

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

VERION DUO® 0,5 mg/0,4 mg kapsule, tvrde
dutasterid/tamsulozin hidroklorid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, tvrda sadrži 0,5 mg dutasterida i 0,4 mg tamsulozin hidroklorida (što odgovara 0,367 mg tamsulozina).

Pomoćne supstance s poznatim djelovanjem: lecitin iz soje, propilenglikol.

Ovaj lijek sadrži 299,46 mg propilenglikola u svakoj tvrdoj kapsuli što odgovara 4,27 mg/kg.

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Duguljasta tvrda želatinska kapsula smeđe boje s kapicom bež boje s C001 otisnutom crnom tintom na kapici.

Sadržaj kapsule: duguljasta mekana želatinska kapsula (dimenzija približno 16,5 mm x 6,5 mm) svijetložute boje, punjena prozirnom tekućinom i pelecama tamsulozina bijele do gotovo bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje umjerenih do teških simptoma benigne hiperplazije prostate (BHP).

Smanjenje rizika od nastanka akutne urinarne retencije (AUR) i operacije u pacijenata s umjerenim do teškim simptomima BHP.

Za informacije o efektima liječenja i populacijama pacijenata koji su bili uključeni u klinička ispitivanja, vidjeti dio 5.1.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli (uključujući i starije osobe)

Preporučena doza lijeka VERION DUO je jedna kapsula (0,5 mg/0,4 mg), jedanput na dan.

Gdje je to odgovarajuće, VERION DUO se može primijeniti kao zamjena za postojeću kombinovanu terapiju s dutasteridom i tamsulozin hidrokloridom, kako bi se pojednostavilo liječenje.

Gdje je to klinički opravdano, može se razmotriti direktno prebacivanje s monoterapije dutasteridom ili tamsulozin hidrokloridom na terapiju lijekom VERION DUO.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije ispitivan efekt oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku dutasterid-tamsulozina. Ne predviđa se da bi bilo potrebno prilagođavati dozu u pacijenata s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4. i 5.2.).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije ispitivan efekt oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku dutasterid-tamsulozina, stoga je potreban oprez u pacijenata s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4. i dio 5.2.). Kontraindicirana je primjena lijeka VERION DUO u pacijenata s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3.).

Pedijatrijska populacija

Kombinacija dutasterid-tamsulozin je kontraindicirana u pedijatrijskoj populaciji (uzrast ispod 18 godina) (vidjeti dio 4.3.).

Način primjene

Oralna primjena.

Pacijentima treba objasniti da kapsulu progutaju cijelu, otprilike 30 minuta nakon istog obroka, svakog dana. Kapsule se ne smiju žvakati, niti otvarati. Kontakt sa sadržajem kapsule dutasterida, sadržanim unutar tvrde ovojnice kapsule, može izazvati iritaciju orofaringealne mukoze.

4.3. Kontraindikacije

VERION DUO je kontraindiciran u:

- Žena, djece i adolescenata (vidjeti dio 4.6.);
- Pacijenata preosjetljivih na dutasterid, ostale inhibitore 5-alfa reduktaze, tamsulozin (uključujući i angioedem uzrokovan primjenom tamsulozina), soju, kikiriki ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.;
- U pacijenata s anamnezom ortostatske hipotenzije;
- U pacijenata s teškim oštećenjem jetrene funkcije.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Kombinovana terapija se propisuje nakon pažljive procjene odnosa rizika i koristi zbog potencijalno povećanog rizika od neželjenih događaja (uključujući i zatajenje srca), te nakon razmatranja drugih terapijskih mogućnosti koje uključuju monoterapiju.

Karcinom prostate i tumori visokog stepena maligniteta

U studiji REDUCE, 4-godišnjoj, multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebom kontrolisanoj studiji, ispitivani su efekti dutasterida, primijenjenog u dnevnoj dozi od 0,5 mg, u pacijenata s visokim rizikom od razvoja karcinoma prostate (uključujući muškarce u dobi od 50 do 75 godina, s nivoima PSA u rasponu od 2.5 do 10 ng/mL, te s negativnim nalazom biopsije prostate unazad 6 mjeseci prije uključivanja u studiju), u odnosu na placebo. Rezultati ove studije otkrili su veću učestalost karcinoma prostate Gleason skora 8-10 u dutasteridom liječenih muškaraca (n=29; 0,9%), u odnosu na placebo (n=19; 0,6%). Veza između dutasterida i karcinoma prostate Gleason skora 8-10 nije razjašnjena. Stoga, u muškaraca koji primjenjuju VERION DUO treba redovno provoditi pretrage koje se odnose na karcinom prostate (vidjeti dio 5.1.).

Prostata specifični antigen (PSA)

Koncentracija prostata specifičnog antigena (PSA) u serumu je značajan parametar u otkrivanju karcinoma prostate. VERION DUO uzrokuje smanjenje prosječne koncentracije PSA u serumu za oko 50%, nakon 6 mjeseci liječenja.

Pacijentima koji primjenjuju VERION DUO treba biti određen novi bazni PSA nivo, nakon 6 mjeseci liječenja lijekom VERION DUO. Stoga se preporučuje redovna kontrola vrijednosti PSA. Svako potvrđeno povećanje vrijednosti PSA od najnižih mjerenih vrijednosti, u pacijenata koji primjenjuju VERION DUO, može biti signal za postojanje karcinoma prostate ili da pacijenti neredovno primjenjuju VERION DUO. Ovakve rezultate (povećanje vrijednosti PSA) treba pažljivo procijeniti, čak i ako su vrijednosti PSA unutar dozvoljene granice, za muškarca koji ne primjenjuje inhibitor 5-alfa reduktaze (vidjeti dio 5.1.). Pri tumačenju vrijednosti PSA u pacijenta koji primjenjuje dutasterid, za poređenje je potrebno uzeti u obzir i prethodne PSA vrijednosti.

Liječenje lijekom VERION DUO ne utiče na korištenje PSA nivoa kao testa za pomoć pri dijagnozi karcinoma prostate, nakon što se utvrdi novi bazni PSA nivo.

Nivoi ukupnog PSA u serumu se vraćaju na baznu vrijednost unutar 6 mjeseci nakon prestanka liječenja. Odnos slobodnog i ukupnog PSA ostaje konstantan, čak i pod uticajem lijeka VERION DUO. Ako se ljekari odluče koristiti procent slobodnog PSA kao parametar u otkrivanju karcinoma prostate, u muškaraca koji su na terapiji lijekom VERION DUO, prilagođavanje njegove vrijednosti nije neophodno.

Prije započinjanja liječenja lijekom VERION DUO, te periodično tokom trajanja terapije, u pacijenata je potrebno napraviti digitorektalni pregled, kao i ostale evaluacijske pretrage u odnosu na karcinom prostate ili ostala stanja koja mogu imati iste simptome kao BHP.

Kardiovaskularni neželjeni događaji

U dvije 4-godišnje kliničke studije, incidenca zatajenja srca (zajednički pojam za prijavljene događaje, prvenstveno zatajenje srca i kongestivno zatajenje srca) bila je marginalno veća među ispitanicima koji su primjenjivali kombinaciju dutasterida i antagonista alfa1-adrenoreceptora, prvenstveno tamsulozina, nego u ispitanika koji nisu primjenjivali tu kombinaciju lijekova. Međutim, u ovim studijama incidenca zatajenja srca je bila niža u svim grupama aktivno tretiranih ispitanika, nego u placebo grupi. Drugi dostupni podaci za dutasterid ili alfa1-adrenoreceptore ne podržavaju zaključak o povećanim kardiovaskularnim rizicima (vidjeti dio 5.1.).

Neoplazija dojke

Postoje rijetki izvještaji o karcinomu dojke, prijavljenom u muškaraca koji su primjenjivali dutasterid u kliničkim ispitivanjima i tokom postmarketinškog perioda. Međutim, epidemiološke studije nisu pokazale povećanje rizika od razvoja karcinoma dojke u muškaraca, u povezanosti s primjenom inhibitora 5-alfa reduktaze (vidjeti dio 5.1.). Ljekari trebaju uputiti pacijente da odmah prijave bilo kakve promjene u tkivu dojke, kao što su kvržice ili iscjedak iz bradavice.

