹)	občasni	občasni ^d	-
	palpitacije	-	-	občasni
Žilne bolezni	ortostatska hipotenzija	-	-	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	rinitis	-	-	občasni
Bolezni prebavil	zaprtost	-	-	občasni
	driska	-	-	občasni
	navzea	-	-	občasni
	bruhanje	-	-	občasni
Bolezni kože in	angioedem	-	-	redki

1.3.1	Dutasteride + Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

podkožja	Stevens-Johnsonov sindrom	-	-	zelo redki
	urtikarija	-	-	občasni
	izpuščaj	-	-	občasni
	srbenje	-	-	občasni
Motnje reprodukcije in dojk	priapizem	-	-	zelo redki
	impotenca ³	pogosti	pogosti ^b	-
	spremenjen (zmanjšán) libido ³	pogosti	pogosti ^b	-
	ejakulacijske motnje ^{3 ^}	pogosti	pogosti ^b	pogosti
	bolezni dojk ²	pogosti	pogosti ^b	-
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	-	-	občasni

^a Dutasterid + tamsulozin: iz študije CombAT – pogostnosti neželenih učinkov se med zdravljenjem sčasoma zmanjšujejo, od 1. leta do 4. leta.

^b Dutasterid: iz kliničnih študij monoterapije BHP.

^c Tamsulozin: iz EU temeljnega profila o varnosti tamsulozina.

^d Študija REDUCE (glejte poglavje 5.1).

¹ Sestavljeni izraz »srčno popuščanje« je obsegal kongestivno srčno popuščanje, srčno popuščanje, popuščanje levega prekata, akutno srčno popuščanje, kardiogeni šok, akutno popuščanje levega prekata, popuščanje desnega prekata, akutno popuščanje desnega prekata, prekatno popuščanje, kardiopulmonalno popuščanje, kongestivno kardiomiopatijo.

² Vključuje občutljivost dojk in povečanje dojk.

³ Ti spolni neželeni učinki so povezani z zdravljenjem z dutasteridom (vključno z monoterapijo in v kombinaciji s tamsulozinom). Ti neželeni učinki se lahko nadaljujejo po prenehanju zdravljenja. Vloga dutasterida pri takšnem nadaljevanju ni znana.

[^] Vključuje zmanjšano količino semena.

DRUGI PODATKI

Študija REDUCE je pokazala večjo pojavnost raka prostate 8–10 po Gleasonu med moškimi, ki so prejeli dutasterid, kot med tistimi, ki so prejeli placebo (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Ni ugotovljeno, ali je na rezultate te študije vplival učinek dutasterida na zmanjšanje volumna prostate ali s študijo povezani dejavniki.

Naslednje je bilo opisano v kliničnih preizkušanjih in med uporabo v obdobju trženja: rak dojke pri moških (glejte poglavje 4.4).

Podatki v obdobju trženja

Neželeni učinki, opaženi med spremljanjem zdravila po začetku trženja po vsem svetu, temeljijo na spontanah postmarketinških prijavah, zato njihova dejanska pojavnost ni znana.

Dutasterid

Bolezni imunskega sistema

Neznana pogostnost: alergijske reakcije, vključno z izpuščajem, srbenjem, urtikarijo, lokaliziranim edemom in angioedemom

Psihiatrične motnje

Neznana pogostnost: depresija

Bolezni kože in podkožja

1.3.1	Dutasteride + Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Občasni: alopecija (predvsem izpadanje dlak po telesu), hipertrichoza

Motnje reprodukcije in dojk

Neznana pogostnost: bolečine v modih in oteklost mod

Tamsulozin

Med spremljanjem v obdobju trženja so z uporabo antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa₁, vključno s tamsulozinom, povezali primere medoperacijskega sindroma ohlapne šarenice (IFIS), različice sindroma majhne zenice, ki se je pojavil med operacijo katarakte (glejte poglavje 4.4).

Poleg tega so v povezavi z uporabo tamsulozina poročali o atrijski fibrilaciji, motnjah srčnega ritma, tahikardiji, dispneji, epistaksi, zamegljenem vidu, okvari vida, multifornnem eritemu, eksfoliativnem dermatitisu, ejakulacijskih motnjah, retrogradni ejakulaciji, odsotnosti ejakulacije in suhosti ust. Pogostnosti učinkov in vloge tamsulozina pri njihovem nastanku ni mogoče zanesljivo ugotoviti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o prevelikem odmerjanju kombinacije dutasterid-tamsulozin ni. Naslednje navedbe vsebujejo informacije, ki so na voljo za posamezni učinkovini.

Dutasterid

V študijah so prostovoljci v obliki enkratnih dnevnih odmerkov 7 dni prejeli dutasterid v odmerku do 40 mg/dan (80-kratni terapevtski odmerek), kar ni povzročalo pomembnejših skrbi glede varnosti. Pri preiskovancih, ki so v kliničnih študijah šest mesecev prejeli dutasterid v odmerku 5 mg dnevno, niso opazili dodatnih neželenih učinkov poleg tistih, ki se pojavijo že pri terapevtskih 0,5 mg odmerkih. Za dutasterid specifični antidot ne obstaja, tako je ob sumu, da gre za preveliko odmerjanje, treba zagotoviti ustrezno simptomatsko in podporno zdravljenje.

