

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

KLLOTAS 0,5 mg/0,4 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna kapsula sadrži 299,46 mg propilenglikolmonokaprilata, vrsta II i tragove propilenglikola u crnoj tinti. Također sadrži tragove lecitina (može sadržavati sojino ulje).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

KLLOTAS su duguljaste, tvrde kapsule, dimenzija otprilike 24.2 mm x 7.7 mm, smeđeg tijela i bež kapice na kojoj je crnom tintom otisnuta oznaka C001.

Svaka tvrda kapsula sadržava tamsulozinklorid pelete prilagođenog otpuštanja i jednu kapsulu dutasterida od meke želatine.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

Smanjenje rizika od akutne urinarne retencije (AUR) i kirurškog zahvata u bolesnika s umjerenim do teškim simptomima BPH.

Za više informacija o učincima liječenja i populaciji bolesnika u kliničkim ispitivanjima, vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli (uključujući starije osobe)

Preporučena doza lijeka KLLOTAS je jedna kapsula (0,5 mg/0,4 mg) jednom na dan.

Kad je to prikladno, KLLOTAS se može uzeti kao zamjena već postojeće dvojne terapije dutasteridom i tamsulozinkloridom istodobno, kako bi se pojednostavnilo liječenje.

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

Oštećena funkcija bubrega

Učinak oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku dutasterid-tamsulozina nije ispitivan. Nije predviđena potreba za prilagodbom doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Učinak oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku dutasterid-tamsulozina nije ispitivan, stoga je nužan oprez u bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). U bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre primjena lijeka KLLOTAS je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Dutasterid-tamsulozin je kontraindiciran u pedijatrijskoj populaciji (u djece mlađe od 18 godina) (vidjeti dio 4.3).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Bolesnike treba uputiti da kapsulu moraju progutati cijelu, otprilike 30 minuta nakon istog obroka svakog dana. Kapsula se ne smije žvakati ili otvarati. Kontakt sa sadržajem kapsule dutasterida sadržanim unutar tvrde ovojnice kapsule može dovesti do iritacije sluznice usne šupljine i ždrijela.

4.3 Kontraindikacije

KLLOTAS je kontraindiciran u:

- žena, djece i adolescenata (vidjeti dio 4.6)
- bolesnika preosjetljivih na dutasterid, ostale inhibitore 5-alfa reduktaze, tamsulozin (uključujući angioedem uzrokovan tamsulozinom), u bolesnika s alergijom na soju, kikiriki ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- bolesnika s anamnezom ortostatske hipotenzije
- bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kombinirana terapija smije se propisati nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika zbog potencijalno povećanog rizika od štetnih događaja (uključujući zatajivanje srca), te nakon uzimanja u obzir mogućnosti zamjenskog liječenja koje uključuju i primjenu monoterapija.

Rak prostate i tumori visokog stupnja

U četverogodišnjem multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom REDUCE ispitivanju ispitivala se djelotvornost dutasterida 0,5 mg dnevno u odnosu na placebo u bolesnika s visokim rizikom od razvoja raka prostate (uključujući muškarce u dobi od 50 do 75 godina kojima su razine PSA bile od 2,5 do 10 ng/ml i u kojih je biopsija prostate bila negativna 6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje). Rezultati tog ispitivanja otkrili su višu incidenciju raka prostate Gleasonovog zbroja 8-10 u skupini muškaraca liječenih dutasteridom (n=29; 0,9%) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (n=19; 0,6%). Odnos između dutasterida i raka prostate Gleasonovog zbroja 8-10 nije jasan. Stoga se muškarce koji uzimaju KLLOTAS mora redovito pregledavati radi procjene rizika razvoja raka prostate (vidjeti dio 5.1).

Prostata specifični antigen (PSA)

Koncentracija prostata-specifičnog antigena (PSA) u serumu važna je komponenta u otkrivanju raka prostate. KLLOTAS uzrokuje smanjenje srednje vrijednosti razina PSA u serumu za otprilike 50% nakon 6 mjeseci liječenja.

U bolesnika koji primaju KLLOTAS mora se ustanoviti nova početna vrijednost PSA nakon 6 mjeseci liječenja lijekom KLLOTAS. Nakon toga, preporučuje se redovito pratiti vrijednosti PSA. Svaki potvrđeni porast PSA od najniže zabilježene razine dok je bolesnik na lijeku KLLOTAS može ukazivati na prisutnost raka prostate ili na nesuradljivost bolesnika u liječenju lijekom KLLOTAS te se mora pažljivo procijeniti čak i ako su te vrijednosti još uvijek unutar normalnog raspona vrijednosti za muškarce koji ne uzimaju inhibitore 5-alfa reduktaze (vidjeti dio 5.1). Prilikom interpretacije, PSA vrijednosti u bolesnika koji uzima KLLOTAS, moraju se usporediti s prijašnjim vrijednostima PSA.

Nakon što je utvrđena nova početna vrijednost, liječenje lijekom KLLOTAS ne utječe na upotrebu PSA kao testa koji može pomoći u dijagnosticiranju raka prostate.

Ukupne razine PSA u serumu se vraćaju na početne vrijednosti unutar 6 mjeseci nakon prestanka liječenja. Omjer slobodnog i ukupnog PSA ostaje konstantan čak i pod utjecajem lijeka KLLOTAS. Ako liječnici izaberu postotak slobodnog PSA kao pomoćni parametar u otkrivanju raka prostate u bolesnika koji se liječe lijekom KLLOTAS, prilagođavanje njegovih vrijednosti se ne čini potrebnim.

Prije započinjanja liječenja lijekom KLLOTAS te periodički nakon toga, potrebno je u bolesnika učiniti digitorektalni pregled kao i ostale pretrage za rak prostate ili druga stanja koja mogu uzrokovati iste simptome kao i BPH.

Kardiovaskularne nuspojave

U dva klinička ispitivanja u trajanju od 4 godine, incidencija srčanog zatajivanja (združeni naziv za prijavljene događaje, prvenstveno zatajivanje srca i kongestivno zatajivanje srca) bila je granično viša u ispitanika koji su uzimali kombinaciju dutasterida i alfa blokatora, prvenstveno tamsulozina, u odnosu na ispitanike koji nisu uzimali takvu kombinaciju lijekova. Međutim, incidencija srčanog zatajivanja u navedenim ispitivanjima je bila niža u svim aktivno tretiranim skupinama u usporedbi s placebom, a drugi dostupni podaci za dutasterid i alfa blokatore ne podupiru zaključak o povećanom riziku od kardiovaskularnih bolesti (vidjeti dio 5.1).

