

ԲԺՇԿԱԿԱՆ ԿԻՐԱՌՄԱՆ ՀՐԱՀԱՆԳ
(ԴԵՂԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐ)

1. ԴԵՂԻ ԱՆՎԱՆՈՒՄ

Դուտտամ 0,5 մգ / 0,4 մգ կարծր դեղապատիճներ

2. ՔԱՆԱԿԱԿԱՆ ԵՎ ՈՐԱԿԱԿԱՆ ԿԱԶՄ

Դուտտամ դեղի յուրաքանչյուր դեղապատիճը պարունակում է 0,5 մգ դուտաստերիդ և 0,4 մգ տամսուլոգլինի հիդրոքլորիդ (համարժեք է 0,367 մգ տամսուլոգլինին):

Հայտնի ազդեցությամբ օժանդակ նյութեր

Դուտտամ դեղի յուրաքանչյուր դեղապատիճ պարունակում է լեցիտինի հետքեր (կարող է պարունակել սոյայի յուղ) և մոտավորապես 103 մգ պրոպիլենգլիկոլ:

Օժանդակ նյութերի ամբողջական ցանկը տես 6.1 բաժնում:

3. ԴԵՂԱՁԵՎ

Դեղապատիճներ, կարծր

Երկարավուն, կարծր ժելատինային դեղապատիճներ՝ շագանակագույն հիմքով և բեժ գույնի կափարիչով, որի վրա սև թանաքով մակնշված է «C001»:

Դեղապատիճի պարունակությունը. բաց դեղին գույնի, երկարավուն փափուկ ժելատինային դեղապատիճ (մոտավորապես 16,5 x 6,5 մմ)՝ լցված թափանցիկ հեղուկով և տամսուլոգլինի սպիտակից մինչև գրեթե սպիտակ գրանուլներով:

4. ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳՐԻՉՆԵՐ

4.1 Ցուցումներ

Դուտտամ դեղը կիրառվում է շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայի չափավորից մինչև ծանր ախտանիշների բուժման նպատակով:

Դուտտամ դեղը կիրառվում է շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայի չափավորից մինչև ծանր ախտանիշներ ունեցող պացիենտների շրջանում՝ սուր միզակապության և վիրահատությունների ռիսկը նվազեցնելու նպատակով:

Կլինիկական փորձարկումներում ուսումնասիրված պացիենտների պոպուլյացիաների և բուժման արդյունքների վերաբերյալ տեղեկատվությունը տես 5.1 բաժնում:

4.2. Կիրառման ձևեր և դեղաչափման կարգ

Դեղաչափման կարգ

Չափահասներ (ներառյալ՝ տարեցներ)

Դուտտամ դեղի թույլատրելի դեղաչափն է՝ մեկ դեղապատիճ (0,5 մգ/0,4 մգ)՝ օրական մեկ անգամ:

Անհրաժեշտության դեպքում բուժման գործընթացը հեշտացնելու նպատակով, դուտաստերիդի և տամսուլոգլինի հիդրոքլորիդի զուգորդված կիրառումը կարելի է փոխարինել Դուտտամ դեղով:

Ըստ կլինիկական նպատակահարմարության, կարող է դիտարկվել դուտաստերիդի կամ տամսուլոգինի հիդրոքլորիդի մոնոթերապիայից ուղղակի անցումը Դուտտամ դեղի կիրառմանը:

Երիկամային անբավարարություն

Երիկամային անբավարարության ազդեցությունը դուտաստերիդ/տամսուլոգինի դեղակինետիկայի վրա չի ուսումնասիրվել: Երիկամային անբավարարություն ունեցող պացիենտների շրջանում դեղաչափի ճշգրտում նախատեսված չէ (տես 4.4 և 5.2 բաժինները):