Oštećenje funkcije bubrega

Liječenju pacijenata s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 10 ml/min), treba pristupiti s oprezom, s obzirom da ovi pacijenti nisu bili ispitivani.

Hipotenzija

Ortostatska: Kao i prilikom primjene drugih antagonista alfa1-adrenoreceptora, tokom terapije s tamsulozinom može doći do pada krvnog pritiska, što može, mada rijetko, dovesti do nastanka sinkope. Pacijenti koji počinju liječenje lijekom VERION DUO, trebaju biti upozoreni da sjednu ili legnu čim primjete prve znakove ortostatske hipotenzije (omaglica, slabost) i da sačekaju dok simptomi ne prođu.

Kako bi se smanjio potencijal za razvoj posturalne hipotenzije, pacijenti trebaju biti hemodinamički stabilni na terapiji s antagonistima alfa1-adrenoreceptora, prije započinjanja primjene PDE5 inhibitora.

Simptomatska: Savjetuje se oprez kada se alfa adrenergički blokatori, uključujući i tamsulozin, primjenjuju istovremeno s PDE5 inhibitorima (npr. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Antagonisti alfa1-adrenoreceptora i PDE5 inhibitori su vazodilatatori koji mogu sniziti krvni pritisak. Istovremena primjena ove dvije klase lijekova može potencijalno uzrokovati simptomatsku hipotenziju (vidjeti dio 4.5.)

Intraperativni sindrom meke šarenice

Intraoperativni sindrom meke šarenice (engl. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome* - IFIS, vrsta sindroma male zjenice) zapažen je prilikom operacije katarakte, u nekih pacijenata koji su trenutno ili su ranije bili liječeni s tamsulozinom. IFIS može povećati rizik od razvoja komplikacija u oku, tokom i nakon operacije. Iz tog razloga, ne preporučuje se započinjanje liječenja lijekom VERION DUO u pacijenata kojima je zakazana operacija katarakte.

Tokom preoperativne procjene, hirurgi koji operišu kataraktu i oftalmološki timovi trebaju razmotriti da li su pacijenti, kojima je zakazana operacija katarakte, bili ili su trenutno na terapiji lijekom VERION DUO, kako bi se osigurale odgovarajuće mjere za tretiranje IFIS-a u toku operacije.

Prekid primjene tamsulozina 1-2 sedmice prije operacije katarakte, anegdotski se smatra korisnim, ali dobiti i trajanje prekida terapije prije operacije katarakte nisu još ustanovljeni.

Oštećenje kapsula

Dutasterid se apsorbira preko kože, stoga žene, djeca i adolescenti trebaju izbjegavati kontakt s oštećenim kapsulama (vidjeti dio 4.6.). Ukoliko dođe do kontakta s oštećenim kapsulama, potrebno je odmah isprati sapunom i vodom dio koji je bio u kontaktu sa sadržajem kapsule.

Inhibitori CYP3A4 i CYP2D6

Istovremena primjena tamsulozin hidroklorida s jakim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol), ili u manjoj mjeri, s jakim inhibitorima CYP2D6 (npr. paroksetin), može povećati izloženost tamsulozinu (vidjeti dio 4.5.). Tamsulozin hidroklorid se stoga ne preporučuje pacijentima koji uzimaju jaki inhibitor CYP3A4, a treba ga primjenjivati s oprezom u pacijenata koji uzimaju umjereni CYP3A4 inhibitor, jaki ili umjereni CYP2D6 inhibitor, kombinaciju CYP3A4 i CYP2D6 inhibitora, ili u pacijenata za koje se zna da su slabi CYP2D6 metabolizatori.

Oštećenje funkcije jetre

Kombinacija dutasterid-tamsulozin nije ispitivana u pacijenata s oboljenjem jetre. Potreban je oprez pri primjeni lijeka VERION DUO u pacijenata s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2., dio 4.3. i dio 5.2.).

Promjene raspoloženja i depresija

U pacijenata liječenih drugim oralnim inhibitorom 5-alfa reduktaze zabilježene su promjene raspoloženja, uključujući depresivno raspoloženje, depresiju i, rjeđe, suicidalne ideje. Potrebno je savjetovati pacijentima da potraže savjet ljekara ukoliko se pojavi bilo koji od ovih simptoma.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. suštinski je bez natrija.

4.5. Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija lijekova nisu provedena za kombinaciju dutasterid-tamsulozin. Navodi u nastavku teksta odnose se na dostupne informacije za pojedinačne komponente.

Dutasterid

Za informacije o sniženju nivoa PSA u serumu tokom liječenja s dutasteridom i smjernicama za otkrivanje karcinoma prostate, vidjeti dio 4.4.

Uticaj drugih lijekova na farmakokinetiku dutasterida

Dutasterid se uglavnom eliminiše putem metabolizma. *In vitro* studije pokazuju da je njegov metabolizam katalizovan s CYP3A4 i CYP3A5. Nisu provedene formalne studije interakcija sa snažnim CYP3A4 inhibitorima. Ipak, u populacionoj farmakokinetičkoj studiji, koncentracije dutasterida u serumu bile su u prosjeku 1,6 do 1,8 puta veće, respektivno, u malog broja pacijenata koji su istovremeno liječeni s verapamilom ili diltiazemom (umjereni inhibitori CYP3A4 i P-glikoprotein inhibitori), pri poređenju s ostalim pacijentima.

Dugotrajna, istovremena primjena dutasterida s lijekovima koji su snažni inhibitori enzima CYP3A4 (kao što su ritonavir, indinavir, nefazodon, itrakonazol, ketokonazol primijenjen oralno), može povećati koncentracije dutasterida u serumu. Nije vjerovatna dalja inhibicija 5-alfa reduktaze pri povećanoj izloženosti dutasteridu. Međutim, ukoliko se jave neželjena djelovanja, može se razmotriti smanjenje učestalosti doziranja dutasterida. Treba napomenuti da, u slučaju enzimске inhibicije, dugi poluživot se može dodatno produžiti i može biti potrebno više od 6 mjeseci istovremene terapije do ponovnog postizanja stanja dinamičke ravnoteže.

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

Uticaj dutasterida na farmakokinetiku drugih lijekova

U maloj studiji u zdravih muškaraca (N=24), u trajanju od dvije sedmice, nije primijećen efekt dutasterida (0,5 mg dnevno) na farmakokinetiku tamsulozina ili terazosina. U navedenoj studiji, također nije bilo indikacija farmakodinamičke interakcije.

Dutasterid nema efekt na farmakokinetiku varfarina ili digoksina. Navedeno upućuje da dutasterid ne inhibira/inducira CYP2C9 ili transportni P-glikoprotein. Studije interakcije *in vitro* ukazuju da dutasterid ne inhibira enzime CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP3A4.

Tamsulozin

Istovremena primjena tamsulozin hidroklorida s lijekovima koji mogu smanjiti krvni pritisak, uključujući i anestetike, PDE5 inhibitore i druge antagoniste alfa1-adrenoreceptora, može dovesti do pojačanog hipotenzivnog djelovanja. Dutasterid-tamsulozin ne treba primjenjivati u kombinaciji s drugim antagonistima alfa1-adrenoreceptora.

Istovremena primjena tamsulozin hidroklorida i ketokonazola (jaki inhibitor CYP3A4), dovela je do povećanja C_{max} tamsulozin hidroklorida za 2,2 puta i AUC tamsulozin hidroklorida za 2,8 puta. Istovremena primjena tamsulozin hidroklorida i paroksetina (jaki inhibitor CYP2D6), dovela je do povećanja C_{max} tamsulozin hidroklorida za 1,3 puta i AUC tamsulozin hidroklorida za 1,6 puta. Slično povećanje u izloženosti, očekuje se u pacijenata koji su slabi CYP2D6 metabolizatori, pri poređenju s pacijentima koji su brzi metabolizatori, kod istovremene primjene s jakim CYP3A4 inhibitorom. Efekti istovremene primjene inhibitora CYP3A4 i CYP2D6 s tamsulozin hidrokloridom nisu klinički evaluirani, ali postoji potencijal za značajno povećanje izloženosti tamsulozinu (vidjeti dio 4.4.).