Neoplazija dojke

Rijetko su zabilježene prijave raka dojke u muškaraca koji su uzimali dutasterid u kliničkim ispitivanjima kao i nakon stavljanja lijeka u promet. Međutim, epidemiološka ispitivanja nisu pokazala povećanje rizika za razvoj raka dojke u muškaraca prilikom primjene inhibitora 5-alfa reduktaze (vidjeti dio 5.1). Liječnici moraju uputiti svoje bolesnike da smjesta prijave bilo kakvu promjenu u tkivu dojki, poput kvržica ili iscjetka iz bradavice.

Oštećenje funkcije bubrega

Nužan je oprez u liječenju bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 10 ml/min), s obzirom da takvi bolesnici nisu bili uključeni u ispitivanja.

Hipotenzija

Ortostatska: Tijekom liječenja tamsulozinom, kao i prilikom primjene drugih alfa₁ blokatora, može doći do sniženja krvnog tlaka što rijetko može rezultirati sinkopom. Bolesnici koji započinju liječenje lijekom KLLOTAS moraju biti upozoreni da na prve znakove ortostatske hipotenzije (omaglica, slabost), sjednu ili legnu dok simptomi ne prođu.

Kako bi se smanjio potencijal razvoja posturalne hipotenzije bolesnici moraju biti hemodinamički stabilni na terapiji alfa₁ blokatorom prije započinjanja primjene PDE5 inhibitora.

Simptomatska: Opres je potreban kada se alfa adrenergički blokatori uključujući tamsulozin istodobno primjenjuju sa PDE5 inhibitorima (npr. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Alfa₁ adrenergički blokatori i PDE5 inhibitori su vazodilatatori koji mogu sniziti krvni tlak. Istodobna primjena ove dvije skupine lijekova može potencijalno uzrokovati simptomatsku hipotenziju (vidjeti dio 4.5).

Intraoperativni sindrom meke šarenice

U nekih bolesnika koji se liječe ili su bili liječeni tamsulozinom, primijećena je pojava intraoperativnog sindroma meke šarenice (IFIS, eng. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, varijanta sindroma male zjenice - engl. *small pupil syndrome*) tijekom operacije katarakte. IFIS može povećati rizik od očnih komplikacija za vrijeme i nakon operativnog zahvata. Zato se ne preporučuje započinjanje liječenja lijekom KLLOTAS u bolesnika u kojih je planirana operacija katarakte.

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

Postoje pojedinačni izvještaji da prekid primjene tamsulozina 1-2 tjedna prije operacije katarakte može pomoći, međutim korist i duljina trajanja vremena bez terapije prije operacije katarakte nisu još utvrđeni.

Oštećenja kapsule

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

Inhibitori CYP3A4 i CYP2D6

Istodobna primjena tamsulozinklorida sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazolom) ili u manjoj mjeri sa snažnim inhibitorima CYP2D6 (npr. paroksetinom) može povećati izloženost tamsulozinu (vidjeti dio 4.5). Tamsulozinklorid se stoga ne preporučuje u bolesnika koji uzimaju snažne inhibitore CYP3A4 te se mora koristiti s oprezom u bolesnika koji uzimaju umjerene CYP3A4 inhibitore, snažne ili umjerene CYP2D6 inhibitore, kombinaciju oba CYP3A4 i CYP2D6 inhibitora ili u bolesnika za koje je poznato da su slabi metabolizatori CYP2D6.

Oštećenje funkcije jetre

KLLOTAS nije ispitivan u bolesnika s bolešću jetre. Nužan je oprez kod primjene lijeka KLLOTAS u bolesnika s blagom do umjereno oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Ovaj lijek sadržava propilenglikol i natrij

Ovaj lijek sadrži 299,46 mg propilenglikolmonokaprilata, vrste II u svakoj kapsuli (što odgovara više od 1 mg/kg/dan, ali manje od 50 mg/kg /dan propilenglikola) i tragove propilenglikola u crnoj tinti.

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija za kombinaciju dutasterid-tamsulozin. Sljedeći navodi odražavaju dostupne informacije za pojedinačne komponente ovog lijeka.

Dutasterid

Za informacije o smanjenju razina PSA u serumu tijekom liječenja dutasteridom i smjernicama o otkrivanju raka prostate, vidjeti dio 4.4.

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku dutasterida

Dutasterid se većim dijelom eliminira putem metabolizma. Ispitivanja *in vitro* ukazuju da je taj metabolizam kataliziran pomoću CYP3A4 i CYP3A5. Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija sa snažnim inhibitorima CYP3A4. Međutim, u farmakokinetičkim ispitivanjima populacije, koncentracije dutasterida u serumu bile su prosječno 1,6 do 1,8 puta veće u malog broja bolesnika koji su istodobno liječeni verapamilom ili diltiazemom (umjereni inhibitori CYP3A4 i inhibitori P-glikoproteina) nego u ostalih bolesnika.

Dugotrajna primjena kombinacije dutasterida s lijekovima koji su snažni inhibitori CYP3A4 enzima (npr. ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol, ketokonazol primijenjeni oralno) može povisiti koncentraciju dutasterida u serumu. Daljnja inhibicija 5-alfa reduktaze kod povećane izloženosti dutasteridu nije vjerojatna. Međutim, može se razmotriti smanjenje učestalosti doziranja dutasterida ako dođe do nuspojava. Potrebno je naglasiti da se u slučaju inhibicije enzima dugo poluvrijeme može još produljiti, te može biti potrebno više od 6 mjeseci istodobne terapije prije nego se postigne novo stanje dinamičke ravnoteže.

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

Učinci dutasterida na farmakokinetiku drugih lijekova

U dvotjednom ispitivanju na malom broju zdravih ispitanika (n=24) dutasterid (0,5 mg dnevno) nije imao učinka na farmakokinetiku tamsulozina ili terazosina. Također, ovo ispitivanje nije ukazalo na farmakodinamičke interakcije.

Dutasterid nema učinka na farmakokinetiku varfarina ili digoksina. Ovo ukazuje da dutasterid niti inhibira niti inducira CYP2C9 ili prijenosnik P-glikoprotein. Ispitivanja interakcija *in vitro* ukazuju da dutasterid ne inhibira enzime CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 niti CYP3A4.

Tamsulozin

Istodobna primjena tamsulozinklorida s lijekovima koji mogu sniziti krvni tlak, uključujući anestetike, PDE5 inhibitore i ostale alfa₁ adrenergičke blokatore može dovesti do pojačanog hipotenzivnog učinka. Kombinacija dutasterida i tamsulozina se ne smije uzimati zajedno s drugim alfa-1 adrenergičkim blokatorima.