Tamsulozin

Opisano je akutno preveliko odmerjanje s 5 mg tamsulozinijevega klorida. Opazili so akutno hipotenzijo (sistolični krvni tlak 70 mmHg), bruhanje in drisko, ki so jih zdravili z nadomeščanjem tekočine, in bolnika so lahko odpustili isti dan. V primeru akutne hipotenzije po prevelikem odmerjanju je treba zagotoviti kardiovaskularno podporo. Krvni tlak je mogoče korigirati, srčno frekvenco pa normalizirati tako, da se bolnik uleže. Če to ne pomaga, se lahko uporabi ekspanderje plazme, ali po potrebi vazopresorje. Treba je spremljati delovanje ledvic in uporabiti splošne podporne ukrepe. Ni verjetno, da bi dializa koristila, ker je tamsulozin v zelo veliki meri vezan na beljakovine v plazmi.

SmPCPIL143618_2	17.01.2020 – Updated: 18.08.2020	Page 10 of 21
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Dutasteride + Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Za preprečitev absorpcije se lahko uporabijo ukrepi, kot je sprožitev bruhanja. Če gre za zaužitje velike količine, se lahko uporabi izpiranje želodca, aktivno oglje in osmotsko odvajalo, na primer natrijev sulfat.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za boleznj sečil, antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa, oznaka ATC: G04CA52.

Kombinacija dutasterid/tamsulozin je kombinacija dveh zdravil: dutasterida, ki je dvojni zaviralec 5-alfa-reduktaze, in tamsulozinijevega klorida, ki je antagonist adrenergičnih receptorjev α_{1a} in α_{1d} . Ti zdravili imata komplementaren mehanizem delovanja, ki hitro izboljša simptome, pretok urina ter zmanjša tveganje za akutno retenco urina (ARU) in potrebo po kirurškem posegu zaradi BHP.

Dutasterid inhibira oba izoencima 5-alfa-reduktaze, tipa 1 in 2, ki sta odgovorna za pretvorbo testosterona v dihidrotestosteron (DHT). DHT je androgen, ki je predvsem odgovoren za rast prostate in pojav BHP. Tamsulozin inhibira adrenergične receptorje α_{1a} in α_{1d} v stromalnih gladkih mišicah prostate in vratu mehurja. Približno 75 % receptorjev α_1 v prostati je podvrste α_{1a} .

Sočasna uporaba dutasterida s tamsulozinom

Naslednje navedbe temeljijo na razpoložljivih informacijah o sočasnem zdravljenju z dutasteridom in tamsulozinom.

Štiriletna, multicentrična, multinacionalna, randomizirana dvojno slepa študija vzporednih skupin je ocenila dutasterid 0,5 mg/dan (n = 1.623), tamsulozin 0,4 mg/dan (n = 1.611) in kombinacijo 0,5 mg dutasterida in 0,4 mg tamsulozina (n = 1.610) pri preiskovancih z zmernimi do hudimi simptomi BHP, ki so imeli volumen prostate ≥ 30 ml in vrednost PSA od 1,5 do 10 ng/ml. Približno 53 % preiskovancev se je že kdaj zdravilo z zaviralcem 5-alfa-reduktaze ali antagonistom adrenergičnih receptorjev alfa₁. Primarna končna točka učinkovitosti v prvih 2 letih zdravljenja je bila sprememba rezultata IPSS (*International Prostate Symptom Score*), vprašalnika z 8 vprašanji, ki temelji na AUA-SI in vsebuje dodatno vprašanje o kakovosti življenja. Sekundarna končna točka učinkovitosti po 2 letih je vključevala največji pretok urina (Q_{max}) in volumen prostate. Kombinacija je dosegla značilno razliko za IPSS od 3. meseca v primerjavi z dutasteridom in od 9. meseca v primerjavi s tamsulozinom. Glede največjega pretoka urina (Q_{max}) je kombinacija dosegla značilno razliko od 6. meseca v primerjavi z dutasteridom in tamsulozinom.

Kombinacija dutasterida in tamsulozina omogoča večje izboljšanje simptomov kot vsaka učinkovina sama zase. Po dveh letih zdravljenja je sočasno zdravljenje pokazalo statistično značilno korigirano povprečno izboljšanje točkovne ocene simptomov za -6,2 enote v primerjavi z izhodiščem.

Prilagojeno povprečno izboljšanje hitrosti pretoka od izhodišča je bilo 2,4 ml/s med sočasnim zdravljenjem, 1,9 ml/s z dutasteridom in 0,9 ml/s s tamsulozinom. Prilagojeno povprečno izboljšanje indeksa BII (BPH Impact Index) od izhodišča je bilo -2,1 enote med sočasnim zdravljenjem, -1,7 enote z dutasteridom in -1,5 enote s tamsulozinom. Ta izboljšanja hitrosti pretoka in BII so bila med sočasnim zdravljenjem statistično značilna v primerjavi z obema monoterapijama.

Zmanjšanje celotnega volumna prostate in volumna prehodne cone po dveh letih zdravljenja je bilo med sočasnim zdravljenjem statistično značilno v primerjavi z monoterapijo s tamsulozinom.

1.3.1	Dutasteride + Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Primarna končna točka učinkovitosti po 4 letih zdravljenja je bil čas do prvega dogodka akutne retence urina ali kirurškega posega zaradi BHP. Po 4 letih zdravljenja je kombinirano zdravljenje statistično značilno zmanjšalo tveganje za ARU ali potrebo po kirurškem posegu zaradi BHP (65,8 % zmanjšanje tveganja, $p < 0,001$ [95 % interval zaupanja (IZ): 54,7 % do 74,1 %]) v primerjavi z monoterapijo s tamsulozinom. Pojavnost ARU ali kirurških posegov zaradi BHP je bila do 4. leta 4,2 % pri kombiniranem zdravljenju in 11,9 % pri tamsulozinu ($p < 0,001$). V primerjavi z monoterapijo z dutasteridom je kombinirano zdravljenje zmanjšalo tveganje za ARU ali potrebo po kirurškem posegu zaradi BHP za 19,6 % ($p = 0,18$ [95 % interval zaupanja (IZ): -10,9 % do 41,7 %]). Pojavnost ARU ali kirurških posegov zaradi BHP je bila do 4. leta 5,2 % pri dutasteridu.