Istovremena primjena tamsulozin hidroklorida (0,4 mg) i cimetidina (400 mg svakih 6 sati, tokom 6 dana) dovela je do pada klirensa (26%) i porasta AUC (44%) tamsulozin hidroklorida. Neophodan je oprez kada se dutasterid-tamsulozin primjenjuje u kombinaciji s cimetidinom.

Definitivno ispitivanje interakcije između tamsulozin hidroklorida i varfarina nije provedeno. Rezultati iz ograničenih *in vitro* i *in vivo* ispitivanja su neubjedljivi. Diklofenak i varfarin, međutim, mogu povećati stepen eliminacije tamsulozina. Neophodan je oprez prilikom istovremene primjene varfarina i tamsulozin hidroklorida.

Nisu zapažene interakcije pri istovremenoj primjeni tamsulozin hidroklorida i atenolola, enalapрила, nifedipina ili teofilina. Istovremena primjena furosemda, dovodi do pada nivoa tamsulozina u plazmi, ali kako se nivoi i dalje održavaju unutar normalnog raspona, nije potrebno prilagođavanje doziranja.

In vitro, diazepam, propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptilin, diklofenak, glibenklamid i simvastatin, ne mijenjaju slobodnu frakciju tamsulozina u humanoј plazmi. Također, tamsulozin ne mijenja slobodne frakcije diazepamа, propranolola, triklormetiazida i klormadinona.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Primjena lijeka VERION DUO je kontraindicirana u žena. Djelovanje kombinacije dutasterid-tamsulozin na trudnoću, dojenje i fertilitet nije ispitivano. U daljem tekstu date su informacije iz ispitivanja pojedinačnih komponenti (vidjeti poglavlje 5.3.).

Trudnoća

Kao i drugi inhibitori 5-alfa reduktaze, dutasterid inhibira konverziju testosterona u dihidrotestosteron i može, ukoliko ga primijeni žena koja nosi fetus muškog spola, spriječiti razvoj spoljašnjih genitalija fetusa (vidjeti dio 4.4.). U sjemenu pacijenata koji su primjenjivali dutasterid pronađene su male količine dutasterida. Nije poznato da li će biti neželjenih djelovanja na fetus muškog spola, ukoliko majka dođe u kontakt sa sjemenom pacijenta koji je na terapiji s dutasteridom (rizik je najveći tokom prvih 16 sedmica trudnoće).

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

Primjena tamsulozin hidroklorida skotnim ženkama štakora i zečeva, nije pokazala znakove štetnog efekta na fetus.

Informacije o nekliničkim podacima, vidjeti u dijelu 5.3.

Dojenje

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

Plodnost

Primijećeno je da dutasterid utiče na karakteristike sjemena (smanjenje broja spermija, volumena sjemena i pokretljivosti spermija) u zdravih muškaraca (vidjeti dio 5.1.). Ne može se isključiti mogućnost smanjene plodnosti u muškaraca.

Djelovanje tamsulozin hidroklorida na broj i funkciju spermija nije evaluirano.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu provedena ispitivanja o djelovanju kombinacije dutasterid-tamsulozin na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Ipak, pacijenti koji primjenjuju VERION DUO trebaju biti upozoreni na moguću pojavu simptoma povezanih s ortostatskom hipotenzijom, poput omaglice.

4.8. Neželjena djelovanja

Ovdje prikazani podaci odnose se na istovremenu primjenu dutasterida i tamsulozina iz analize četverogodišnje CombAT studije (od engl. *Combination of Avodart and Tamsulosin*), u kojoj je uspoređivana primjena 0.5 mg dutasterida i 0.4 mg tamsulozina jedanput na dan, tokom četiri godine, kao ko-administracija ili kao monoterapija. Pokazana je bioekvivalencija između kombinacije dutasterid-tamsulozin i istovremene primjene dutasterida i tamsulozina (vidjeti dio 5.2.). Navedene su i informacije o profilima neželjenih događaja pojedinačnih komponenti (dutasterid i tamsulozin). Važno je imati na umu da svi neželjeni događaji koji su prijavljeni uz pojedinačne komponente, nisu prijavljeni uz kombinaciju dutasterid-tamsulozin, te su oni uključeni u informaciju za ljekara koji propisuje lijek.

Podaci dobiveni iz četverogodišnje CombAT studije su pokazali, da je incidenca bilo kojeg neželjenog događaja povezanog s primjenom lijeka, prema procjeni ispitivača tokom prve, druge, treće i četvrte godine liječenja, respektivno, iznosila 22%, 6%, 4% i 2% za kombinovanu terapiju dutasterid-tamsulozin, te 15%, 6%, 3% i 2% za monoterapiju s dutasteridom i 13%, 5%, 2% i 2% za monoterapiju s

tamsulozinom. Viša incidenca neželjenih događaja u grupi koja je primala kombinovanu terapiju, u toku prve godine liječenja posljedica je više incidence poremećaja reproduktivnog sistema, posebno poremećaja ejakulacije, koji su primijećeni u ovoj grupi.

Neželjeni događaji, koji su prema procjeni ispitivača povezani s primjenom lijeka, prijavljeni su s incidencom većom ili jednakom s 1%, u toku prve godine liječenja u CombAT studiji, kliničkim studijama BHP monoterapije i REDUCE studiji, a prikazani su u ispod navedenoj tabeli.

Dodatno, neželjena djelovanja tamsulozina, navedena u nastavku teksta, bazirane su na javno dostupnim informacijama. Učestalost neželjenih događaja može se povećati, kada se primjenjuje kombinovana terapija.

Učestalost neželjenih djelovanja iz kliničkih ispitivanja:

česta $\geq 1/100$ do $< 1/10$, manje česta $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$, rijetka $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$, vrlo rijetka $< 1/10.000$. Unutar svake klasifikacije organskih sistema, neželjena djelovanja su prikazana u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sistem	Neželjeno djelovanje	Dutasterid + tamsulozin ^a	Dutasterid	Tamsulozin ^c
Poremećaji nervnog sistema	Sinkopa	-	-	Rijetka
	Omaglica	Česta	-	Česta
	Glavobolja	-	-	Manje česta
Srčani poremećaji	Srčano zatajenje (udružen pojam ¹)	Manje česta	Manje česta ^d	-
	Palpitacije	-	-	Manje česta
Vaskularni poremećaji	Ortostatska hipotenzija	-	-	Manje česta
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Rinitis	-	-	Manje česta
Gastrointestinalni poremećaji	Konstipacija	-	-	Manje česta
	Dijareja	-	-	Manje česta
	Mučnina	-	-	Manje česta
	Povraćanje	-	-	Manje česta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Angioedem	-	-	Rijetka
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	-	Vrlo rijetka
	Urtikarija	-	-	Manje česta
	Osip	-	-	Manje česta
	Pruritus	-	-	Manje česta
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Prijapizam	-	-	Vrlo rijetka
	Impotencija ³	Česta	Česta ^b	-
	Promijenjen (smanjen) libido ³	Česta	Česta ^b	-
	Poremećaji ejakulacije ³ ^	Česta	Česta ^b	Česta
	Poremećaji dojki ²	Česta	Česta ^b	-
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija	-	-	Manje česta

^a Dutasterid + tamsulozin: iz CombAT studije - učestalosti neželjenih događaja smanjuju se vremenom u toku liječenja, od 1. do 4. godine.

^b Dutasterid: iz kliničkih studija BPH monoterapije.

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

^d REDUCE studija (vidjeti dio 5.1.).

¹ Udružen pojam srčano zatajenje obuhvata kongestivno srčano zatajenje, srčano zatajenje, zatajenje lijevog ventrikula, akutno srčano zatajenje, kardiogeni šok, akutno zatajenje lijevog ventrikula, zatajenje desnog ventrikula, akutno zatajenje desnog ventrikula, ventrikularno zatajenje, kardiopulmonarno zatajenje, kongestivnu kardiomiopatiju.