Istodobna primjena tamsulozinklorida s ketokonazolom (snažnim inhibitorom CYP3A4) rezultira povećanjem C_{max} tamsulozinklorida za 2,2 puta i AUC tamsulozinklorida za 2,8 puta. Istodobna primjena tamsulozinklorida s paroksetinom (snažnim inhibitorom CYP2D6) rezultira povećanjem C_{max} tamsulozinklorida za 1,3 puta i AUC tamsulozinklorida za 1,6 puta. Slično povećanje u izloženosti se očekuje i kod sporih metabolizatora CYP2D6 u usporedbi s brzim metabolizatorima kod istodobne primjene snažnog CYP3A4 inhibitora. Učinci istodobne primjene oba CYP3A4 i CYP2D6 inhibitora s tamsulozinkloridom nisu klinički procijenjeni, međutim postoji potencijal za značajno povećanje izloženosti tamsulozinu (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena tamsulozinklorida (0,4 mg) i cimetidina (400 mg svakih šest sati tijekom šest dana), rezultirala je smanjenjem klirensa (26%) i povećanjem AUC (44%) tamsulozinklorida. Nužan je oprez kad se kombinacija dutasterid-tamsulozin koristi zajedno s cimetidinom.

Potpuno ispitivanje interakcije tamsulozinklorida i varfarina nije provedeno. Rezultati iz ograničenog broja *in vitro* i *in vivo* ispitivanja ne daju konačan zaključak. Međutim, diklofenak i varfarin mogu povećati brzinu eliminacije tamsulozina. Nužan je oprez prilikom istodobne primjene tamsulozinklorida i varfarina.

Nisu zabilježene interakcije kad se tamsulozinklorid primjenjivao istodobno s atenololom, enalaprilom, nifedipinom ili teofilinom. Istodobno primijenjen furosemid dovodi do pada plazmatske razine tamsulozina, ali kako njegova razina ostaje unutar normalnog raspona vrijednosti, prilagodba doziranja nije potrebna.

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

KLLOTAS je kontraindiciran za uporabu u žena. Nisu provedena ispitivanja učinka kombinacije dutasterid-tamsulozin na trudnoću, dojenje i plodnost. Sljedeći navodi odražavaju informacije dostupne iz ispitivanja pojedinačnih komponenti (vidjeti dio 5.3).

Trudnoća

Dutasterid, kao i ostali inhibitori 5-alfa reduktaze, inhibira pretvorbu testosterona u dihidrotestosteron, te ako se primjeni u trudnica, može spriječiti razvoj vanjskih genitalnih organa muškog fetusa (vidjeti dio 4.4). Male količine dutasterida nađene su u sjemenoj tekućini ispitanika koji su primali dutasterid. Nije poznato hoće li na muški fetus štetno utjecati izloženost majke sjemenoj tekućini bolesnika koji se liječi dutasteridom (rizik je najveći tijekom prvih 16 tjedana trudnoće).

Kao i kod primjene svih inhibitora 5-alfa reduktaze, kada je bolesnikova partnerica trudna ili bi mogla biti trudna, preporučuje se izbjegavati izlaganje sjemenoj tekućini partnera uporabom prezervativa.

Primjena tamsulozinklorida skotnim ženkama štakora i kunića nije pokazala znakove štetnog učinka na fetus.

Za informacije o nekliničkim podacima, vidjeti dio 5.3.

Dojenje

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

Plodnost

Dutasterid utječe na karakteristike sjemene tekućine (smanjenje volumena sperme, te broja i pokretljivosti spermatozoida) u zdravih muškaraca (vidjeti dio 5.1). Ne može se isključiti mogućnost smanjene plodnosti u muškaraca.

Učinak tamsulozinklorida na broj ili funkciju spermija nije procjenjivan.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka kombinacije dutasterid-tamsulozin na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, bolesnike koji uzimaju KLLOTAS se mora upozoriti na moguću pojavu simptoma vezanih uz ortostatsku hipotenziju kao što je omaglica.

4.8 Nuspojave

Ovdje prikazani podaci odnose se na istodobnu primjenu dutasterida i tamsulozina iz četverogodišnje analize ispitivanja CombAT (Combination of Avodart and Tamsulozin), u kojoj su uspoređivani dutasterid 0,5 mg i tamsulozin 0,4 mg jednom dnevno tijekom četiri godine, u kombinaciji ili kao monoterapija. Pokazana je bioekvivalencija kombinacije dutasterid-tamsulozin s istodobno primjenjivanim dutasteridom i tamsulozinom (vidjeti dio 5.2). Također su navedene i informacije o profilu nuspojava pojedinačnih komponenti (dutasterida i tamsulozina). Napomena: sve nuspojave prijavljene kod pojedinačnih komponenti nisu prijavljene i kod kombinacije dutasterid-tamsulozin, a uključene su u informacije za liječnika.

Podaci dobiveni tijekom 4 godine ispitivanja CombAT su pokazali incidenciju bilo kojeg štetnog događaja prema mišljenju ispitivača povezanog s lijekom tijekom prve, druge, treće i četvrte godine liječenja od slijedom 22%, 6%, 4% i 2% za kombinaciju dutasterid + tamsulozin, te 15%, 6%, 3% odnosno 2% za monoterapiju dutasteridom i 13%, 5%, 2% odnosno 2% za monoterapiju tamsulozinom. Viša incidencija nuspojava u skupini bolesnika liječenoj kombiniranom terapijom tijekom prve godine

liječenja, odnosila se na povišenu incidenciju poremećaja reproduktivnog sustava koji su zabilježeni u ovoj skupini, naročito poremećaja ejakulacije.

U sljedećoj tablici su prikazani štetni događaji koji su prema mišljenju ispitivača povezani s lijekom, a prijavljeni s incidencijom većom ili jednakom 1% tijekom prve godine liječenja u ispitivanju CombAT, kliničkim ispitivanjima monoterapije u BPH i u ispitivanju REDUCE.

Dodatno, nuspojave tamsulozina u nastavku temeljene su na javno dostupnim informacijama. Učestalost nuspojava može se povećati kada se koristi kombinirano liječenje.

Učestalost nuspojava iz kliničkih ispitivanja:

često $\geq 1/100$ i $< 1/10$, manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$, rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$, vrlo rijetko $< 1/10\ 000$.

Unutar svake klasifikacije organskih sustava, nuspojave su prikazane u padajućem redoslijedu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Dutasterid+tamsulozin ^a	Dutasterid	Tamsulozin ^c
Poremećaji živčanog sustava	sinkopa	-	-	rijetko
	omaglica	često	-	često
	glavobolja	-	-	manje često
Srčani poremećaji	zatajivanje srca (združeni naziv ¹)	manje često	manje često ^d	-
	palpitacije	-	-	manje često
Krvožilni poremećaji	ortostatska hipotenzija	-	-	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja	rinitis	-	-	manje često
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija	-	-	manje često
	proljev	-	-	manje često
	mučnina	-	-	manje često
	povraćanje	-	-	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	angioedem	-	-	rijetko
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	-	vrlo rijetko
	urtikarija	-	-	manje često
	osip	-	-	manje često
	svrbež	-	-	manje često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	prijapizam	-	-	vrlo rijetko
	impotencija ³	često	često ^b	-
	promijenjeni (smanjeni) libido ³	često	često ^b	-
	poremećaji ejakulacije ^{3^a}	često	često ^b	često
	poremećaji dojki ²	često	često ^b	-
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija	-	-	manje često

^a Dutasterid+tamsulozin: iz ispitivanja CombAT – učestalost nuspojava smanjuje se tijekom vremena liječenja, od 1. do 4. godine.