Sekundarna končna točka učinkovitosti po 4 letih zdravljenja je vključevala čas do kliničnega napredovanja (opredeljenega kot sestavljeni dogodek: poslabšanje IPSS za ≥ 4 točke, z BHP povezani dogodki akutne retence urina, inkontinence, okužbe sečil in ledvične insuficience), spremembo IPSS (*International Prostate Symptom Score*), največji pretok urina (Q_{max}) in volumen prostate. IPSS je vprašalnik z 8 vprašanji, ki temelji na AUA-SI in vsebuje dodatno vprašanje o kakovosti življenja. Rezultati po 4 letih zdravljenja so predstavljeni spodaj:

Parameter	Časovna točka	Kombinacija	Dutasterid	Tamsulozin
ARU ali kirurški poseg zaradi BHP (%)	Pojavnost po 48 mesecih	4,2	5,2	11,9 ^a
Klinično napredovanje* (%)	48. mesec	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a
IPSS (enote)	[izhodiščno] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^b	[16,4] -3,8 ^a
Q_{max} (ml/s)	[izhodiščno] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a
Volumen prostate (ml)	[izhodiščno] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
Volumen prehodne cone prostate (ml)#	[izhodiščno] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
Indeks vpliva BHP (BII) (enote)	[izhodiščno] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a
IPSS – vprašanje 8 (zdravstveno stanje, povezano z BHP) (enote)	[izhodiščno] 48. mesec (sprememba od izhodišča)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

Izhodiščne vrednosti so povprečne vrednosti, spremembe od izhodišča pa so korigirane povprečne vrednosti.

* Klinično napredovanje je bilo opredeljeno kot sestavljeni dogodek: poslabšanje IPSS za ≥ 4 točke, z BHP povezani dogodki ARU, inkontinenca, okužba sečil in ledvična insuficienca.

Merjeno na izbranih mestih (13 % randomiziranih bolnikov)

a. Kombinacija je po 48 mesecih dosegla značilno razliko ($p < 0,001$) v primerjavi s tamsulozinom

b. Kombinacija je po 48 mesecih dosegla značilno razliko ($p < 0,001$) v primerjavi z dutasteridom

Dutasterid

Dutasterid v odmerku 0,5 mg/dan ali placebo sta bila ovrednotena pri 4.325 moških z zmernimi do hudimi simptomi BHP, ki so imeli volumen prostate ≥ 30 ml, vrednosti PSA pa v razponu od 1,5 do 10 ng/ml v treh dvehletnih, multicentričnih, mednarodnih, s placebom nadzorovanih, dvojno slepih

SmPCPIL143618_2	17.01.2020 – Updated: 18.08.2020	Page 12 of 21
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Dutasteride + Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

študijah primarne učinkovitosti. Študije so se nato nadaljevale z odprto podaljšano fazo do štirih let. Vsi bolniki, ki so ostali vključeni v študijo, so prejeli dutasterid v enakem 0,5 mg odmerku. Po štirih letih je ostalo v študiji 37 % bolnikov, ki so bili na začetku randomizirani na placebo, in 40 % bolnikov, randomiziranih na dutasterid. Večina (71 %) od 2.340 preiskovancev v odprtih podaljšanjih je zaključila dve dodatni leti odprtega zdravljenja.

Najpomembnejši parametri klinične učinkovitosti so bili t. i. American Urological Association Symptom Index (AUA-SI), največji pretok urina (Q_{max}) ter pojavnost akutne retence urina in potrebe po kirurškem posegu zaradi BHP.

AUA-SI je vprašalnik s sedmimi vprašanji, ki se nanašajo na simptome, povezane z BHP; najvišji možen rezultat je 35 točk. V izhodišču je bil povprečni seštevek točk približno 17. V skupini, ki je prejela placebo, se je seštevek točk po določenem obdobju zdravljenja izboljšal, in sicer po šestih mesecih v povprečju za 2,5 točke, po enem letu v povprečju za 2,5 točke in po dveh letih v povprečju za 2,3 točke. V skupini, ki je prejela dutasterid, se je seštevek točk po šestih mesecih zdravljenja izboljšal za 3,2 točke, po enem letu za 3,8 točke in po dveh letih za 4,5 točke. Razlike med skupinama so bile statistično značilne. Izboljšanje indeksa AUA-SI, doseženo med prvima dvema letoma dvojno slepega zdravljenja, se je ohranilo tudi med dveletno odprto podaljšano fazo študij.

Q_{max} (največji pretok urina)

Povprečen največji pretok urina v izhodišču študij je bil približno 10 ml/sekundo (normalen $Q_{max} \geq 15$ ml/sekundo). V skupini, ki se je zdravila s placebom, se je po enem letu zdravljenja pretok izboljšal za 0,8 ml/s in po dveh letih zdravljenja za 0,9 ml/s. V skupini, ki se je zdravila z dutasteridom, se je po enem letu zdravljenja pretok izboljšal za 1,7 ml/s, po dveh letih zdravljenja pa za 2,0 ml/s. Od 1. do 24. meseca je bila razlika med skupinama statistično značilna. Izboljšanje največjega pretoka urina, doseženo med prvima dvema letoma dvojno slepega zdravljenja, se je ohranilo tudi med dveletno odprto podaljšano fazo študij.