² Uključuje osjetljivost dojki i njihovo povećanje.

³ Ovi seksualni neželjeni događaji su povezani s liječenjem dutasteridom (uključujući monoterapiju i kombinaciju s tamsulozinom). Ti neželjeni događaji mogu perzistirati i nakon prestanka liječenja. Uloga dutasterida u tom perzistiranju nije poznata.

[^] Uključuje i smanjenje volumena sjemena.

OSTALI PODACI

REDUCE studija je otkrila višu incidencu karcinoma prostate Gleason skora 8-10 u dutasteridom liječenih muškaraca, u odnosu na placebo (vidjeti dijelove 4.4. i 5.5.). Da li su djelovanje dutasterida na smanjenje volumena prostate ili faktori vezani za studiju uticali na rezultate ove studije, nije utvrđeno.

U kliničkim ispitivanjima i postmarketinškoj primjeni, prijavljen je karcinom dojke u muškaraca (vidjeti dio 4.4.).

Postmarketinški podaci

Neželjeni događaji prikupljeni širom svijeta tokom postmarketinškog praćenja, dobiveni su iz spontanih postmarketinških prijava; stoga, njihova prava incidenca nije poznata.

Dutasterid

Poremećaji imunološkog sistema

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

Psihijatrijski poremećaji

Nepoznato: depresija.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: alopecija (primarno gubitak dlaka po tijelu), hipertrichoza.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Nepoznato: bol u testisima i oticanje testisa.

Tamsoluzin

Tokom postmarketinškog praćenja, prijave o intraoperativnom sindromu meke šarenice (IFIS, od engl. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*), varijaciji sindroma male zjenice, u toku operacije katarakte, bile su povezane s terapijom antagonista alfa1-adrenoreceptora, uključujući i tamsulozin (vidjeti dio 4.4.).

Dodatno zabilježena neželjena djelovanja povezana s primjenom tamsulozina su: fibrilacija atriya, aritmija, tahikardija, dispneja, epistaksa, zamućen vid, oštećenje vida, multififormni eritem, ekfolijatni dermatitis, poremećaj ejakulacije, retrogradna ejakulacija, zatajenje ejakulacije i suha usta. Učestalost događaja i uloga tamsulozina u njihovom nastajanju, ne mogu se sa sigurnošću utvrditi.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Ne postoje podaci o predoziranju prilikom primjene kombinacije dutasterid-tamsulozin. U nastavku teksta navedene su dostupne informacije o pojedinačnim komponentama.

Dutasterid

U studijama dutasterida s dobrovoljcima, pojedinačne dnevne doze dutasterida do 40 mg/dan (doza 80 puta veća od terapijske doze) su primjenjivane tokom 7 dana, bez značajnih problema vezanih uz sigurnost primjene lijeka. U kliničkim studijama, doze od 5 mg dnevno su primjenjivane tokom 6 mjeseci i nisu zabilježena dodatna neželjena djelovanja, u odnosu na terapijske doze od 0,5 mg. Ne postoji specifični antidot za dutasterid, stoga, kod sumnje na predoziranje treba primijeniti odgovarajuću simptomatsku i suportivnu terapiju.

Tamsulozin

Prijavljeno je akutno predoziranje s 5 mg tamsulozin hidroklorida. Primijećeni su akutna hipotenzija (sistolni krvni pritisak 70 mm Hg), povraćanje i dijareja, koji su bili liječeni nadoknadom tečnosti, te je pacijent mogao biti otpušten kući istog dana. U slučaju da poslije predoziranja dođe do akutne hipotenzije, potrebno je primijeniti odgovarajuće kardiovaskularne mjere. Krvni pritisak i srčana frekvencija mogu se vratiti na normalu, kada se pacijent postavi u ležeći položaj. Ukoliko navedena mjera ne pomogne, daju se ekspanderi volumena, a ukoliko je neophodno i vazopresori. Treba kontrolisati funkciju bubrega i primijeniti odgovarajuće opšte mjere. Malo je vjerovatno da bi dijaliza mogla pomoći, jer se tamsulozin veoma snažno vezuje za proteine plazme.

Kako bi se spriječila apsorpcija, povraćanje može biti jedna od preduzetih mjera. Kada su u pitanju velike količine lijeka, potrebno je uraditi lavažu želuca, te se mogu se primijeniti aktivni uglj i osmotski laksativ, na primjer natrij sulfat.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antagonisti alfa-adrenoreceptora. ATC kod: G04CA52.

Dutasterid-tamsulozin je kombinacija dva lijeka: dutasterida, dualnog inhibitora 5 α -reduktaze (5 ARI) i tamsulozin hidroklorida, koji je antagonist α_{1a} i α_{1d} adrenoreceptora. Ovi lijekovi imaju komplementarne mehanizme djelovanja, koji brzo poboljšavaju simptome i protok urina, a smanjuju rizik od akutne urinarne retencije (AUR) i potrebu za operacijom povezanom s BHP.

Dutasterid inhibira oba tipa, i tip 1 i tip 2, izoenzime 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. Tamsulozin inhibira α_{1a} i α_{1d} adrenergičke receptore u glatkim mišićima strome prostate i vratu mokraćnog mjehura. Približno 75% α_1 -receptora u prostati, pripadaju podtipu α_{1a} .

Istovremena primjena dutasterida s tamsulozinom

Sljedeći tekst se odnosi na dostupne informacije o istovremenoj primjeni dutasterida i tamsulozina.

U multicentričnoj, multinacionalnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj studiji s paralelnim grupama, bila je procjenjivana primjena dutasterida 0,5 mg/dan (n = 1623), tamsulozina 0,4 mg/dan (n = 1611) ili kombinacije dutasterida 0,5 mg i tamsulozina 0,4 mg (n = 1610), u muških ispitanika s umjerenim do teškim simptomima BHP, čija je prostata bila ≥ 30 ml, a PSA vrijednost unutar raspona od 1,5 - 10 ng/ml. Oko 53% ispitanika je prethodno bilo izloženo inhibitorima 5-alfa reduktaze ili antagonistima alfa1-adrenoreceptora. Primarni ishod efikasnosti, tokom prve dvije godine liječenja, bio je promjena u Internacionalnom zbiru simptoma prostate (IPSS, od *engl. International Prostate Symptom Score*), upitniku od 8 pitanja, baziranih na AUA-SI, s dodatnim pitanjem o kvalitetu života. Sekundarni ishod efikasnosti u 2. godini je uključivao maksimalni protok urina (Qmax) i volumen prostate. Kombinovana terapija je postigla značajnost za IPSS od 3. mjeseca u odnosu na dutasterid, te od 9. mjeseca u odnosu na tamsulozin. Za Qmax, kombinovana terapija je postigla značajnost od 6. mjeseca, u odnosu i na dutasterid i na tamsulozin.

Kombinacija dutasterida i tamsulozina obezbjeđuje superiornije poboljšanje simptoma, u odnosu na bilo koju od komponenti pojedinačno. Poslije 2 godine liječenja, terapija s kombinovanom primjenom lijekova pokazala je statistički značajno poboljšanje prilagođene prosječne vrijednosti u zbroju simptoma od -6,2 jedinice, u odnosu na početnu vrijednost.

Poboljšanje prilagođene prosječne vrijednosti brzine protoka urina s osnovne vrijednosti je iznosilo 2.4 ml/sekundi za kombinovanu terapiju, 1,9 ml/sekundi za dutasterid i 0,9 ml/sekundi za tamsulozin. Poboljšanje prilagođene prosječne vrijednosti za BPH *Impact Index (BII)*, u odnosu na osnovnu vrijednost, je iznosilo -2,1 jedinica za kombinovanu terapiju, -1,7 za dutasterid i -1,5 za tamsulozin. Kombinovana terapija pokazala je statistički značajno poboljšanje za brzinu protoka urina i BII, pri poređenju s obje monoterapije.

Kombinovana terapija pokazala je statistički značajno smanjenje ukupnog volumena i volumena prelazne (tranzitorne) zone prostate poslije 2 godine liječenja, pri poređenju s monoterapijom tamsulozinom.