^b Dutasterid: iz kliničkih ispitivanja monoterapije u BPH.

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

^d ispitivanje REDUCE (vidjeti dio 5.1).

¹ Združeni pojam zatajivanje srca obuhvaća: kongestivno zatajivanje srca, zatajivanje srca, zatajivanje lijevog ventrikula, akutno srčano zatajivanje, kardiogeni šok, akutno zatajivanje lijevog ventrikula, zatajivanje desnog ventrikula, akutno zatajivanje desnog ventrikula, zatajivanje ventrikula, kardiopulmonarno zatajivanje, kongestivnu kardiomiopatiju.

² Uključuje osjetljivost i povećanje dojki.

³ Ove nuspojave reproduktivnog sustava su povezane s liječenjem dutasteridom (uključujući monoterapiju i kombinaciju s tamsulozinom). Te nuspojave mogu potrajati i nakon prestanka liječenja. Uloga dutasterida u tom zadržanom trajanju je nepoznata.

[^] Uključuje smanjenje volumena sjemena.

Ostali podaci

Ispitivanje REDUCE je otkrilo višu incidenciju raka prostate Gleasonovog zbroja 8–10 u skupini muškaraca liječenih dutasteridom u odnosu na placebo skupinu (vidjeti dio 4.4 i 5.1). Nije utvrđeno utječe li na rezultate ispitivanja učinak dutasterida na smanjenje volumena prostate ili čimbenici povezani s ispitivanjem.

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

Podaci nakon stavljanja lijeka u promet

Nuspojave prikupljene tijekom postmarketinškog praćenja širom svijeta identificirane su iz spontanijh prijava, stoga njihova prava incidencija nije poznata.

Dutasterid

- *Poremećaji imunološkog sustava*

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

- *Psijhijatrijski poremećaji*

Nepoznato: depresija.

- *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

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

- *Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki*

Nepoznato: bol u testisima i oticanje testisa.

Tamsulozin

Tijekom postmarketinškog praćenja bilo je izvještaja o intraoperacijskom sindromu meke šarenice (IFIS, od engl. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome*), varijanti sindroma male zjenice, tijekom operacije katarakte koji su bili povezani s liječenjem alfa-1 blokatorima, uključujući tamsulozin (vidjeti dio 4.4).

Dodatno zabilježene nuspojave uz uporabu tamsulozina su fibrilacija atriya, aritmija, tahikardija, dispneja, epistaksa, zamučeni vid, oštećenje vida, *erythema multiforme*, ekfolijativni dermatitis, poremećaj ejakulacije, retrogradna ejakulacija, zatajenje ejakulacije i suha usta. Učestalost ovih događaja i uloga tamsulozina u njihovoj uzročnosti ne mogu se pouzdano utvrditi.

Prijavlivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9 Predoziranje

Nisu dostupni podaci u svezi predoziranja kombinacijom dutasterid-tamsulozin. Sljedeći navodi odražavaju dostupne informacije o pojedinačnim komponentama ovog lijeka.

Dutasterid

U ispitivanjima u dobrovoljaca primijenjene su pojedinačne dnevne doze dutasterida do 40 mg na dan (doza 80 puta veća od terapijske) tijekom sedam dana i nisu primijećeni značajni problemi sa sigurnošću lijeka. U kliničkim su ispitivanjima doze od 5 mg dnevno bile primjenjivane tijekom šest mjeseci i nisu zabilježene dodatne nuspojave u odnosu na one pri primjeni terapijske doze od 0,5 mg. Ne postoji specifični antidot za dutasterid, stoga kod sumnje na predoziranje treba primijeniti simptomatsku i suportivnu terapiju.

Tamsulozin

Zabilježeno je akutno predoziranje s 5 mg tamsulozinklorida. Uočeni su akutna hipotenzija (sistolički krvni tlak 70 mmHg), povraćanje i proljev koji su liječeni nadoknadom tekućine i bolesnik je mogao biti otpušten iz bolnice istog dana. U slučaju akutne hipotenzije koja se javlja zbog predoziranja mora se primijeniti kardiovaskularna potpora. Krvni tlak se može oporaviti i srčana frekvencija normalizirati polijeganjem bolesnika. Ako to ne pomogne, mogu se primijeniti ekspanderi volumena, a ako je potrebno i vazopresori. Mora se pratiti i bubrežna funkcija te primijeniti opće suportivne mjere. Obzirom da se tamsulozin s visokim afinitetom veže za proteine plazme, mala je vjerojatnost od uspješnosti dijalize.

Mjere poput izazivanja povraćanja mogu pomoći u sprječavanju apsorpcije lijeka. Kod unosa velike količine lijeka, mogu se primijeniti ispiranje želuca, kao i medicinski ugljen te osmotski laksativi (npr. natrijev sulfat).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Urologici, blokatori alfa-adrenergičkih receptora. ATK oznaka: G04CA52.

Dutasterid-tamsulozin je kombinacija dva lijeka: dutasterida, dvojnog inhibitora 5 α -reduktaze (5 ARI) i tamsulozinklorida, antagonista α_{1a} i α_{1d} adrenergičkih receptora. Ovi lijekovi imaju komplementarni mehanizam djelovanja te brzo dovode do poboljšanja simptoma, protoka mokraće, smanjuju rizik od akutne urinarne retencije (AUR) i potrebu za operativnim zbrinjavanjem BPH.

Dutasterid inhibira oba izoenzima 5 α -reduktaze, tip 1 i tip 2, koji su odgovorni za pretvaranje testosterona u dihidrotestosteron (DHT). DHT je androgen koji je prvenstveno odgovoran za rast prostate i razvitak benigne hiperplazije prostate (BPH). Tamsulozin inhibira α_{1a} i α_{1d} adrenergičke receptore u fibromuskularnoj stromi prostate i vratu mokraćnog mjehura. Otprilike 75% α_1 receptora u prostati su podtip α_{1a} .

Istodobna primjena dutasterida s tamsulozinom

Sljedeći navodi odražavaju dostupne informacije o istodobnom liječenju s dutasteridom i tamsulozinom.