Akutna retenca urina (ARU) in kirurška intervencija

Po dveh letih zdravljenja je bila pojavnost ARU v skupini, ki je prejela placebo, 4,2 %, v skupini, ki je prejela dutasterid, pa 1,8 % (57 % zmanjšanje tveganja). Ta razlika je statistično značilna in pomeni, da se mora 42 bolnikov (95 % interval zaupanja (IZ): 30–73) zdraviti dve leti, da bi se preprečil en primer ARU.

Po dveh letih je bila pojavnost kirurških posegov zaradi BHP v skupini, ki je prejela placebo, 4,1 %, v skupini, ki je prejela dutasterid, pa 2,2 % (48 % zmanjšanje tveganja). Ta razlika je statistično značilna in pomeni, da se mora 51 bolnikov (95% interval zaupanja (IZ): 33–109) zdraviti dve leti, da bi se preprečila ena kirurška intervencija.

Porazdelitev poraščenosti

Učinka dutasterida na porazdelitev poraščenosti se med načrtovano III. fazo ni posebej preučevalo, vendar pa lahko zaviralci 5-alfa-reduktaze zmanjšajo izpadanje las in pri osebah z moško plešo (androgena alopecija) povzročijo rast las.

Delovanje ščitnice

Delovanje ščitnice je bilo ovrednoteno v enoletni študiji pri zdravih moških. Vrednosti prostega tiroksina so bile pri zdravljenju z dutasteridom stabilne, ob zaključku enoletnega zdravljenja pa so bile vrednosti TSH, v primerjavi s placebom, rahlo povečane (za 0,4 mikro i.e./ml). Spremembe TSH pa se vseeno, zaradi variabilnih vrednosti TSH, niso štejele kot klinično pomembne, saj se je povprečen razpon TSH (1,4–1,9 mikro i.e./ml) ohranil v normalnih mejah (0,5–5/6 mikro i.e./ml), vrednosti

SmPCPIL143618_2	17.01.2020 – Updated: 18.08.2020	Page 13 of 21
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Dutasteride + Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

prostega tiroksina pa so bile pri normalnih vrednostih stabilne in podobne pri zdravljenju s placebom in dutasteridom. Škodljivega vpliva dutasterida na delovanje ščitnice niso opazili v nobeni klinični študiji.

Neoplazija dojke

V dvehletnih kliničnih študijah s 3.374 bolnikov-let izpostavljenosti dutasteridu in med registracijo v drugem letu odprte podaljšane faze študije so pri bolnikih, ki so se zdravili z dutasteridom, poročali o dveh primerih raka na dojki pri moških in o enem primeru pri bolniku, ki je prejemal placebo. V štiriletnih kliničnih preizkušanjih CombAT in REDUCE, ki sta zajeli 17.489 bolnikov-let izpostavljenosti dutasteridu in 5.027 bolnik-let izpostavljenosti kombinaciji dutasterida in tamsulozina, v nobeni terapevtski skupini niso zabeležili raka na dojki.

Izvedli so dve epidemiološki študiji primerov s kontrolami, eno v ZDA (n = 339 primerov raka dojke in n = 6.780 kontrol) in drugo v Veliki Britaniji (n = 398 primerov raka dojke in n = 3.930 kontrol) na podlagi zdravstvenih podatkovnih baz. Ti študiji nista pokazali večjega tveganja za pojav raka dojke pri moških ob uporabi zaviralcev 5-alfa reduktaze (glejte poglavje 4.4).

Rezultati prve študije niso odkrili pozitivne povezave z rakom dojke pri moških (relativno tveganje za ≥ 1 leto uporabe pred diagnozo raka dojke v primerjavi z < 1 letom uporabe: 0,70, 95 % IZ: 0,34; 1,45). V drugi študiji je bilo ocenjeno razmerje obolevnosti za rak dojke v povezavi z uporabo zaviralcev 5-alfa reduktaze v primerjavi z njihovo neuporabo 1,08, 95 % IZ: 0,62; 1,87.

Vzročna povezanost med pojavom raka dojke pri moških in dolgotrajno uporabo dutasterida ni ugotovljena.

Vpliv na plodnost moških

Učinke dutasterida v odmerku 0,5 mg/dan na značilnosti semena so preučevali pri zdravih prostovoljcih, starih od 18 do 52 let (n = 27 dutasterid, n = 23 placebo), med 52-tedenskim zdravljenjem in 24-tedenskim spremljanjem po zdravljenju. Od izhodišča do 52. tedna se je v skupini, ki je prejela dutasterid, skupno število semenčic zmanjšalo v povprečju za 23 %, volumen semena v povprečju za 26 %, gibljivost semenčic pa v povprečju za 18 %. Navedeni odstotki so korigirani za spremembe, ki so bile glede na izhodišče opažene v skupini, ki je prejela placebo. Vplivov na koncentracijo in morfologijo semenčic niso opazili. V skupini, ki je prejela dutasterid, je po 24 tednih spremljanja po zdravljenju skupno število semenčic ostalo v povprečju za 23 % manjše kot ob izhodišču. Čeprav so v vseh časovnih točkah srednje vrednosti vseh parametrov ostale v mejah normalnih vrednostih in niso dosegle vnaprej določenih meril za klinično pomembno spremembo (30 %), so pri dveh osebah iz skupine, ki je prejela dutasterid, opazili, da se je od izhodišča do 52. tedna število semenčic zmanjšalo za več kot 90 %, nato pa se je med 24-tedenskim spremljanjem po zdravljenju delno povečalo. Možnost zmanjšane plodnosti moških ne more biti izključena.