Լյարդային անբավարարություն

Լյարդային անբավարարության ազդեցությունը դուտաստերիդ/տամսուլոգինի դեղակինետիկայի վրա չի ուսումնասիրվել, ուստի, թեթև կամ չափավոր լյարդային անբավարարություն ունեցող պացիենտների շրջանում Դուտտամ դեղը պետք է կիրառել զգուշությամբ (տես 4.4 և 5.2 բաժինները): Դուտտամ դեղը հակացուցված է լյարդային ծանր անբավարարություն ունեցող պացիենտներին (տես 4.3 բաժինը):

Մանկական պոպուլյացիա

Մանկական պոպուլյացիայում (18 տարեկանից ցածր) դուտաստերիդ/տամսուլոգինի կիրառումը հակացուցված է (տես 4.3 բաժինը):

Կիրառման ձև

Դուտտամ դեղը նախատեսված է ներքին ընդունման համար:

Պացիենտին պետք է տեղեկացնել, որ անհրաժեշտ է կուլ տալ ամբողջական դեղապատիճը՝ ամեն օր նույն ժամին ուտելուց մոտավորապես 30 րոպե անց: Դեղապատիճները չի կարելի է ծամել կամ բացել: Կարծր թաղանթով դեղապատիճի մեջ առկա դուտաստերիդի դեղապատիճի պարունակության հետ շփումը կարող է առաջացնել բերանը մպանային խոռոչի լորձաթաղանթի գրգռում:

4.3 Հակացուցումներ

Դուտտամ դեղը հակացուցված է՝

- դուտաստերիդի, 5-ալֆա ռեդուկտազայի այլ արգելակիչների, տամսուլոգինի (ներառյալ՝ տամսուլոգինով հրահրված անոթանյարդային այտուց), սոյայի, գետնանուշի կամ 6.1 բաժնում թվարկված օժանդակ նյութերից որևէ մեկի նկատմամբ գերզգայունության դեպքում,
- կանանց, երեխան երին և դեռահասներին (տես 4.6 բաժինը),
- նախկինում ուղղեկեցվածքային թերճնշում ունեցող պացիենտներին,
- լյարդային ծանր անբավարարություն ունեցող պացիենտներին:

4.4 Կիրառման հատուկ հրահանգներ և նախազգուշացումներ

Համակցված բուժում պետք է նշանակել օգուտ-ռիսկ հարաբերակցությունը մանրակրկիտորեն գնահատելուց հետո՝ կողմնակի ազդեցությունների (ներառյալ՝ սրտային անբավարարություն) առաջացման հնարավոր բարձր ռիսկի պատճառով, և բուժման այլընտրանքային տարբերակները, ներառյալ՝ մոնոթերապիան դիտարկելուց հետո:

Շագանակագեղձի քաղցկեղ և բարձր աստիճանի ուռուցքներ

REDUCE ուսումնասիրությունը, 4-ամյա, բազմակենտրոն, ռանդոմիզացված, կրկնակի կույր, պլացեբո հսկմամբ փորձարկումը բացահայտել է օրական 0,5 մգ դուտաստերիդի ազդեցությունը շագանակագեղձի քաղցկեղի առաջացման բարձր ռիսկ ունեցող պացիենտների շրջանում (այդ թվում՝ շագանակագեղձի սպեցիֆիկ հակամարմնի 2,5–10 նգ/մլ ցուցանիշ ունեցող և հետազոտությունում ընդգրկվելուց 6 ամիս առաջ շագանակագեղձի բիոպսիայի բացասական արդյունքով 50–75 տարեկան տղամարդիկ)՝ պլացեբոյի համեմատությամբ:

Ուսումնասիրությունը բացահայտեց դուտաստերիդով բուժված տղամարդկանց շրջանում ըստ Գլխոնի սանդղակի 8-10 գնահատվող շագանակագեղձի քաղցկեղի զարգացման ավելի բարձր հաճախականություն (n=29, 0,9%) պլացեբոյի համեմատությամբ (n=19, 0,6%):