Liječenje dutasteridom 0,5 mg/dan (n=1623), tamsulozinom 0,4 mg/dan (n=1611) ili kombinacijom dutasterida 0,5 mg i tamsulozina 0,4 mg (n = 1610) procjenjivano je u muških ispitanika s umjerenim do teškim simptomima benigne hiperplazije prostate (BPH), čija je prostata bila ≥ 30 ml, a PSA vrijednost unutar raspona od 1,5-10 ng/ml tijekom 4-godišnjeg multicentričnog, multinacionalnog, randomiziranog, dvostruko slijepog ispitivanja u paralelnim skupinama. Približno 53% ispitanika je prethodno liječeno

inhibitorima 5-alfa reduktaze ili alfa-1 blokatorima. Primarni ishod djelotvornosti tijekom prve 2 godine liječenja je bila promjena u Internacionalnom zbroju simptoma prostate (IPSS, eng. *International Prostate Symptom Score*), upitniku od 8 pitanja baziranih na indeksu AUA-SI s dodatnim pitanjem o kvaliteti života.

Sekundarni ishodi djelotvornosti nakon 2 godine su uključivali postignutu maksimalnu brzinu protoka mokraće (Q_{max}) i volumen prostate. Kombinirana terapija je postigla značajnost promjene IPSS-a od trećeg mjeseca liječenja u odnosu na dutasterid, odnosno od devetog mjeseca liječenja u odnosu na tamsulozin. Vezano uz Q_{max} , kombinirana je terapija postigla značajnost u odnosu i na dutasterid i na tamsulozin nakon 6 mjeseci liječenja.

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

Prilagođena srednja vrijednost poboljšanja brzine protoka mokraće od početne vrijednosti bila je 2,4 ml/s za kombiniranu terapiju, 1,9 ml/s za dutasterid i 0,9 ml/s za tamsulozin. Prilagođena srednja vrijednost poboljšanja indeksa BII (eng. *BPH Impact Index*) od početne vrijednosti bila je -2,1 jedinica za kombiniranu terapiju, -1,7 za dutasterid i -1,5 za tamsulozin. Poboljšanje brzine protoka mokraće i indeksa BII bili su statistički značajni za kombiniranu terapiju u odnosu na obje monoterapije.

Smanjenje ukupnog volumena prostate i volumena tranzicijske zone nakon 2 godine liječenja bilo je statistički značajno za kombiniranu terapiju u odnosu na monoterapiju tamsulozinom.

Primarni ishod djelotvornosti nakon 4 godine liječenja je bilo vrijeme do prvog događaja akutne retencije mokraće (AUR) ili operativnog zahvata uslijed BPH. Nakon 4 godine liječenja, kombinirana je terapija u odnosu na monoterapiju tamsulozinom statistički značajno smanjila rizik nastanka AUR ili potrebe za operativnim zahvatom uslijed BPH (65,8% smanjenje rizika uz $p < 0,001$ [95% CI 54,7% do 74,1%]). Incidencija AUR ili operativnog zahvata povezanog s BPH do 4. godine je iznosila 4,2% za kombiniranu terapiju i 11,9% za tamsulozin ($p < 0,001$). U usporedbi s monoterapijom dutasteridom, kombinirano je liječenje smanjilo rizik nastanka AUR ili potrebe operativnog zahvata uslijed BPH za 19,6% ($p = 0,18$ [95% CI -10,9% do 41,7%]). Incidencija AUR ili operativnog zahvata uslijed BPH do 4. godine je iznosila 5,2% za dutasterid.

Sekundarni ishodi djelotvornosti nakon 4 godine liječenja su uključivali vrijeme do kliničke progresije (definirane kao kombinacija: pogoršanja IPSS-a za ≥ 4 boda, pojave događaja AUR vezanih uz BPH, inkontinencije, infekcije mokraćnih puteva i bubrežne insuficijencije), promjenu u IPSS-u, maksimalnoj brzini protoka mokraće (Q_{max}) i volumenu prostate. IPSS je upitnik od 8 pitanja baziranih na indeksu AUA-SI s dodatnim pitanjem o kvaliteti života. Rezultati nakon 4 godine liječenja su prikazani u sljedećoj tablici:

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

Parametar	Vremenska točka	Kombinacija	Dutasterid	Tamsulozin
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 tranzicijske 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 Impact Index (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 s 8 pitanja (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 srednje vrijednosti, a promjene u odnosu na početnu su prilagođene srednje vrijednosti promjena.

* klinička progresija je definirana kao kombinacija: pogoršanja IPSS-a za ≥ 4 boda, pojave događaja AUR vezanih uz BPH, inkontinencije, infekcije mokraćnih puteva i bubrežne insuficijencije.

mjereno na odabranim mjestima (13% randomiziranih ispitanika).

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

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

Dutasterid

Dutasterid 0,5 mg/dan je bio uspoređivan s placebom u 4325 muških ispitanika s umjerenim do teškim simptomima BPH, koji su imali prostatu volumena ≥ 30 ml i vrijednost PSA unutar raspona 1,5-10 ng/ml, u tri dvogodišnja, multicentrična, multinacionalna, placebo kontrolirana, dvostruko slijepa ispitivanja primarne djelotvornosti. Ispitivanja su nastavljena kao produžetak otvorenog ispitivanja do 4 godine, tijekom kojeg su svi preostali bolesnici u ispitivanju nastavili uzimati istu dozu dutasterida od 0,5 mg. 37% početno placebo randomiziranih bolesnika i 40% dutasteridom randomiziranih bolesnika sudjelovalo je u četverogodišnjem ispitivanju. Većina (71%) od 2340 osoba uključenih u produžetak otvorenog ispitivanja završilo je dvije dodatne godine tzv. otvorenog liječenja.

Najvažniji pokazatelji kliničke djelotvornosti bili su indeks simptoma Američkog urološkog društva (AUA-SI od engl. *American Urological Association Symptom Index*), maksimalni protok mokraće (Q_{max}), te incidencija akutne urinarne retencije i operacije prostate zbog BPH.

AUA-SI je upitnik sa sedam pitanja o simptomima BPH, s maksimalnim zbrojem od 35 bodova. Na početku je prosječni rezultat bio otprilike 17. Nakon 6 mjeseci, te jedne odnosno dvije godine liječenja, skupina koja je primala placebo pokazala je poboljšanje u prosjeku za 2,5 (6 mjeseci), 2,5 (1. godina) i 2,3 (2. godina) boda, dok je skupina koja je primala dutasterid pokazala poboljšanje za 3,2 (6 mjeseci), 3,8 (1. godina) i 4,5 (2. godina) boda. Razlike između skupina su bile statistički značajne. Poboljšanje u AUA-SI vidljivo tijekom prve dvije godine dvostruko slijepa terapije je održano i tijekom dodatne dvije godine produžetka otvorenog ispitivanja.