Srčno-žilni neželeni učinki

V štiriletni študiji dutasterida v kombinaciji s tamsulozinom pri 4.844 moških z BHP (študija CombAT) je bila pojavnost sestavljenega dogodka srčnega popuščanja v skupini, ki je uporabljala kombinacijo, večja (14/1.610, 0,9 %) kot med uporabo ene ali druge monoterapije: dutasterid 4/1.623 (0,2 %) in tamsulozin 10/1.611 (0,6 %).

V ločeni štiriletni študiji 8.231 moških, starih od 50 do 75 let, s predhodno biopsijo, negativno za rak prostate, in izhodiščnim PSA med 2,5 ng/ml in 10,0 ng/ml pri moških, starih od 50 do 60 let, oz. 3 ng/ml in 10,0 ng/ml pri moških, starejših od 60 let (študija REDUCE), je bila pojavnost sestavljenega dogodka srčnega popuščanja pri preiskovancih, ki so prejeli dutasterid v odmerku 0,5 mg enkrat na dan večja (30/4.105, 0,7 %) kot pri tistih, ki so prejeli placebo (16/4.126, 0,4 %). Post hoc analiza te študije je pokazala večjo pojavnost sestavljenega dogodka srčnega popuščanja pri

SmPCPIL143618_2	17.01.2020 – Updated: 18.08.2020	Page 14 of 21
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Dutasteride + Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

preiskovancih, ki so sočasno prejeli dutasterid in antagonist adrenergičnih receptorjev alfa₁ (12/1.152, 1,0 %), kot pri preiskovancih, ki so prejeli dutasterid brez antagonista adrenergičnih receptorjev alfa₁ (18/2.953, 0,6 %), placebo in antagonist adrenergičnih receptorjev alfa₁ (1/1.399, < 0,1 %) ali placebo brez antagonista adrenergičnih receptorjev alfa₁ (15/2.727, 0,6 %).

Izvedli so metaanalizo 12 randomiziranih, s placebom ali primerjalno učinkovino nadzorovanih kliničnih študij (n = 18.802), ki so ocenjevale tveganja za pojav srčno-žilnih neželenih učinkov zaradi uporabe dutasterida (v primerjavi s kontrolami). Ta metaanaliza ni odkrila doslednega statistično značilnega povečanja tveganja za srčno popuščanje (relativno tveganje 1,05; 95 % IZ: 0,71; 1,57), akutni miokardni infarkt (relativno tveganje 1,00; 95 % IZ: 0,77; 1,30) ali možgansko kap (relativno tveganje 1,20; 95 % IZ 0,88; 1,64).

Rak prostate in visokostopenjski tumorji

V štiriletni primerjavi placeba in dutasterida pri 8.231 moških, starih od 50 do 75 let, s predhodno biopsijo, negativno za raka prostate, in izhodiščnim PSA med 2,5 ng/ml in 10,0 ng/ml pri moških, starih od 50 do 60 let, oz. 3 ng/ml in 10,0 ng/ml pri moških, starejših od 60 let (študija REDUCE), so bili za 6.706 bolnikov na voljo podatki o igelni biopsiji prostate (primarno zahtevani po protokolu) za analizo in določitev stopnje po Gleasonu. V študiji so raka prostate diagnosticirali pri 1.517 preiskovancih. Večina z biopsijo ugotovljivih primerov raka na prostati v obeh terapevtskih skupinah je bila diagnosticirana kot nizkostopenjski rak (Gleason 5–6, 70 %).

V skupini, ki je prejela dutasterid, je bila pojavnost raka prostate 8–10 po Gleasonu večja (n = 29, 0,9 %) kot v skupini, ki je prejela placebo (n = 19, 0,6 %) (p = 0,15). V 1. in 2. letu je bilo število preiskovancev z rakom 8–10 po Gleasonu v skupini, ki je prejela dutasterid, podobno (n = 17, 0,5 %) kot v skupini, ki je prejela placebo (n = 18, 0,5 %). V 3. in 4. letu pa so v skupini, ki je prejela dutasterid, diagnosticirali več primerov raka 8–10 po Gleasonu (n = 12, 0,5 %) kakor v skupini, ki je prejela placebo (n = 1, < 0,1 %) (p = 0,0035). O vplivu dutasterida po več kot 4 letih pri moških s tveganjem za raka prostate ni podatkov. Odstotek preiskovancev z diagnosticiranim rakom 8–10 po Gleasonu se v skupini, ki je prejela dutasterid, med časovnimi obdobji študije (1. do 2. leto, 3. do 4. leto) ni spreminjal (0,5 % v vsakem časovnem obdobju). V skupini, ki je prejela placebo, pa je bil odstotek preiskovancev z diagnosticiranim rakom 8–10 po Gleasonu manjši med 3. in 4. letom (< 0,1 %) kot med 1. in 2. letom (0,5 %) (glejte poglavje 4.4). Pojavnost raka prostate 7–10 po Gleasonu se ni razlikovala (p = 0,81).

Dodatna 2-letna spremljevalna študija preizkušanja REDUCE ni odkrila novih primerov raka prostate z oceno 8–10 po Gleasonu.

V štiriletni študiji BHP (CombAT), ki ni obsegala po protokolu obveznih biopsij in v kateri so vse diagnoze raka na prostati temeljile na biopsijah zaradi nekega vzroka, so bili deleži raka 8–10 po Gleasonu z dutasteridom 0,5 % (n = 8), s tamsulozinom 0,7 % (n = 11) in s kombiniranim zdravljenjem 0,3 % (n = 5).