Primarni ishod efikasnosti u 4. godini liječenja je bilo vrijeme do prvog AUR događaja ili do operacija prostate zbog BHP. Nakon 4 godine liječenja, kombinovana terapija je u odnosu na monoterapiju tamsulozinom statistički značajno smanjila rizik za nastanak AUR ili operacije prostate zbog BHP (65,8% smanjenje rizika uz $p < 0,001$ [95% CI 54,7% do 74,1%]). Incidenca AUR ili operacije prostate zbog BHP do 4. godine je iznosila 4,2% za kombinovanu terapiju i 11,9% za tamsulozin ($p < 0,001$). U poređenju s monoterapijom dutasteridom, kombinovano liječenje je smanjilo rizik za nastanak AUR ili operacije prostate zbog BHP za 19,6% ($p = 0,18$ [95% CI -10,9% do 41,7%]). Incidenca AUR ili operacije prostate zbog BHP do 4. godine je iznosila 5,2%, za dutasterid.

Sekundarni ishodi efikasnosti nakon 4 godine liječenja su uključivali vrijeme do kliničke progresije (definisane kao združeni pojam od: pogoršanja IPSS-a za ≥ 4 poena, BHP-vezanih događaja kod AUR, inkontinencije, infekcije urinarnog trakta i bubrežne insuficijencije) promjene u Internacionalnom zbiru simptoma prostate (IPSS), maksimalnog protoka urina (Qmax) i volumena prostate. IPSS je upitnik od 8 pitanja baziranih na AUA-SI, s dodatnim pitanjem o kvalitetu života. Rezultati nakon 4 godine liječenja su prikazani u tabeli u nastavku:

Parametar	Vremenska tačka	Kombinacija	Dutasterid	Tamsulozin
AUR ili operacija prostate zbog BHP (%)	Incidenca u 48. mjesecu	4,2	5,2	11,9a
Klinička progresija* (%)	48. mjesec	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (jedinice)	[Početna	[16,6]	[16,4]	[16,4]

	vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	-6,3	-5,3b	-3,8a
Qmax (ml/s)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Volumen prostate (ml)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (% promjene u odnosu na početnu vrijednost)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Volumen prelazne zone prostate (ml)#	[Početna vrijednost] 48. mjesec (% promjene u odnosu na početnu vrijednost)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
BPH <i>Impact Index</i> (BII) (jedinice)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
IPSS pitanje broj 8 (zdravstveni status vezan uz BPH) (jedinice)	[Početna vrijednost] 48. mjesec (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

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

* Klinička progresija je definisana kao združen pojam od: pogoršanja IPSS-a za ≥ 4 poena, BHP-vezanih događaja kod AUR, inkontinencije, infekcije urinarnog trakta i bubrežne insuficijencije.

Mjereno na odabranim mjestima (13% randomiziranih pacijenata).

a. Kombinacija je postigla značajnost ($p < 0,001$) vs. tamsulozin u 48. mjesecu.

b. Kombinacija je postigla značajnost ($p < 0,001$) vs. dutasterid u 48. mjesecu.

Dutasterid

Dutasterid 0,5 mg/dan ili placebo je ispitivan u 4325 muških ispitanika s umjerenim do teškim simptomima BHP, koji su imali prostatu ≥ 30 ml i vrijednost PSA unutar 1,5-10 ng/ml, u tri dvogodišnje, multicentrične, multinacionalne, placebo-kontrolisane, dvostruko-slijepo studije primarne efikasnosti. Studije su nastavljene do 4 godine, kao produžene otvorene studije sa svim preostalim pacijentima u ispitivanju, koji

su dobijali istu dozu od 0,5 mg dutasterida. Trideset sedam posto početno placebo-randomiziranih pacijenata i 40% dutasterid-randomiziranih pacijenata, učestvovalo je u četverogodišnjem ispitivanju. Većina (71%) od 2.340 ispitanika, uključenih u produžena otvorena ispitivanja, završila je dvije dodatne godine otvorenog terapijskog liječenja.

Najvažniji parametri kliničke efikasnosti bili su Indeks simptoma Američkog urološkog društva (AUA-SI, od *engl. American Urological Association Symptom Index*), maksimalni protok urina (Qmax), te incidenca akutne urinarne retencije i operacije prostate zbog BHP.

AUA-SI je upitnik koji se sastoji od sedam pitanja o simptomima povezanim s BHP, s maksimalnim rezultatom od 35 poena. Na početku ispitivanja prosječni rezultat je bio približno 17. Nakon 6 mjeseci, godinu dana, te dvije godine liječenja, grupa koja je primala placebo imala je prosječno poboljšanje od 2,5; 2,5 i 2,3 poena, dok je grupa koja je primjenjivala dutasterid imala poboljšanje od 3,2; 3,8 i 4,5 poena, redom. Razlike između grupa su bile statistički značajne. Poboljšanje u AUA-SI, vidljivo tokom prve dvije godine dvostruko-slijepog liječenja, je održano i tokom dodatne dvije godine produženih, otvorenih studija.

Qmax (maksimalni protok urina)

Prosječna početna vrijednost Qmax u studijama je bila približno 10 ml/s (normalni Qmax \geq 15 ml/s). Nakon jedne i dvije godine liječenja, u grupi koja je primala placebo protok se poboljšao za 0,8 ml/s i 0,9 ml/s, redom, a u grupi koja je primjenjivala dutasterid za 1,7 ml/s i 2,0 ml/s, redom. Razlika između grupa je bila statistički značajna od prvog do 24. mjeseca. Povećanje maksimalnog protoka urina, vidljivo tokom prve dvije godine dvostruko-slijepog liječenja, održano je i tokom i dodatne dvije godine produženih, otvorenih studija.

Akutna urinarna retencija i hirurška intervencija

Nakon 2 godine liječenja, incidenca AUR je bila 4,2% u grupi koja je primala placebo, u odnosu na 1,8% u grupi koja je primjenjivala dutasterid (smanjenje rizika od 57%). Ova razlika je statistički značajna i znači da treba liječiti 42 pacijenta (95% CI 30-73) tokom 2 godine, kako bi se izbjegao jedan slučaj AUR.

Incidenca operacija prostate zbog BHP nakon 2 godine je bila 4,1% u grupi koja je primala placebo, te 2,2% u grupi koja je primjenjivala dutasterid (smanjenje rizika od 48%). Ova razlika je statistički značajna i znači da treba liječiti 51-og pacijenta (95% CI 33-109) tokom 2 godine, kako bi se izbjegla jedna hirurška intervencija.

Dlakavost

Efekt dutasterida na dlakavost nije formalno ispitivan tokom programa faze III, međutim, inhibitori 5-alfa reduktaze mogu smanjiti gubitak kose i mogu inducirati rast kose u ispitanika s muškim tipom gubitka kose (muška androgena alopecija).

Funkcija štitnjače

Funkcija štitnjače je proučavana tokom jednogodišnje studije u zdravih muškaraca. Nivoi slobodnog tiroksina ostali su stabilni tokom liječenja dutasteridom, ali nivoi TSH su bili blago povišeni (za 0,4 MCIU/ml), pri poređenju s placeboom na kraju jednogodišnjeg liječenja. Međutim, budući da su nivoi TSH bili varijabilni, da je medijan TSH raspona (1,4 - 1,9 MCIU/ml) ostao unutar normalnih granica (0,5 - 5/6 MCIU/ml), te da su nivoi slobodnog tiroksina bili stabilni unutar normalnog raspona i slični za placebo i dutasterid, promjene u TSH ne smatraju se klinički značajnima. Niti jedno kliničko ispitivanje nije pokazalo da dutasterid štetno utiče na funkciju štitnjače.

Neoplazija dojki

U dvogodišnjim kliničkim ispitivanjima, u okviru kojih je godišnje dutasteridu bilo izloženo 3374 pacijenta i u vrijeme registracije u dvogodišnjoj produženoj otvorenoj studiji, zabilježena su 2 slučaja karcinoma dojke u pacijenata liječenih dutasteridom i 1 slučaj u pacijenta koji je primao placebo. U dva

četverogodišnja klinička ispitivanja, CombAT i REDUCE, tokom kojih je izloženost dutasteridu bila 17489 pacijent-godina, te je izloženost kombinaciji dutasterida i tamsulozina bila 5027 pacijent-godina, nije bilo prijavljenih slučajeva karcinoma dojke niti u jednoj od ispitivanih grupa.