Q_{max} (maksimalni protok mokraće)

Srednja početna vrijednost Q_{max} u ispitivanjima bila je oko 10 ml/s (uredni je $Q_{max} \geq 15$ ml/s). Nakon godinu dana protok mokraće se u skupini koja je primala placebo poboljšao za 0,8 ml/s, a nakon dvije godine za 0,9 ml/s, dok je poboljšanje u dutasterid skupini bilo 1,7 (prva godina) i 2,0 ml/s (druga godina). Razlika između skupina je bila statistički značajna od prvog do 24. mjeseca. Povećanje stope

maksimalne brzine protoka mokraće vidljivo tijekom prve dvije godine dvostruko slijepe terapije, održano je i tijekom dodatne dvije godine produžetka otvorenog ispitivanja.

Akutna urinarna retencija i kirurška intervencija

Nakon 2 godine liječenja incidencija AUR bila je 4,2% u skupini koja je primala placebo prema 1,8 % u skupini liječenoj dutasteridom (smanjenje rizika za 57%). Ova razlika je statistički značajna i ukazuje da treba liječiti 42 bolesnika (95% CI 30-73) tijekom 2 godine kako bi se izbjegao jedan slučaj AUR.

Incidencija operacija prostate zbog BPH nakon 2 godine liječenja bila je 4,1% u skupini koja je primala placebo, te 2,2% u skupini liječenoj dutasteridom (smanjenje rizika za 48%). Ova razlika je statistički značajna i znači da treba liječiti 51 bolesnika (95% CI 33-109) tijekom 2 godine kako bi se izbjegla jedna kirurška intervencija.

Dlakavost

Učinak dutasterida na dlakavost nije formalno ispitivan tijekom ispitivanja faze III, međutim, inhibitori 5-alfa reduktaze mogu smanjiti gubitak kose i mogu inducirati rast kose u osoba s muškom androgenom alopecijom.

Funkcija štitnjače

Funkcija štitnjače je procjenjivana u jednogodišnjem ispitivanju u zdravih muškaraca. Razine slobodnog tiroksina ostale su stabilne tijekom liječenja dutasteridom, ali su razine TSH bile blago povišene (za 0,4 MCIU/ml) u odnosu na placebo na kraju jednogodišnjeg liječenja. Međutim, budući da su razine TSH bile varijabilne, da je medijan TSH raspona (1,4-1,9 MCIU/ml) ostao unutar normalnih granica (0,5-5/6 MCIU/ml), da su razine slobodnog tiroksina bile stabilne unutar normalnog raspona i slične za placebo i dutasterid, promjene u TSH nisu smatrane klinički značajnima. Ni jedno kliničko ispitivanje nije pokazalo da dutasterid štetno utječe na funkciju štitnjače.

Neoplazija dojke

U dvogodišnjem kliničkom ispitivanju, u kojem je izloženost dutasteridu iznosila 3374 bolesnik-godina i koje je u vrijeme registracije produženo za dvije godine otvorenim ispitivanjem, zabilježena su 2 slučaja raka dojke u muškaraca u skupini bolesnika koji su primali dutasterid i jedan slučaj u skupini koja je primala placebo. U dva četverogodišnja klinička ispitivanja, CombAT i REDUCE, tijekom kojih je izloženost dutasteridu iznosila 17489 bolesnik-godina i izloženost kombinaciji dutasterida i tamsulozina 5027 bolesnik-godina, nije bilo prijavljenih slučajeva raka dojke niti u jednoj od ispitivanih skupina.

Dva epidemiološka ispitivanja usporednih grupa, od kojih se jedno provodilo u Sjedinjenim Američkim Državama (n=339 slučajeva raka dojke i n=6780 u kontrolnoj skupini), a drugo na temelju baze podataka iz Ujedinjenog Kraljevstva (n=398 slučajeva raka dojke i n=3930 u kontrolnoj skupini), nisu pokazala porast rizika za razvoj raka dojke u muškaraca koji su uzimali inhibitore 5-alfa reduktaze (vidjeti dio 4.4).

Rezultati prvog ispitivanja nisu pronašli pozitivnu povezanost raka dojke u muškaraca (relativni rizik za ≥ 1 godine primjene prije dijagnoze raka dojke u usporedbi s < 1 godine primjene: 0,70: 95% CI 0,34, 1,45). U drugom ispitivanju, procijenjeni omjer izgleda za rak dojke povezan s primjenom inhibitora 5-alfa reduktaze u usporedbi s neprimjenom bio je 1,08: 95% CI 0,62, 1,87.

Povezanost između pojave raka dojke u muškaraca i dugotrajne upotrebe dutasterida nije utvrđena.

Učinci na plodnost u muškaraca

Učinci dutasterida u dozi od 0,5 mg/dan na karakteristike sjemene tekućine procjenjivani su u zdravih dobrovoljaca u dobi od 18-52 godine (n=27 dutasterid, n=23 placebo) tijekom 52 tjedna liječenja i 24 tjedna praćenja nakon liječenja. Nakon 52 tjedna srednji postoci smanjenja ukupnog broja spermatozoida, volumena sperme i pokretljivosti spermatozoida u odnosu na početne vrijednosti iznosili su 23%, 26% odnosno 18%, u skupini liječenoj dutasteridom nakon prilagodbe prema promjenama od početnih vrijednosti u skupini koja je primala placebo. Koncentracija i morfologija spermatozoida nisu se mijenjale. Nakon 24 tjedna praćenja srednji postotak promjene ukupnog broja spermatozoida u skupini liječenoj dutasteridom ostao je 23% niži nego na početku. Iako su srednje vrijednosti za sve parametre u svim vremenskim točkama ostale unutar granica normale i nisu ispunile unaprijed postavljene kriterije za klinički značajnu promjenu (30%), u dva ispitanika u skupini koja je primala dutasterid zabilježeno je smanjenje broja spermatozoida za više od 90% od početnih vrijednosti nakon 52 tjedna, uz djelomični oporavak tijekom 24 tjedna praćenja. Ne može se isključiti mogućnost smanjene plodnosti u muškaraca.

Kardiovaskularne nuspojave

U četverogodišnjem BPH ispitivanju dutasterida u kombinaciji s tamsulozinom na 4844 muškarca (CombAT ispitivanje), incidencija združenog pojma zatajivanja srca u skupini koja je primala kombinaciju lijekova (14/1610, 0,9%) bila je viša nego u obje skupine na monoterapiji: dutasteridom (4/1623, 0,2%) i tamsulozinom 10/1611, 0,6%).

U odvojenom četverogodišnjem ispitivanju u koje je bio uključen 8231 muškarac u dobi od 50 do 75 godina, s prethodno negativnim nalazom biopsije za rak prostate i početnom vrijednošću 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 (ispitivanje REDUCE), zabilježena je viša incidencija združenog pojma zatajivanja srca u ispitanika koji su uzimali dutasterid 0,5 mg jednom dnevno (30/4105, 0,7%), u odnosu na ispitanike na placebo (16/4126, 0,4%). *Post hoc* analiza ovog ispitivanja je pokazala višu incidenciju združenog pojma zatajivanja srca u ispitanika koji su istodobno uzimali dutasterid i alfa-1 blokator (12/1152, 1,0%), u odnosu na ispitanike na dutasteridu bez alfa-1 blokatora (18/2953, 0,6%), na placebo i alfa-1 blokatoru (1/1399, <0,1%), ili placebo bez alfa-1 blokatora (15/2727, 0,6%).