Štiri različne epidemiološke populacijske študije (dve sta temeljili na celotni populaciji 174.895, ena na populaciji 13.892 in ena na populaciji 38.058) so pokazale, da uporaba zaviralcev 5-alfa reduktaze ni povezana ne s pojavom visokostopenjskega raka prostate, ne s pojavom umrljivosti zaradi raka prostate ali s celotno umrljivostjo.

Vzročna povezanost med dutasteridom in visokostopenjskim rakom prostate ni jasna.

Vplivi na spolno funkcijo

Učinke kombinacije dutasterid/tamsulozin na spolno funkcijo so ocenili v dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri spolno aktivnih moških z BHP (dutasterid-tamsulozin: n = 243, placebo: n =

1.3.1	Dutasteride + Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

246). Po 12 mesecih so v skupini s kombinacijo opažali statistično značilno ($p < 0,001$) zmanjšanje (poslabšanje) rezultata vprašalnika o spolnem zdravju moških (*Men's Sexual Health Questionnaire*). Zmanjšanje je bilo v glavnem povezano s poslabšanjem na področjih ejakulacije in celotnega zadovoljstva, ne pa s poslabšanjem na področju erekcije. Ti učinki pri udeležencih študije niso vplivali na dožemanje kombinacije dutasterid-tamsulozin in njihovo zadovoljstvo z zdravilom je bilo med celotnim 12-mesečnim obdobjem statistično značilno večje kot s placebom ($p < 0,05$). V tej študiji so se neželeni učinki, povezani s spolno funkcijo, pojavili v 12 mesecih zdravljenja in približno polovica jih je izginila v 6 mesecih po zdravljenju.

Znano je, da imata kombinacija dutasterid-tamsulozin in monoterapija z dutasteridom neželene učinke na spolno funkcijo (glejte poglavje 4.8).

Kot so opažali v drugih kliničnih študijah, vključno s študijama CombAT in REDUCE, se pojavnost s spolno funkcijo povezanih neželenih učinkov med nadaljevanjem zdravljenja sčasoma zmanjša.

Tamsulozin

Tamsulozin poveča največjo hitrost pretoka urina. Zaporo odpravi s sprostitvijo gladkih mišic v prostati in sečnici, s čimer izboljša simptome praznjenja. Izboljša tudi simptome kopičenja (*storage symptoms*), pri katerih ima nestabilnost mehurja pomembno vlogo. Ti vplivi na simptome kopičenja in praznjenja se med dolgotrajnim zdravljenjem ohranijo. Potreba po kirurškem posegu ali katetrizaciji se bistveno odloži.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev α_1 lahko znižajo krvni tlak tako, da zmanjšajo periferni upor. Med študijami s tamsulozinom niso opazili klinično pomembnega znižanja krvnega tlaka.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Dokazana je bila bioekvivalentnost kombinacije dutasterid/tamsulozin in sočasne uporabe ločenih kapsul dutasterida in tamsulozina.

Bioekvivalentna študija enkratnega odmerka je bila opravljena na tešče in na poln želodec. Za tamsulozin v kombinaciji dutasterid/tamsulozin so po uporabi na poln želodec ugotovili 30 % manjšo C_{max} v primerjavi z uporabo na tešče. Hrana ni vplivala na AUC tamsulozina.

Absorpcija

Dutasterid

Po enkratnem peroralnem vnosu dutasterida v odmerku 0,5 mg znaša čas do največje serumske koncentracije dutasterida od 1 ure do 3 ur. Absolutna biološka uporabnost je približno 60 %. Hrana ne vpliva na biološko uporabnost dutasterida.

Tamsulozin

Tamsulozin se absorbira iz črevesa in njegova biološka uporabnost je skoraj popolna. Hitrost in obseg absorpcije tamsulozina se zmanjšata, če je uporabljen v 30 minutah od obroka. Enakomernost absorpcije je mogoče izboljšati, če bolnik zdravilo Dutamyz vedno vzame po istem obroku. Tamsulozin kaže odmerku sorazmerno plazemsko izpostavljenost.

Po enkratnem odmerku tamsulozina na poln želodec doseže plazemska koncentracija tamsulozina vrh po približno šestih urah. V stanju dinamičnega ravnovesja, ki se doseže do petega dne večkratnega odmerjanja, je povprečna C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih približno za dve tretjini večja kot po enkratnem odmerku. To je bilo sicer ugotovljeno pri starejših bolnikih, vendar je mogoče enako pričakovati tudi pri mlajših bolnikih.

1.3.1	Dutasteride + Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Porazdelitev

Dutasterid

Dutasterid ima velik volumen porazdelitve (300 do 500 litrov) in se v veliki meri (> 99,5 %) veže na plazemske beljakovine. Po enem mesecu dnevnega odmerjanja doseže serumska koncentracija dutasterida 65 % koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja, po treh mesecih dnevnega odmerjanja pa približno 90 % koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja.

Po šestih mesecih zdravljenja z odmerkom 0,5 mg enkrat dnevno znaša dosežena serumska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{ss}) približno 40 ng/ml. V povprečju 11,5 % dutasterida prehaja iz seruma v spermo.

Tamsulozin

Pri človeku je tamsulozin v približno 99 % vezan na plazemske beljakovine. Volumen porazdelitve je majhen (približno 0,2 l/kg).

Biotransformacija

Dutasterid

Presnova dutasterida *in vivo* je obsežna. *In vitro* se dutasterid presnavlja s citokromom P450 3A4 in 3A5 v tri monohidroksilirane presnovke in en dihidroksiliran presnovek.