Դուտաստերիդի և ըստ Գլխոնի սանդղակի 8-10 գնահատվող քաղցկեղների միջև կապը հստակ չէ: Այսպիսով, Դուտաստ ընդունող տղամարդկանց շրջանում պետք է պարբերաբար գնահատել շագանակագեղձի քաղցկեղի առաջացման հավանականությունը (տես 5.1 բաժինը):

Շագանակագեղձի սպեցիֆիկ հակամարմին

Արյան շիճուկում շագանակագեղձի սպեցիֆիկ հակամարմնի կոնցենտրացիան շագանակագեղձի քաղցկեղի հայտնաբերման կարևոր բաղադրիչ է: Բուժումից 6 ամիս անց Դուտաստ դեղը իջեցնում է արյան շիճուկում շագանակագեղձի սպեցիֆիկ հակամարմնի միջին ցուցանիշը մոտավորապես 50 %-ով:

Դուտաստ դեղով բուժումից 6 ամիս անց պացիենտները պետք է ունենան շագանակագեղձի սպեցիֆիկ հակամարմնի նոր ելակետային մակարդակ: Դրանից հետո խորհուրդ է տրվում պարբերաբար վերահսկել հակամարմնի ցուցանիշները:

Դուտաստ դեղով բուժվելու ընթացքում շագանակագեղձի սպեցիֆիկ հակամարմնի ամենացածր մակարդակի յուրաքանչյուր հաստատված բարձրացում կարող է վկայել շագանակագեղձի քաղցկեղի առկայության կամ Դուտաստ դեղով բուժման անհամապատասխանության մասին, և այն պետք է մանրակրկիտորեն գնահատվել, նույնիսկ եթե այդ արժեքները դեռևս նորմայի սահմաններում են գտնվում այն տղամարդկանց մոտ, որոնք չեն ընդունում 5-ալֆա ռեդուկտազայի արգելակիչ (տես 5.1 բաժինը):

Դուտաստերիդ ընդունող պացիենտի մոտ շագանակագեղձի սպեցիֆիկ հակամարմնի ցուցանիշը մեկնաբանելիս, համեմատության համար անհրաժեշտ են հակամարմնի նախորդ արժեքները:

Դուտաստ դեղով բուժումը չի խոչընդոտում շագանակագեղձի սպեցիֆիկ հակամարմինը, որպես շագանակագեղձի քաղցկեղի ախտորոշման միջոց օգտագործելուն՝ ելակետային նոր ցուցանիշի հաստատումից հետո:

Բուժումը դադարեցնելուց հետո 6 ամսվա ընթացքում շագանակագեղձի սպեցիֆիկ հակամարմնի շիճուկային ընդհանուր մակարդակը վերադառնում է ելային արժեքին: Ազատ և ընդհանուր սպեցիֆիկ հակամարմնի հարաբերակցությունը մնում է հաստատուն՝ նույնիսկ Դուտաստ դեղի ազդեցության ներքո: Եթե բժիշկներն ազատ սպեցիֆիկ հակամարմնի

տոկոսն ընտրում են որպես Դուտտամ դեղով բուժման ընթացքում տղամարդկանց շագանակագեղձի քաղցկեղի հայտնաբերման միջոց, ապա դրա արժեքի ճշգրտման անհրաժեշտություն չկա:

Նախքան Դուտտամ դեղով բուժում սկսելը և դրանից հետո՝ պարբերաբար, պացիենտների շրջանում պետք է իրականացնել ուղիղաղիքային մատնային հետազոտություն, ինչպես նաև շագանակագեղձի քաղցկեղի կամ շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայի համանման ախտանիշներ առաջացնող այլ վիճակների գնահատում:

Սիրտ-անոթային համակարգի կողմնակի ազդեցություններ

4-ամյա երկու կլինիկական փորձարկումներում, սրտային անբավարարության (հաղորդված դեպքերի ընդհանուր տերմին, հիմնականում՝ սրտային անբավարարություն և կանգային սրտային անբավարարություն) դեպքերը փոքր-ինչ ավելի շատ էին դուտաստերիդն ալֆա-1 ադրենալնկալիչների անտագոնիստների, հիմնականում՝ տամսուլոզինի հետ համակցված ընդունող պացիենտների շրջանում՝ համեմատած այդ համակցությունը չընդունող պացիենտների հետ:

Սակայն, այս փորձարկումներում սրտային անբավարարության հաճախականությունն ավելի ցածր էր ակտիվորեն բուժվող բոլոր խմբերում՝ պլացեբո խմբի հետ համեմատ, և դուտաստերիդի կամ ալֆա-1 ադրենալնկալիչների անտագոնիստների համար առկա այլ տվյալները չեն հիմնավորում սրտանոթային ռիսկերի ավելացման վերաբերյալ եզրակացությունը (տես 5.1 բաժինը):

Կրծքագեղձի նորագոյացություն

Կլինիկական փորձարկումներում և հետգրանցումային շրջանում դուտաստերիդ ընդունող տղամարդկանց շրջանում արական կրծքագեղձի քաղցկեղի հազվադեպ հաղորդումներ են եղել: Այնուամենայնիվ, համաճարակաբանական ուսումնասիրությունները տղամարդկանց շրջանում 5-ալֆա ռեդուկտազայի արգելակիչների օգտագործմամբ պայմանավորված արական կրծքագեղձի քաղցկեղի զարգացման ռիսկի աճ ցույց չեն տվել (տես 5.1 բաժինը):

Բժիշկները պետք է զգուշացնեն պացիենտներին, որ նրանք անհապաղ տեղյակ պահեն կրծքագեղձի հյուսվածքի ցանկացած փոփոխության մասին, ինչպիսիք են ուռուցքները կամ պտուկից արտադրությունները:

Երիկամային անբավարարություն

Երիկամային ծանր անբավարարություն (կրեատինինի մաքրումը ցածր է 10մլ/րոպե ցուցանիշից) ունեցող պացիենտների բուժումը պետք է իրականացնել զգուշությամբ, քանի որ այդ պացիենտների շրջանում հետազոտություններ չեն կատարվել:

Զարկերակային թերճնշում

Ուղղեկեցվածքային

Ինչպես ալֆա-1 ադրենալնկալիչների այլ անտագոնիստների դեպքում, այնպես էլ տամսուլոզինով բուժման ընթացքում, զարկերակային ճնշումը կարող է նվազել, որի արդյունքում հազվադեպ կարող է առաջանալ ուշաթափություն: Դուտտամ դեղով բուժում սկսող պացիենտներին պետք է զգուշացնել, որ ուղղեկեցվածքային թերճնշման առաջին իսկ

նշանների (գլխապտույտ, թուլություն) դեպքում, մինչև դրանց անհետանալը, նստած կամ պառկած դիրք ընդունեն:

Կեցվածքային թերճնշման առաջացման հնարավորությունը նվազագույնի հասցնելու համար, նախքան ֆոսֆոդիէսթերազա-5 ֆերմենտի արգելակիչներով բուժումը սկսելը, պացիենտը պետք է հեմոդինամիկորեն կայուն լինի ալֆա-1 ադրենալնկալիչների անտագոնիստների նկատմամբ:

Ախտանիշային

Խորհուրդ է տրվում զգուշություն ցուցաբերել ալֆա ադրենապաշարիչները, այդ թվում՝ տամսուլոզինը, ֆոսֆոդիէսթերազա-5 ֆերմենտի արգելակիչների (օրինակ՝ սիլդենաֆիլ, տադալաֆիլ, վարդենաֆիլ) հետ միաժամանակ կիրառելիս: Ալֆա-1 ադրենալնկալիչների անտագոնիստները և ֆոսֆոդիէսթերազա-5 ֆերմենտի արգելակիչները անոթալայնիչներ են, որոնք կարող են իջեցնել զարկերակային ճնշումը: Այս երկու խմբի դեղերի միաժամանակ կիրառումը կարող է հանգեցնել ախտանիշային թերճնշման առաջացման (տես 4.5 բաժինը):