U metaanalizi 12 randomiziranih, kliničkih ispitivanja kontroliranih placebo ili s drugim lijekom (n=18802), koja je ocjenjivala rizik od razvoja kardiovaskularnih nuspojava zbog uzimanja dutasterida (u usporedbi s kontrolama), nije nađeno konzistentno, značajno povećanje rizika od zatajivanja srca (RR 1,05; 95% CI 0,71, 1,57), akutnog infarkta miokarda (RR 1,00; 95% CI 0,77, 1,30) ili moždanog udara (RR 1,20; 95% CI 0,88, 1,64).

Rak prostate i tumori visokog stupnja

U četverogodišnjem ispitivanju usporedbe placeba i dutasterida u kojem je bio uključen 8231 muškarac u dobi od 50 do 75 godina s prethodno negativnim nalazom biopsije na rak prostate i početnom vrijednošću 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 (ispitivanje REDUCE), za 6706 ispitanika su dobiveni podaci nakon biopsije prostate iglom (prvenstveno propisane protokolom), koji su korišteni za analizu i određivanje Gleasonova zbroja. U 1517 ispitanika u ispitivanju je dijagnosticiran rak prostate. Većina raka prostate otkrivenih na biopsiji je u obje ispitivane skupine bila niskog stupnja (Gleasonov zbroj 5-6, 70%).

Viša incidencija raka prostate Gleasonovog zbroja 8-10 je zabilježena u dutasterid skupini (n=29, 0,9%) u odnosu na placebo skupinu (n=19, 0,6%) (p=0,15). U prvoj i drugoj godini ispitivanja broj ispitanika s rakom Gleasonovog zbroja 8-10 je bio sličan u dutasterid (n=17, 0,5%) i placebo skupini (n=18, 0,5%). U trećoj i četvrtoj godini više je raka Gleasonovog zbroja 8-10 dijagnosticirano u dutasterid skupini (n=12, 0,5%) u odnosu na placebo skupinu (n=1, <0,1%) (p=0,0035). Nema dostupnih podataka o učinku dutasterida nakon 4 godine u muškaraca s rizikom za razvoj raka prostate. Postotak ispitanika s dijagnosticiranim rakom Gleasonovog zbroja 8-10 je bio konzistentan kroz vremenska razdoblja ispitivanja (Godina 1-2 i Godina 3-4) u dutasterid skupini (0,5% u svakom vremenskom razdoblju), dok je u placebo skupini postotak ispitanika s dijagnosticiranim rakom Gleasonovog zbroja 8-10 bio niži tijekom Godina 3-4 u odnosu na Godine 1-2 (<0,1% naspram 0,5%) (vidjeti dio 4.4). Nije bilo razlike u incidenciji raka prostate Gleasonovog zbroja 7-10 (p=0,81).

U dodatnom dvogodišnjem ispitivanju u razdoblju praćenja REDUCE ispitivanja nije identificiran ni jedan novi slučaj raka prostate Gleasonovog zbroja 8-10.

U četverogodišnjem ispitivanju BPH-a (CombAT) u kojoj nije protokolom bilo propisane biopsije i gdje su sve dijagnoze raka prostate temeljene na nalazima biopsije na zahtjev, stope raka Gleasonovog zbroja 8-10 su bile (n=8; 0,5%) za dutasterid, (n=11; 0,7%) za tamsulozin i (n=5; 0,3%) za kombiniranu terapiju.

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

Odnos između dutasterida i raka prostate visokog stupnja nije jasan.

Učinci na spolnu funkciju

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

Poznato je da kombinacija dutasterida i tamsulozina kao i dutasterid u monoterapiji uzrokuju nuspojave na spolnu funkciju (vidjeti dio 4.8).

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

Tamsulozin

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

Antagonisti α 1-adrenoreceptora mogu sniziti krvni tlak smanjujući periferni otpor. Tijekom ispitivanja tamsulozina nisu zabilježena klinički značajna sniženja krvnog tlaka.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Pokazana je bioekvivalencija između kombinacije dutasterid-tamsulozin i istodobne primjene pojedinačnih kapsula dutasterida i tamsulozina.

Ispitivanje bioekvivalencije jedne doze provedeno je u bolesnika natašte i nakon obroka. Zabilježeno je 30%-no smanjenje C_{max} za komponentu tamsulozina u dutasterid-tamsulozinu nakon obroka u odnosu na stanje natašte. Hrana nije imala učinak na AUC tamsulozina.

Apsorpcija

Dutasterid

Vršna koncentracija dutasterida u serumu nakon oralne primjene pojedinačne doze od 0,5 mg postiže se nakon 1-3 sata. Apsolutna bioraspoloživost iznosi otprilike 60%. Unos hrane ne utječe na bioraspoloživost dutasterida.

Tamsulozin

Tamsulozin se apsorbira iz crijeva i gotovo je u potpunosti bioraspoloživ. I brzina i stupanj apsorpcije tamsulozina se smanjuju ako se lijek uzme unutar 30 minuta od obroka. Ujednačenost apsorpcije se može postići uzimanjem lijeka KLLOTAS uvijek nakon istog obroka. Tamsulozin pokazuje prisutnost u plazmi proporcionalno primijenjenoj dozi.

Nakon primjene jedne doze tamsulozina nakon obroka, vršna koncentracija tamsulozina u plazmi postiže se nakon otprilike 6 sati, a u stanju dinamičke ravnoteže, koja se postiže do 5. dana višekratnog doziranja, u bolesnika je srednja vrijednost C_{max} za približno 2/3 veća nego ona postignuta nakon primjene jedne doze. Iako je ovaj nalaz zamijećen u starijih bolesnika, očekuje se da isti nalaz vrijedi i za mlađe bolesnike.

Distribucija

Dutasterid

Dutasterid ima veliki volumen distribucije (300 do 500 l) i visoku sposobnost vezivanja za proteine plazme (>99,5%). Nakon dnevnog doziranja, koncentracije dutasterida u serumu postižu 65% koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže nakon mjesec dana liječenja, a otprilike 90% nakon 3 mjeseca.

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

Tamsulozin

Gotovo 99% tamsulozina je u ljudi vezano na proteine plazme. Volumen distribucije je malen (otprilike 0,2 l/kg).