Rezultati dvije epidemiološke studije slučaja s kontrolom, koje su provedene pomoću zdravstvene baze podataka u SAD-u (n=339 slučajeva karcinoma dojke i n=6780 kontrola) i u Velikoj Britaniji (n=398 slučajeva karcinoma dojke i n=3930 kontrola), nisu pokazali povećanje rizika od razvoja karcinoma dojke u muškaraca prilikom primjene inhibitora 5-alfa reduktaze (vidjeti dio 4.4.). Rezultati prve studije nisu pokazali pozitivnu povezanost s karcinomom dojke u muškaraca (relativni rizik prilikom primjene ≥ 1 godine prije uspostavljanja dijagnoze karcinoma, pri poređenju s primjenom < 1 godine: 0.70: 95% CI 0,34, 1,45). U drugoj studiji, omjer izgleda za razvoj karcinoma dojke, prilikom primjene inhibitora 5-alfa reduktaze i bez primjene inhibitora 5-alfa reduktaze, je iznosio 1,08: 95% CI 0,62, 1,87).

Trenutno nije jasno postoji li uzročna veza između pojave karcinoma dojke u muškaraca i dugotrajne primjene dutasterida.

Efekti na plodnost u muškaraca

Efekti dutasterida u dozi od 0,5 mg/dan na karakteristike sjemena, ispitivani su u zdravih dobrovoljaca u dobi od 18 do 52 godine (n=27 dutasterid, n=23 placebo), tokom 52 sedmice liječenja i 24 sedmice praćenja nakon liječenja. U 52. sedmici, prosječni procenti smanjenja ukupnog broja spermija, volumena sjemena i pokretljivosti spermija u odnosu na početne vrijednosti iznosili su 23%, 26% i 18%, redom, u grupi liječenoj dutasteridom, nakon prilagođavanja prema promjenama od početnih vrijednosti u grupi koja je primala placebo. Koncentracija i morfologija spermija nisu se mijenjale. Nakon 24 sedmice praćenja, prosječni procent promjene ukupnog broja spermija u grupi liječenoj dutasteridom ostao je 23% niži od početne vrijednosti. Iako su prosječne vrijednosti za sve parametre, u svim vremenskim tačkama, ostale unutar granica normale i nisu ispunile unaprijed postavljene kriterije za klinički značajnu promjenu (30%); u dva ispitanika u grupi koja je primala dutasterid zabilježeno je smanjenje broja spermija za više od 90% od početnih vrijednosti u 52. sedmici, uz djelimični oporavak tokom 24 sedmice praćenja. Ne može se isključiti mogućnost smanjene plodnosti u muškaraca.

Kardiovaskularni neželjeni događaji

U četverogodišnjoj BHP studiji dutasterida u kombinaciji s tamsulozinom, u 4844 muškarca (CombAT studija), incidenca združenog pojma srčanog zatajenja u grupi koja je primala kombinaciju lijekova (14/1610, 0,9%) je bila viša nego u obje grupe na monoterapiji: dutasteridom (4/1623, 0,2%) i tamsulozinom (10/1611, 0,6%).

U zasebnoj četverogodišnjoj studiji, u kojoj je bio uključen 8231 muškarac u dobi od 50 do 75 godina, s prethodno negativnim nalazom biopsije na karcinom prostate i početnim PSA između 2,5 ng/ml i 10,0 ng/ml za muškarce između 50 i 60 godina, ili između 3 ng/ml i 10,0 ng/ml za muškarce starije od 60 godina (REDUCE studija), zabilježena je viša incidenca združenog pojma srčanog zatajenja u ispitanika koji su primjenjivali dutasterid 0,5 mg jedanput na dan (30/4105, 0,7%), u odnosu na ispitanike koji su uzimali placebo (16/4126, 0,4%). *Post-hoc* analiza studije je pokazala višu incidencu združenog pojma srčanog zatajenja u ispitanika koji su istovremeno primjenjivali dutasterid i antagonist alfa1-adrenoreceptora (12/1152, 1,0%), u odnosu na ispitanike koji su primjenjivali dutasterid bez antagonista alfa1-adrenoreceptora (18/2953, 0,6%), placebo i antagonist alfa1-adrenoreceptora (1/1399, $< 0,1\%$), ili placebo bez antagonista alfa1-adrenoreceptora (15/2727, 0,6%).

U metaanalizi 12 randomiziranih, placebo- ili komparator-kontrolisanih kliničkih studija (n=18802), u kojima je ispitivan rizik od pojave kardiovaskularnih neželjenih događaja prilikom primjene dutasterida (u poređenju s kontrolama), nije utvrđeno konzistentno statistički značajno povećanje rizika od zatajenja srca (RR 1.05; 95% CI 0,71, 1,57), akutnog infarkta miokarda (RR 1,00; 95% CI 0,77, 1,30) ili od moždanog udara (RR 1,20; 95% CI 0,88, 1,64).

Karcinom prostate i tumori visokog stepena maligniteta

U četverogodišnjem poređenju placebo i dutasterida u 8231 muškarca u dobi od 50 do 75 godina, s prethodno negativnim nalazom biopsije na karcinom prostate i početnim PSA između 2,5 ng/ml i 10,0 ng/ml za muškarce između 50 i 60 godina, ili između 3 ng/ml i 10,0 ng/ml za muškarce starije od 60 godina) (REDUCE studija), u 6706 ispitanika su dobiveni podaci nakon biopsije prostate iglom (prvenstveno predviđeno protokolom), koji su korišteni za analizu i određivanje Gleason skora. U 1517 ispitanika u studiji je dijagnosticiran karcinom prostate. Većina karcinoma prostate, otkrivenih na biopsiji, je u obje ispitivane grupe bila niskog stepena maligniteta (Gleason skor 5-6, 70%).

Viša incidenca karcinoma prostate Gleason skora 8-10 je zabilježena u dutasteridom liječenoj grupi (n=29, 0,9%), u odnosu na placebo grupu (n=19, 0,6%) (p=0,15). U 1-2 godini studije, broj ispitanika s karcinomima Gleason skora 8-10 je bio sličan u dutasterid grupi (n=17, 0,5%) i placebo grupi (n=18, 0,5%). U 3-4 godini, više karcinoma Gleason skora 8-10 je dijagnosticirano u dutasterid grupi (n=12, 0,5%), u odnosu na placebo grupu (n=1, <0,1%) (p=0,0035). Nema dostupnih podataka o djelovanju dutasterida nakon 4 godine u muškaraca s rizikom za razvoj karcinoma prostate. Procent ispitanika s dijagnosticiranim karcinomima Gleason skora 8-10 je bio konzistentan kroz vremenska razdoblja studije (1-2 godina i 3-4 godina) u dutasterid grupi (0,5% u svakom vremenskom razdoblju), dok je u placebo grupi procent ispitanika s karcinomima Gleason skora 8-10 bio niži tokom 3-4 godine, u odnosu na 1-2 godinu (<0,1% versus 0,5%, redom) (vidjeti dio 4.4.). Nije bilo razlike u incidenci karcinoma Gleason skora 7-10 (p=0,81).

U dodatnom, dvogodišnjem praćenju ispitanika (*follow-up*) iz REDUCE ispitivanja, nisu identificirani novi slučajevi karcinoma prostate Gleason skora 8-10.

U četverogodišnjoj BHP studiji (CombAT), u kojoj protokolom nije bilo predviđene biopsije i gdje su sve dijagnoze karcinoma prostate temeljene na nalazima biopsije na zahtjev, stope karcinoma Gleason skora 8-10 su bile (n=8, 0,5%) za dutasterid, (n=11, 0,7%) za tamsulozin i (n=5, 0,3%) za kombinovanu terapiju.