Po peroralnem odmerjanju dutasterida v odmerku 0,5 mg/dan in doseženem stanju dinamičnega ravnovesja se od 1,0 % do 15,4 % (v povprečju 5,4 %) prejetega odmerka izloči v nespremenjeni obliki z blatom. Preostali se izloči z blatom v obliki štirih glavnih presnovkov, ki posamezno predstavljajo 39 %, 21 %, 7 % in 7 % z zdravilom povezane snovi, in v obliki šestih manj pomembnih presnovkov (vsak manj kot 5 %). V človeškem urinu so dutasterid v nespremenjeni obliki dokazali le v sledovih (manj kot 0,1 % odmerka).

Tamsulozin

Pri človeku ni enantiomerne biokonverzije tamsulozinijevega klorida [R(-) izomera] v S(+) izomer. Tamsulozinijev klorid se obsežno presnovi z encimi citokroma P450 v jetrih in manj kot 10 % odmerka se nespremenjenega izloči z urinom. Vendar pa farmakokinetičnih značilnosti presnovkov pri človeku niso določali. Rezultati *in vitro* kažejo, da sta v presnovo tamsulozina vključena CYP3A4 in CYP2D6, v manjši meri pa tudi drugi izoencimi CYP. Inhibicija jetrnih encimov, ki presnavljajo zdravila, lahko poveča izpostavljenost tamsulozinu (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Presnovki tamsulozinijevega klorida se pred izločanjem skozi ledvice večinoma konjugirajo v glukuronid ali sulfat.

Izločanje

Dutasterid

Izločanje dutasterida je odvisno od odmerka in zdi se, da se proces lahko opiše z dvema vzporednima potema izločanja, od katerih se ena pri klinično relevantnih koncentracijah zasiti, druga pa ne. Pri nizkih serumskih koncentracijah (manj kot 3 ng/ml) se dutasterid hitro očisti po obeh, tako po od koncentracije odvisni kot po od koncentracije neodvisni poti izločanja. Enkratni odmerki po 5 mg ali manj kažejo hiter očistek in kratek razpolovni čas (od 3 do 9 dni).

Pri terapevtskih koncentracijah, ki nastopijo po ponavljajočih se odmerkih 0,5 mg/dan, prevlada počasnejša, linearna pot izločanja, razpolovni čas pa je približno od 3 do 5 tednov.

Tamsulozin

Tamsulozin in njegovi presnovki se večinoma izločajo z urinom; približno 9 % odmerka je v obliki nespremenjene učinkovine.

1.3.1	Dutasteride + Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Po intravenski ali peroralni uporabi oblike s takojšnjim sproščanjem je razpolovni čas izločanja tamsulozina v plazmi od 5 do 7 ur. Farmakokinetika tamsulozina v kapsulah s prirejenim sproščanjem je uravnavana s hitrostjo absorpcije, zato je navidezni razpolovni čas izločanja tamsulozina na poln želodec približno 10 ur in v stanju dinamičnega ravnovesja približno 13 ur.

Starejši bolniki

Dutasterid

Farmakokinetične lastnosti dutasterida so bile raziskovane pri 36 zdravih moških, ki so bili stari od 24 do 87 let in so prejeli dutasterid v enkratnem odmerku 5 mg. Starost ni pomembno vplivala na izpostavljenost dutasteridu, razpolovni čas pa je bil krajši pri moških, mlajših od 50 let. Razpolovni čas ni bil statistično različen, če so primerjali skupino z moškimi, stariimi od 50 do 69 let, in skupino z moškimi, starejšimi od 70 let.

Tamsulozin

Primerjava celotne izpostavljenosti (AUC) in razpolovnega časa tamsulozinijevega klorida med študijami kaže, da je farmakokinetično odstranjevanje tamsulozinijevega klorida pri starejših moških lahko nekoliko daljše kot pri mlajših, zdravih moških prostovoljcih. Intrinzični očistek ni odvisen od vezave tamsulozinijevega klorida na AAG, se pa zmanjšuje s starostjo, tako da je celotna izpostavljenost (AUC) za 40 % večja pri osebah, starih od 55 do 75 let, kot pri osebah, starih od 20 do 32 let.

Okvara ledvic

Dutasterid

Učinek okvare ledvic na farmakokinetične lastnosti dutasterida ni bil raziskan. Toda ker se po doseženem stanju dinamičnega ravnovesja z 0,5 mg odmerkom dutasterida manj kot 0,1 % odmerka pojavi v človeškem urinu, se pri bolnikih z ledvično okvaro klinično pomembno povečanje plazemskih koncentracij dutasterida ne pričakuje (glejte poglavje 4.2).

Tamsulozin

Farmakokinetiko tamsulozinijevega klorida so primerjali pri 6 osebah z blago do zmerno ($30 \leq$ očistek kreatinina < 70 ml/min/1,73 m²) ali zmerno do hudo ($10 \leq$ očistek kreatinina < 30 ml/min/1,73 m²) okvaro ledvic in pri 6 zdravih osebah (očistek kreatinina > 90 ml/min/1,73 m²). Zaradi spremenjene vezave na AAG so ugotovili spremenjeno celotno plazemsko koncentracijo tamsulozinijevega klorida, toda nevezana (aktivna) koncentracija tamsulozinijevega klorida in intrinzični očistek sta ostala razmeroma stalna. Zato pri bolnikih z okvaro ledvic ni treba prilagoditi odmerjanja kapsul tamsulozinijevega klorida. Bolnikov s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 10 ml/min/1,73 m²) niso preučevali.