Biotransformacija**Dutasterid**

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

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

Tamsulozin

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

Eliminacija**Dutasterid**

Eliminacija dutasterida je ovisna o dozi i može se opisati pomoću 2 paralelna eliminacijska puta, jednog kod kojeg dolazi do saturacije pri klinički relevantnim koncentracijama i drugog kod kojeg ne dolazi do saturacije. Kod niskih koncentracija u serumu (manje od 3 ng/ml), dutasterid se izlučuje brzo pomoću oba eliminacijska puta: jednog ovisnog o koncentraciji i drugog neovisnog o koncentraciji. Pojedinačna doza od 5 mg ili manje pokazuje brzi klirens i kratko poluvrijeme od 3 do 9 dana.

Pri terapijskim koncentracijama, nakon ponavljanje doze od 0,5 mg/dan dominira polaganiji, linearni eliminacijski put, a poluvrijeme iznosi otprilike 3-5 tjedana.

Tamsulozin

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

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

Starije osobe**Dutasterid**

Farmakokinetika dutasterida je procjenjivana u 36 zdravih muškaraca u dobi od 24 do 87 godina nakon primjene pojedinačne doze od 5 mg dutasterida. Nije bilo značajnog utjecaja dobi na izloženost

dutasteridu, međutim poluvrijeme je bilo kraće u muškaraca mlađih od 50 godina. Poluvrijeme nije bilo statistički različito u usporedbi skupine od 50 - 69 godina sa skupinom starijih od 70 godina.

Tamsulozin

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

Oštećenje funkcije bubrega

Dutasterid

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

Tamsulozin

Farmakokinetika tamsulozinklorida je bila uspoređivana u 6 ispitanika s blago do umjereno ($30 \leq CL_{cr} < 70$ ml/min/1,73m²) ili umjereno do teško ($10 \leq CL_{cr} < 30$ ml/min/1,73m²) oštećenom funkcijom bubrega i 6 zdravih ispitanika ($CL_{cr} > 90$ ml/min/1,73m²). Dok je promjena u ukupnoj koncentraciji tamsulozinklorida u plazmi zamijećena kao posljedica promijenjenog vezivanja za AAG, koncentracija nevezanog (aktivnog) tamsulozinklorida, kao i unutarnji klirens su ostali relativno konstantni. Prema tome, bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega ne zahtijevaju prilagodbu doze tamsulozinklorid kapsula. Međutim, treba napomenuti da bolesnici s terminalnim stadijem bolesti bubrega ($CL_{cr} < 10$ ml/min/1,73m²) nisu ispitivani.

Oštećenje funkcije jetre

Dutasterid

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

Tamsulozin

Farmakokinetika tamsulozinklorida je bila uspoređivana u 8 ispitanika s umjereno oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh A i B) i 8 zdravih ispitanika. Dok je promjena u ukupnoj koncentraciji tamsulozinklorida u plazmi zamijećena kao posljedica promijenjenog vezivanja za AAG, koncentracija nevezanog (aktivnog) tamsulozinklorida nije se značajnije promijenila. Zabilježena je umjerena promjena unutarnjeg klirensa (32%) nevezanog tamsulozinklorida. Prema tome, bolesnici s umjereno oštećenom funkcijom jetre ne zahtijevaju prilagodbu doze tamsulozinklorida. Tamsulozinklorid nije bio ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinička ispitivanja s kombinacijom dutasterid-tamsulozin nisu provedena. Dutasterid i tamsulozinklorid pojedinačno su bili opsežno ispitivani u ispitivanjima toksičnosti na životinjama i rezultati su bili u skladu poznatim farmakološkim djelovanjem inhibitora 5 α -reduktaze i α_1 adrenergičkih blokatora. Sljedeći navodi odražavaju informacije dostupne za pojedinačne komponente.

Dutasterid

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

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

Kao i kod ostalih inhibitora 5-alfa reduktaze primijećena je feminizacija muških fetusa kod štakora i kunića pri primjeni dutasterida tijekom gestacijskog perioda. Dutasterid je nađen u krvi ženki štakora nakon parenja s mužjakom koje je primao dutasterid. Kad je dutasterid primjenjivan tijekom gestacijskog perioda u primata, nije došlo do feminizacije muškog fetusa izloženog krvi koja je sadržavala doze dutasterida veće od onih koje se mogu pojaviti u ljudskoj sjemenjnoj tekućini. Mala je vjerojatnost štetnog učinka dutasterida iz sjemenjnoj tekućine na muški fetus.

Tamsulozin

Ispitivanja opće toksičnosti i genotoksičnosti nisu ukazala na poseban rizik za ljude osim onih vezanih uz farmakološka svojstva tamsulozina.

U ispitivanjima kancerogenosti na štakorima i miševima, tamsulozinklorid je povećao incidenciju proliferativnih promjena u mliječnim žlijezdama ženki. Ovi nalazi, koji su najvjerojatnije posredovani hiperprolaktinemijom i koji su se javljali samo pri visokim dozama, ne smatraju se klinički značajnima.

Visoke doze tamsulozinklorida rezultirale su reverzibilnim smanjenjem plodnosti mužjaka štakora, što je smatrano mogućom posljedicom promjena sadržaja sjemena ili poremećajem ejakulacije. Učinak tamsulozina na broj spermija ili njihovu funkciju nije bio procjenjivan.

Primjena tamsulozinklorida skotnim ženkama štakora i kunića u dozama višim od terapijskih nije pokazala štetnost po fetuse.

6. FARMACEUTSKI PODACI**6.1 Popis pomoćnih tvari*****Ovojnica tvrde kapsule:***

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

Sadržaj dutasterid meke kapsule:

propilenglikolmonokaprilat, vrsta II
butilhidroksitoluen (E321)

Ovojnica meke kapsule:

želatina
glicerol
titanijev dioksid (E171)
trigliceridi (srednje duljine lanca)
lecitin (može sadržavati ulje soje)

Tamsulozin peleti:

metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, disperzija 30% (sadržava polisorbat 80 i natrijev laurilsulfat)

celuloza, mikrokristalična

dibutilsebakat

polisorbat 80

silicijev dioksid, koloidni, hidratiziran

kalcijev stearat

Crna tinta:

šelak (E904)

željezov oksid, crni (E172)

propilenglikol (E1520)

amonijak, koncentrirana otopina

kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

24 mjeseca.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C. Iskoristiti u roku od 90 dana od otvaranja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

HDPE bočica sa silikagel sredstvom za sušenje koji se nalazi u zatvaraču.

30 tvrdih kapsula u bočici od 100 ml

90 tvrdih kapsula u bočici od 250 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Dutasterid se apsorbira kroz kožu i zato se mora izbjegavati kontakt s oštećenim kapsulama. Ukoliko je došlo do kontakta s oštećenom kapsulom, područje kontakta je potrebno odmah isprati sapunom i vodom (vidjeti dio 4.4).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.

Ulica Danica 5

48 000 Koprivnica

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-034911914

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. listopada 2019.
Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Veljača, 2020.