Četiri različite epidemiološke, populacijske studije (dvije bazirane na ukupnoj populaciji od 174.895 ispitanika, a druge dvije na populaciji od 13.892, odnosno 38.058 ispitanika) su pokazale da primjena inhibitora 5-alfa reduktaze nije povezana s pojavom karcinoma prostate visokog stepena maligniteta, ni sa smrtnošću od karcinoma prostate, niti s ukupnom smrtnošću.

Veza između dutasterida i karcinoma prostate visokog stepena maligniteta nije razjašnjena.

Efekti na seksualnu funkciju

Efekti kombinacije dutasterid-tamsulozin na seksualnu funkciju razmatrani su u dvostruko slijepoj, placebo-kontrolisanoj studiji, provedenoj u seksualno aktivnih muškarca s BPH (n=243 za kombinaciju dutasterid-tamsulozin, n=246 za placebo). U 12. mjesecu opaženo je statistički značajno (p<0,001) veće smanjenje (pogoršanje) rezultata Upitnika o muškom spolnom zdravlju (engl. *Men's Sexual Health Questionnaire* - MSHQ) u grupi koja je primala kombinaciju lijekova. Smanjenje se uglavnom odnosilo na pogoršanje u ejakulaciji i na domenu opšteg zadovoljstva, prije nego na pogoršanje u domenima erekcije. Ovi efekti nisu uticali na percepciju ispitanika o kombinaciji dutasterid-tamsulozin, koja je ocijenjena sa statistički značajno većim stepenom zadovoljstva tokom 12 mjeseci liječenja, u odnosu na placebo (p<0,05). U ovoj studiji, seksualni neželjeni događaji pojavljivali su se tokom 12 mjeseci liječenja, a približno polovina se povukla unutar 6 mjeseci nakon prestanka liječenja.

Poznato je da kombinacija dutasterid-tamsulozin i dutasterid kao monoterapija izazivaju neželjena djelovanja na seksualnu funkciju (vidjeti dio 4.8.).

Kao što je uočeno u drugim kliničkim studijama, uključujući CombAT i REDUCE, incidenca neželjenih događaja, koja se odnose na seksualnu funkciju, smanjuje se vremenom u nastavku liječenja.

Tamsulozin

Tamsulozin povećava maksimalnu brzinu protoka urina. On ublažava opstrukciju tako što relaksira glatku muskulaturu prostate i uretre, i na taj način ublažava simptome pri pražnjenju urina (engl. *voiding symptoms*). Također, on smanjuje simptome pri punjenju urinom (engl. *storage symptoms*), u kojima nestabilnost mokraćnog mjehura igra važnu ulogu. Ovi efekti na simptome punjenja urinom ili pražnjenja urina, održavaju se tokom dugoročnog liječenja. Potreba za kateterizacijom ili operacijom je značajno odložena.

Antagonisti alfa1-adrenoreceptora mogu da smanje krvni pritisak, tako što smanjuju periferni otpor. U toku studija obavljenih s tamsulozinom, nije zapaženo smanjenje krvnog pritiska koje je imalo klinički značaj.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Pokazana je bioekvivalencija između kombinacije dutasterid-tamsulozin i istovremene primjene odvojenih kapsula dutasterida i tamsulozina.

Studija bioekvivalencije pojedinačne doze, ispitivana je natašte i nakon obroka. Za tamsulozin komponentu u kombinaciji dutasterid-tamsulozin, zabilježeno je smanjenje C_{max} od 30% nakon obroka, u odnosu na stanje natašte. Hrana nije uticala na AUC tamsulozina.

Apsorpcija

Dutasterid

Nakon oralne primjene pojedinačne doze od 0,5 mg dutasterida, vrijeme do dostizanja maksimalne koncentracije dutasterida u serumu iznosi 1 do 3 sata. Apsolutna bioraspoloživost je približno 60%. Hrana ne utiče na bioraspoloživost dutasterida.

Tamsulozin

Tamsulozin se apsorbuje iz crijeva i skoro je potpuno biološki raspoloživ. Brzina i stepen apsorpcije tamsulozina su smanjeni, kada se lijek uzima unutar 30 minuta od obroka. Uravnoteženost apsorpcije može se poboljšati, ako pacijent uvijek uzima VERION DUO nakon istog obroka. Tamsulozin pokazuje izloženost u plazmi proporcionalnu primijenjenoj dozi.

Poslije primjene jedne doze tamsulozina nakon obroka, maksimalne koncentracije tamsulozina u plazmi postižu se nakon otprilike 6 sati i u stanju dinamičke ravnoteže, koja se dostiže 5. dana višekratnog doziranja. Prosječni C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže je u pacijenata za oko dvije trećine veći, nego onaj koji se postiže poslije pojedinačne doze. Iako je ovo zapaženo u starijih pacijenata, isti nalaz očekuje se i u mlađih pacijenata.

Distribucija

Dutasterid

Dutasterid ima veliki volumen distribucije (300 do 500 L) i u visokom procentu se veže za proteine plazme (>99,5%). Nakon dnevnog doziranja, koncentracije dutasterida u serumu postižu 65% koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže nakon mjesec dana liječenja, a približno 90% nakon 3 mjeseca.

Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže (C_{ss}) u serumu, od približno 40 ng/ml, se postižu nakon 6 mjeseci primjene 0,5 mg, jedanput na dan. Prosječno 11,5% dutasterida iz seruma prelazi u sjeme.

Tamsulozin

U muškaraca je oko 99% tamsulozina vezano za proteine plazme. Volumen distribucije je mali (oko 0,2 l/kg).

Biotransformacija

Dutasterid

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

Nakon oralnog doziranja dutasterida od 0,5 mg/dan do stanja dinamičke ravnoteže, 1,0% do 15,4% (prosječno 5,4%) primijenjene doze izlučuje se u fecesu, kao nepromijenjeni dutasterid. Ostatak se izlučuje fecesom u obliku 4 glavna metabolita, koji čine 39%, 21%, 7% i 7% supstance povezane s lijekom i 6 manjih metabolita (svaki manje od 5%). U ljudskom urinu detektiraju se samo tragovi nepromijenjenog dutasterida (manje od 0,1% doze).

Tamsulozin

U ljudi ne postoji enantiomerna biokonverzija iz tamsulozin hidroklorida [R (-) izomera] u S (+) izomer. Tamsulozin hidroklorid se u velikoj mjeri metabolizira putem citokrom P450 enzima u jetri, a manje od 10% doze izlučuje se urinom u nepromijenjenom obliku. Međutim, farmakokinetički profil metabolita u ljudi nije utvrđen. *In vitro* rezultati pokazuju da su CYP3A4 i CYP2D6 uključeni u metabolizam tamsulozina, kao i da u manjoj mjeri participiraju drugi CYP izoenzimi. Inhibicija jetrenih enzima koji metaboliziraju lijekove, može dovesti do povećane izloženosti tamsulozinu (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.). Prije izlučivanja bubrezima, metaboliti tamsulozin hidroklorida podliježu ekstenzivnoj konjugaciji s glukuronidom ili sulfatom.

Eliminacija

Dutasterid

Eliminacija dutasterida je dozno-ovisna i može se opisati pomoću 2 paralelna eliminacijska puta, jednog koji se može saturirati pri klinički relevantnim koncentracijama i drugog koji se ne može saturirati. Kod niskih koncentracija u serumu (manje od 3 ng/ml), dutasterid se brzo izlučuje pomoću oba eliminacijska puta, ovisnog o koncentraciji i neovisnog o koncentraciji. Pojedinačna doza od 5 mg ili manja, pokazuje brzi klirens i kratki poluživot od 3 do 9 dana.

Pri terapijskim koncentracijama, nakon ponovljene doze od 0,5 mg/dan dominira laganiji, linearni eliminacijski put, a poluživot iznosi približno 3-5 sedmica.

Tamsulozin

Tamsulozin i njegovi metaboliti se uglavnom izlučuju putem urina, pri čemu je oko 9% doze prisutno u obliku nepromijenjene aktivne supstance.

Nakon intravenske ili oralne primjene formulacije s trenutnim oslobađanjem, poluživot eliminacije u plazmi kreće se od 5 do 7 sati. Zbog farmakokinetike kontrolisane stopom apsorpcije uz kapsule tamsulozina s modificiranim oslobađanjem, prividni poluživot eliminacije tamsulozina nakon obroka iznosi otprilike 10 sati, a u stanju dinamičke ravnoteže oko 13 sati.