Okvara jeter

Dutasterid

Učinek okvare jeter na farmakokinetične lastnosti dutasterida ni bil raziskan (glejte poglavje 4.3). Ker se dutasterid v glavnem izloča s pomočjo presnove, se pri takšnih bolnikih pričakuje povečanje plazemskih koncentracij dutasterida in podaljšanje njegovega razpolovnega časa (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Tamsulozin

Farmakokinetiko tamsulozinijevega klorida so primerjali pri 8 osebah z zmerno disfunkcijo jeter (stopnji A in B po Child-Pughu) in 8 zdravih osebah. Zaradi spremenjene vezave na AAG so ugotovili spremenjeno celotno plazemsko koncentracijo tamsulozinijevega klorida, toda nevezana (aktivna) koncentracija tamsulozinijevega klorida se ni bistveno spremenila, intrinzični očistek nevezanega tamsulozinijevega klorida pa se je spremenil le zmerno (32 %). Zato pri bolnikih z zmerno disfunkcijo

SmPCPIL143618_2	17.01.2020 – Updated: 18.08.2020	Page 18 of 21
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Dutasteride + Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

jeter ni treba prilagoditi odmerjanja tamsulozinijevega klorida. Tamsulozinijevega klorida niso preučevali pri bolnikih s hudo disfunkcijo jeter.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predkliničnih študij s kombinacijo dutasterid-tamsulozin niso izvedli. Dutasterid in tamsulozinijev klorid so vsakega zase obširno raziskali v preizkusih toksičnosti na živalih. Izsledki so se skladali z znanim farmakološkim delovanjem zaviralcev 5-alfa-reduktaze in antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa₁. Naslednje navedbe vsebujejo informacije, ki so na voljo za posamezni učinkovini.

Dutasterid

Dosedanje študije splošne toksičnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala niso pokazale posebnega tveganja za človeka.

Študije toksičnih vplivov na sposobnost razmnoževanja pri samcih podgan so pokazale zmanjšano težo prostate in seminalnih vezikul, zmanjšano sekrecijo akcesornih spolnih žlez in zmanjšanje pokazateljev plodnosti (povzročeno s farmakološkim učinkom dutasterida). Klinični pomen teh ugotovitev ni poznan.

Pri dajanju dutasterida brejim podganam in kunčjim samicam so, tako kot pri drugih zaviralcih 5-alfa-reduktaze, opazili feminizacijo fetusov moškega spola. Dutasterid so odkrili v krvi samic podgan, če so se parile s samci, ki so dobivali dutasterid. Po dajanju dutasterida primatom med gestacijo in izpostavljenosti fetusov moškega spola vrednostim v krvi, ki so znatno presegle tiste, do katerih lahko pride s človeško spermom, feminizacije fetusov moškega spola niso opazili. Malo je verjetno, da bi prenos dutasterida s spermom škodil človeškemu plodu moškega spola.

Tamsulozin

Študije splošne toksičnosti in genotoksičnosti ne kažejo posebne nevarnosti za človeka, razen tistih, povezanih s farmakološkimi lastnostmi tamsulozina.

V študijah kancerogenosti na podganah in miših je tamsulozinijev klorid povečal pojavnost proliferativnih sprememb mlečnih žlez pri samicah. Te ugotovitve, ki so verjetno posledica hiperprolaktinemije in so se pojavile samo pri velikih odmerkih, ne veljajo za klinično pomembne.

Veliki odmerki tamsulozinijevega klorida so povzročili reverzibilno zmanjšanje plodnosti podganjih samcev, ki je morda posledica sprememb vsebine semena ali motenj ejakulacije. Učinkov tamsulozina na število semenčic ali njihovo funkcijo niso ovrednotili.

Dajanje tamsulozinijevega klorida brejim podganam in kunčjim samicam v odmerkih, večjih od terapevtskih, ni pokazalo škodljivih učinkov na plod.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Ovojnica trde kapsule:

- črni železov oksid (E172)
- rdeči železov oksid (E172)
- titanov dioksid (E171)
- rumeni železov oksid (E172)
- želatina

SmPCPIL143618_2	17.01.2020 – Updated: 18.08.2020	Page 19 of 21
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Dutasteride + Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Vsebina mehke kapsule dutasterida:

propilenglikol monokaprilat, tip II
butilhidroksitoluen (E321)

Ovojnica mehke kapsule:

želatina
glicerol
titanov dioksid (E171)
nasičeni srednjeverižni trigliceridi
lecitin (lahko vsebuje sojino olje)

Pelete tamsulozina:

kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1 : 1), 30-odstotna disperzija (vsebuje natrijev lavrilsulfat, polisorbata 80)
mikrokristalna celuloza
dibutil sebakat
polisorbata 80
koloidni hidratirani silicijev dioksid
kalcijev stearat

Črnilo:

šelak (E904)
črni železov oksid (E172)
propilenglikol (E1520)
koncentrirana raztopina amoniaka (E527)
kalijev hidroksid (E525)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz HDPE s polipropilensko zaporko, ki vsebuje sušilno sredstvo iz silikagela.

7 trdih kapsul v 35 ml plastenki
30 trdih kapsul v 100 ml plastenki
90 trdih kapsul v 250 ml plastenki

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

1.3.1	Dutasteride + Tamsulosin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Dutasterid se absorbira skozi kožo, zato se je treba izogibati stiku s kapsulami, ki puščajo vsebino. V primeru stika z vsebino kapsule je treba stično površino kože takoj sprati z milom in vodo (glejte poglavje 4.4).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02644/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. 10. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. 4. 2020