Starije osobe

Dutasterid

Farmakokinetika dutasterida je procjenjivana u 36 zdravih muških ispitanika starosti od 24 do 87 godina, nakon primjene pojedinačne doze od 5 mg dutasterida. Nije primijećen značajni uticaj dobi na izloženost dutasteridu, međutim poluživot je bio kraći u muškaraca mlađih od 50 godina. Poluživot nije bio statistički različit, pri poređenju grupe od 50-69 godina s grupom starijih od 70 godina.

Tamsulozin

Unakrsna studija poređenja ukupne izloženosti (AUC) tamsulozin hidrokloridu i njegovog poluživota, pokazala je da farmakokinetička raspoloživost tamsulozin hidroklorida može biti blago produžena u starijih muškaraca, u odnosu na mlađe, zdrave muške dobrovoljce. Intrinzički klirens neovisan je od vezivanja tamsulozin hidroklorida za AAG, ali se s godinama smanjuje, što rezultira 40%-tnim povećanjem ukupne izloženosti (AUC) u ispitanika starosti od 55 do 75 godina, pri poređenju s ispitanicima starosti od 20 do 32 godine.

Oštećenje funkcije bubrega

Dutasterid

Efekt oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku dutasterida još nije ispitivan. Međutim, u stanju dinamičke ravnoteže manje od 0,1% doze od 0,5 mg dutasterida je pronađeno u ljudskom urinu, te se stoga ne predviđa klinički značajno povećanje koncentracije dutasterida u plazmi, u pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2.).

Tamsulozin

Farmakokinetika tamsulozin hidroklorida uspoređivana je u 6 ispitanika s blagim do umjerenim ($30 \leq \text{CLcr} < 70 \text{ ml/min/1,73m}^2$) ili s umjerenim do teškim ($10 \leq \text{CLcr} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) oštećenjem funkcije bubrega i u 6 zdravih ispitanika ($\text{CLcr} > 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$). Iako je zabilježena promjena ukupne koncentracije tamsulozin hidroklorida u plazmi, kao rezultat drugačijeg vezivanja za AAG, koncentracija nevezanog (aktivnog) tamsulozin hidroklorida, kao i intrinzički klirens, ostali su relativno konstantni. Zbog toga, pacijenti s oštećenjem funkcije bubrega ne zahtijevaju prilagođavanje doziranja kapsula tamsulozin hidroklorida. Međutim, pacijenti s terminalnom bolešću bubrega ($\text{CLcr} < 10 \text{ ml/min/1,73m}^2$) nisu ispitivani.

Oštećenje funkcije jetre

Dutasterid

Efekt oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku dutasterida još nije ispitivan (vidjeti dio 4.3.). S obzirom da se dutasterid eliminiše uglavnom metabolizmom, očekuje se da će nivoi dutasterida u plazmi biti povišeni u ovih pacijenata, a poluživot dutasterida produžen (vidjeti dio 4.2. i dio 4.4.).

Tamsulozin

Farmakokinetika tamsulozin hidroklorida uspoređivana je u 8 ispitanika s umjerenom disfunkcijom jetre (Child-Pugh-ova klasifikacija: stepenovi A i B) i u 8 zdravih ispitanika. Dok je promjena ukupne koncentracije tamsulozin hidroklorida u plazmi zabilježena kao rezultat promijenjenog vezivanja za AAG, koncentracija nevezanog (aktivnog) tamsulozin hidroklorida ne mijenja se značajno, sa samo umjerenom (32%) promjenom intrinzičkog klirensa nevezanog tamsulozin hidroklorida. Stoga, pacijenti s umjerenom disfunkcijom jetre, ne zahtijevaju prilagođavanje doziranja tamsulozin hidroklorida. Tamsulozin hidroklorid nije ispitivan u pacijenata s teškom disfunkcijom jetre.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinička ispitivanja s dutasterid-tamsulozin kombinacijom nisu provedena. Dutasterid i tamsulozin hidroklorid pojedinačno su bili opsežno ispitivani u ispitivanjima toksičnosti na životinjama i nalazi su bili u skladu s poznatim farmakološkim djelovanjem inhibitora 5 alfa-reduktaze i antagonista alfa₁-adrenoreceptora. U daljem tekstu date su dostupne informacije za pojedinačne komponente.

Dutasterid

Dosadašnja ispitivanja opšte toksičnosti, genotoksičnosti i karcinogenosti, nisu ukazala na poseban rizik za ljude.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u mužjaka štakora su pokazala smanjenu težinu prostate i seminalnih vezikula, smanjenu sekreciju akcesornih genitalnih žlijezda i redukciju pokazatelja fertiliteta (uzrokovanu farmakološkim efektom dutasterida). Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

Kao i kod ostalih inhibitora 5-alfa reduktaze, primijećena je feminizacija muških fetusa u štakora i zečeva pri primjeni dutasterida tokom gestacijskog perioda. Dutasterid je nađen u krvi ženki štakora nakon parenja s mužjacima tretiranim dutasteridom. Pri primjeni dutasterida tokom gestacijskog perioda u primata, nije došlo do feminizacije muških fetusa izloženih krvi, koja je sadržavala dostatno veće doze dutasterida od onih koje će se vjerojatno pojaviti u ljudskom sjemenu. Mala je vjerojatnost štetnog efekta na muški fetus, nakon prenosa dutasterida putem sjemena.

Tamsulozin

Studije opšte toksičnosti i genotoksičnosti nisu ukazale na poseban rizik za ljude, osim onog koji je vezan za farmakološke osobine tamsulozina.

U studijama karcinogenosti na štakorima i miševima, tamsulozin hidroklorid doveo je do povećanja incidence proliferativnih promjena mliječnih žlijezda u ženki. Navedeni nalazi, koji su vjerovatno rezultat hiperprolaktinemije i javljaju se samo pri visokim dozama, ne smatraju se klinički relevantnim.

Visoke doze tamsulozin hidroklorida su dovele do reverzibilnog smanjenja fertiliteta u mužjaka štakora, što je smatrano mogućom posljedicom promjene sadržaja sjemena ili oštećenja ejakulacije. Djelovanje tamsulozina na broj spermija ili njihovu funkciju nije proučavano.

Primjena tamsulozin hidroklorida skotnim ženka štakora i zečeva, u dozama koje su veće od terapijskih, nije pokazala štetni efekt na fetus.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Sastav tvrde kapsule

- Željezo oksid crni (E172)
- Željezo oksid crveni (E172)
- Titan dioksid (E171)
- Željezo oksid žuti (E172)
- Želatina

Sadržaj meke kapsule dutasterida

- Propilenglikol monokaprilat, tip II
- Butilhidroksitoluen (E321)

Sastav meke kapsule

- Želatina
- Glicerol
- Titan dioksid (E171)
- Trigliceridi srednjeg lanca
- Lecitin iz soje

Sastav tamsulozin peleca

- Metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, disperzija 30% (sadrži natrij laurilsulfat i polisorbit 80)
- Mikrokristalna celuloza
- Dibutil sebakat
- Polisorbit 80
- Koloidni silicij hidrat
- Kalcij stearat

Sastav crne tinte

- Šelak (E904)
- Željezo oksid crni (E172)
- Propilenglikol (E1520)
- Koncentrirana otopina amonijaka (E527)
- Kalij hidroksid (E525)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

24 mjeseca.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

100 ml HDPE bočica sa zatvaračem sa silikagelom, sa sadržajem 30 kapsula, tvrdih.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Dutasterid se apsorbira preko kože, stoga se mora izbjegavati kontakt s oštećenim kapsulama. Ako dođe do kontakta s oštećenim kapsulama, područje kontakta potrebno je odmah oprati sapunom i vodom (vidjeti dio 4.4.).

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka vrši se u skladu s lokalnom regulativom.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bosnalijek d.d., Jukićeva 53, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-1-791/21 od 16.03.2022. god.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18.03. 2026.