Ներվիրահատական ճկուն ծիածանաթաղանթի համախտանիշ

Որոշ պացիենտների շրջանում, որոնք նախկինում բուժվել են կամ բուժվում են տամսուլոզինով, կատարակտի վիրահատության ժամանակ ի հայտ է եկել ներվիրահատական ճկուն ծիածանաթաղանթի համախտանիշ (փոքր բքի համախտանիշի տեսակ): Վիրահատության ընթացքում և դրանից հետո այս համախտանիշը կարող է մեծացնել աչքի բարդությունների առաջացման ռիսկը: Հետևաբար, խորհուրդ չի տրվում Դուտտամ դեղով բուժում սկսել այն պացիենտների շրջանում, որոնց մոտ նախատեսված է կատարակտի վիրահատություն:

Նախավիրահատական գնահատման ընթացքում կատարակտը վիրահատող բժիշկը և ակնաբուժական խումբը պետք է ճշտեն, արդյոք կատարակտի վիրահատության պատրաստվող պացիենտը բուժվում է կամ բուժվել է Դուտտամ դեղով՝ ներվիրահատական ճկուն ծիածանաթաղանթի համախտանիշը կառավարելու համար ձեռնարկվող համապատասխան միջոցառումներ ապահովելու համար:

Կատարակտի վիրահատությունից 1-2 շաբաթ առաջ տամսուլոզինի կիրառման դադարեցումը ոչ պաշտոնապես համարվում է արդյունավետ, բայց կատարակտի վիրահատությունից առաջ բուժման դադարեցման օգուտը և տևողությունը դեռևս հաստատված չէ:

Արտահոսող դեղապատիճ

Քանի որ դուտաստերիդը ներծծվում է մաշկի միջով կանայք, երեխաները և դեռահասները պետք է խուսափեն արտահոսող դեղապատիճի հետ շփումից (տես 4.6 բաժինը): Արտահոսող դեղապատիճի հետ շփվելու դեպքում շփման մակերեսն անմիջապես պետք է լվանալ օճառով և ջրով:

CYP3A4 և CYP2D6 ֆերմենտների արգելակիչներ

Տամսուլոզինի հիդրոքլորիդի զուգահեռ կիրառումը CYP3A4 ֆերմենտի ուժեղ արգելակիչների (օրինակ՝ կետոկոնազոլ) կամ ավելի քիչ՝ CYP2D6 ֆերմենտի ուժեղ արգելակիչների (օրինակ՝ պարոքսետին) հետ, կարող է մեծացնել տամսուլոզինի ազդեցությունը (տես 4.5 բաժինը):

Հետևաբար, խորհուրդ չի տրվում տամսուլոզինի հիդրոքլորիդը կիրառել CYP3A4 ֆերմենտի ուժեղ արգելակիչներ ընդունող պացիենտների շրջանում, իսկ այն պացիենտների շրջանում, ովքեր օգտագործում են CYP3A4 ֆերմենտի չափավոր արգելակիչներ, CYP2D6 ֆերմենտի ուժեղ կամ չափավոր արգելակիչներ, զուգահեռ CYP3A4 և CYP2D6 ֆերմենտների արգելակիչներ, կամ հայտնի է, որ CYP2D6 ֆերմենտի թույլ մետաբոլիզմ ունեցող պացիենտներ են, պետք է կիրառել զգուշությամբ:

Լյարդային անբավարարություն

Դուտաստերիդ/տամսուլոզինի կիրառումը լյարդի հիվանդություններ ունեցող պացիենտների շրջանում չի ուսումնասիրվել: Թույլից մինչև չափավոր լյարդային անբավարարություն ունեցող պացիենտների շրջանում Դուտամ դեղը պետք է կիրառել զգուշությամբ (տես 4.2, 4.3 և 5.2 բաժինները):

Դուտամ դեղը պարունակում է սոյայի լեցիտին, որը կարող է պարունակել սոյայի յուղ: Հակացուցված է գետնանուշի կամ սոյայի նկատմամբ ակերգիայի առկայության դեպքում:

Դուտամ դեղը պարունակում է պրոպիլենգլիկոլ և նատրիում:

Դուտամ դեղի յուրաքանչյուր դեղապատիճ պարունակում է մոտավորապես 103 մգ պրոպիլենգլիկոլ:

Դուտամ դեղի յուրաքանչյուր դեղապատիճ պարունակում է 1 մմոլ-ից պակաս նատրիում (23 մգ), ինչը նշանակում է՝ այն էապես «ազատ է նատրիումից»:

4.5 Փոխազդեցությունները այլ դեղերի հետ կամ այլ բնույթի փոխազդեցություններ

Դուտաստերիդ/տամսուլոզինի հետ այլ դեղերի փոխազդեցությունների վերաբերյալ ուսումնասիրություններ չեն իրականացրել: Հետևյալ տեսակետներն արտացոլում են առանձին բաղադրատարրերի վերաբերյալ առկա տեղեկատվությունը:

Դուտաստերիդ

Դուտաստերիդով բուժման ընթացքում արյան շիճուկում շագանակագեղձի սպեցիֆիկ հակամարմնի մակարդակի իջեցման և շագանակագեղձի քաղցկեղի հայտնաբերման վերաբերյալ տեղեկատվությունը տես 4.4 բաժնում:

Այլ դեղերի ազդեցությունը դուրաստերիդի դեղակինետիկայի վրա

Դուտաստերիդը հիմնականում արտազատվում է մետաբոլիզմի միջոցով: In vitro ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ CYP3A4 և CYP3A5 ֆերմենտները խթանում են այդ մետաբոլիզմը: CYP3A4 ֆերմենտի ուժեղ արգելակիչների հետ փոխազդեցության պաշտոնական ուսումնասիրություններ չեն իրականացվել:

Այնուամենայնիվ, պոպուլյացիայում կատարված դեղակինետիկական հետազոտությունում, այլ պացիենտների հետ համեմատած՝ դուտաստերիդի շիճուկային կոնցենտրացիան միջինում համապատասխանաբար 1,6 և 1,8 անգամ բարձր է եղել վերապամիլով կամ

դիլթիազեմով (CYP3A4 ֆերմենտի չափավոր արգելակիչներ և P-գլիկոպրոտեինի արգելակիչներ) միաժամանակյա բուժում ստացող փոքրաթիվ պացիենտների շրջանում:

Դուտաստերիդի և CYP3A4 ֆերմենտի ուժեղ արգելակիչների (օրինակ՝ ներքին ընդունման ռիտոնավիր, ինդինավիր, նեֆազոդոն, իտրակոնազոլ, կետոկոնազոլ) համակցված երկարատև կիրառումը կարող է բարձրացնել դուտաստերիդի շիճուկային կոնցենտրացիան: Դուտաստերիդի ուժեղացած ազդեցությամբ 5 ալֆա-ռեդուկտազայի հետագա արգելակումը հավանական չէ:

Այնուամենայնիվ, կողմնակի ազդեցությունների ի հայտ գալու դեպքում պետք է դիտարկել դուտաստերիդի դեղաչափման հաճախականության նվազեցումը: Պետք է նշել, որ ֆերմենտի արգելակման դեպքում երկարատև կիսատրոհման փուլը հնարավոր է ավելի երկարաձգվի, և մինչև նոր հավասարակշռված վիճակի հասնելը կարող է պահանջվել ավելի քան 6 ամսվա միաժամանակյա բուժում:

Դուտաստերիդի 5 մգ մեկանգամյա դեղաչափի ընդունումից 1 ժամ անց 12 գ խոլեստիրամինի կիրառումը դուտաստերիդի դեղակինետիկայի վրա չի ազդել:

Դուտաստերիդի ազդեցությունը այլ դեղերի դեղակինետիկայի վրա

Առողջ տղամարդկանց շրջանում երկու շաբաթ տևողությամբ փոքր ուսումնասիրության (n=24) ընթացքում դուտաստերիդը (օրական 0,5 մգ) չի ազդել տամսուլոզինի կամ տերազոսինի դեղակինետիկայի վրա: Այս ուսումնասիրությունում դեղադինամիկական փոխազդեցություն, նույնպես, չի դիտվել:

Դուտաստերիդը չի ազդում վարֆարինի կամ դիգօքսինի դեղակինետիկայի վրա: Դա նշանակում է, որ դուտաստերիդը չի արգելակում/խթանում CYP2C9 ֆերմենտը կամ P-գլիկոպրոտեինի փոխադրիչը: In vitro փոխազդեցության ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ դուտաստերիդը չի արգելակում CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 կամ CYP3A4 ֆերմենտները:

Տամսուլոզին

Տամսուլոզինի հիդրոքլորիդի միաժամանակյա կիրառումը զարկերակային ճնշումը նվազեցնող դեղերի հետ՝ այդ թվում անզգայացնող միջոցներ, ֆոսֆոդիէսթերազա-5 ֆերմենտի արգելակիչներ կամ այլ ալֆա-1 ադրենալնալիչների անտագոնիստներ, կարող է հանգեցնել թերճնշումային ազդեցության ուժեղացմանը: Դուտաստերիդ/տամսուլոզինը չպետք է համակցված կիրառել ալֆա-1 ադրենալնալիչների այլ անտագոնիստների հետ:

Տամսուլոզինի հիդրոքլորիդի և կետոկոնազոլի (CYP3A4 ֆերմենտի ուժեղ արգելակիչ) միաժամանակյա կիրառումը հանգեցրել է տամսուլոզինի C_{max} -ի և AUC-ի բարձրացմանը՝ համապատասխանաբար 2,2 և 2,8 գործակցով: Տամսուլոզինի հիդրոքլորիդի և պարօքսետինի (CYP2D6 ֆերմենտի ուժեղ արգելակիչ) միաժամանակյա կիրառումը հանգեցրել է տամսուլոզինի հիդրոքլորիդի C_{max} - ի և AUC- ի բարձրացմանը՝ համապատասխանաբար 1,3 և 1,6 գործակցով:

Նմանատիպ բարձրացում սպասելի է CYP2D6 ֆերմենտի թույլ մետաբոլիզմ ունեցող պացիենտների շրջանում՝ ուժեղ մետաբոլիզմ ունեցողների համեմատությամբ, երբ համակցված կիրառվում է CYP3A4 ֆերմենտի ուժեղ արգելակիչի հետ: Տամսուլոզինի

հիդրոքլորիդի հետ CYP3A4 և CYP2D6 ֆերմենտների արգելակիչների համակցված կիրառման հետևանքները կլինիկորեն չեն գնահատվել, սակայն առկա է տամսուլոզինի ազդեցության զգալի ուժեղացման հավանականություն (տես 4.4 բաժինը):

Տամսուլոզինի հիդրոքլորիդի (0,4 մգ) և ցիմետիդինի (400 մգ յուրաքանչյուր 6 ժամը մեկ անգամ՝ 6 օր տևողությամբ) համակցված կիրառումը հանգեցրել է տամսուլոզինի հիդրոքլորիդի մաքրման նվազեցման (26%) և AUC-ի բարձրացման (44%): Դուտաստերիդ/տամսուլոզինը ցիմետիդինի հետ կիրառելիս պետք է ցուցաբերել զգուշություն:

Տամսուլոզինի հիդրոքլորիդի և վարֆարինի միջև դեղային փոխազդեցության վերջնական ուսումնասիրություն չի իրականացվել: In vitro և in vivo սահմանափակ հետազոտությունների արդյունքները վճռորոշ չեն: Դիկլոֆենակը և վարֆարինը, այնուամենայնիվ, կարող են մեծացնել տամսուլոզինի արտազատման արագությունը: Պետք է զգուշություն ցուցաբերել՝ վարֆարինը և տամսուլոզինը միաժամանակ կիրառելիս:

Ատենոլոլի, էնալապրիլի, նիֆեդիպինի կամ թեոֆիլինի հետ տամսուլոզինի հիդրոքլորիդի միաժամանակյա կիրառման դեպքում փոխազդեցություններ չեն դիտվել: Ֆուրոսեմիդի հետ միաժամանակյա կիրառումը հանգեցնում է պլազմայում տամսուլոզինի մակարդակի իջեցմանը, բայց քանի որ այն մնում է նորմալի սահմաններում, դեղաչափի ճշգրտման անհրաժեշտություն չկա:

Ոչ դիազեպամը, և ոչ էլ պրոպրանոլոլը, եռքլորմեթիլազիդը, քլորմադինոնը, ամիտրիպտիլինը, դիկլոֆենակը, գլիբենկլամիդը կամ սիմվաստատինը մարդու արյան պլազմայում in vitro պայմաններում չեն փոխում տամսուլոզինի ազատ ֆրակցիան: Տամսուլոզինը ևս՝ դիազեպամի, պրոպրանոլոլի, եռքլորմեթիլազիդի և քլորմադինոնի ազատ ֆրակցիաները չի փոխում:

4.6. Վերարտադրողականություն, հղիություն և կրծքով կերակրման շրջան

Կանանց շրջանում Դուտամ դեղի կիրառումը հակացուցված է: Հղիության, կրծքով կերակրման, վերարտադրողականության շրջանում դուտաստերիդ/տամսուլոզինի ազդեցության վերաբերյալ հետազոտություններ չեն իրականացվել: Հետևյալ տեսակետներն արտացոլում են առանձին բաղադրատարրերի ուսումնասիրություններից ստացված տեղեկատվությունը (տես 5.3 բաժինը):

Հղիություն

Ինչպես 5-ալֆա ռեդուկտազայի այլ արգելակիչներ՝ դուտաստերիդը նույնպես արգելակում է տեստոստերոնի փոխակերպումը դիհիդրոտեստոստերոնի, և, հնարավոր է, արական սեռի պտուղ կրող կնոջ մոտ դեղի կիրառումը հանգեցնի պտղի արտաքին սեռական օրգանների զարգացման արգելակման (տես 4.4 բաժինը):

Դուտաստերիդով բուժվող պացիենտների սերմնահեղուկում հայտնաբերվել է քիչ քանակությամբ դուտաստերիդ: Հայտնի չէ, արդյոք այն բացասական ազդեցություն կունենա պտղի վրա, եթե մայրը ենթարկվի դուտաստերիդով բուժվող պացիենտի

սերմնահեղուկի ազդեցությանը (որի ռիսկն ամենամեծն է հղիության առաջին 16 շաբաթների ընթացքում):

Ինչպես 5 ալֆա-ռեղուկտազայի բոլոր արգելակիչների դեպքում, երբ պացիենտի զուգընկերը հղի է կամ կարող է հղիանալ, խորհուրդ է տրվում պացիենտին պահպանակ կիրառելու միջոցով զուգընկերոջը զերծ պահել սերմնահեղուկի ազդեցությունից:

Տամսուլոգինի հիդրոքլորիդը իգական սեռի հղի առնետների և ճագարների վրա կիրառելիս պտղի վրա վնասակար ազդեցություն չի հայտնաբերվել:

Նախակլինիկական հետազոտության տվյալները տես 5.3 բաժնում:

Կրծքով կերակրման շրջան

Հայտնի չէ՝ արդյոք դուտաստերիդը կամ տամսուլոգինը ներթափանցում է մարդու կրծքի կաթ:

Վերարտադրողականություն

Կան հաղորդումներ, որ դուտաստերիդն ազդում է առողջ տղամարդկանց սերմնահեղուկի բնութագրերի վրա (սերմնաբջիջների քանակի, սերմնահեղուկի ծավալի և սերմնաբջիջների շարժունակության նվազում) (տես 5.1 բաժինը): Պետք է նկատի ունենալ տղամարդկանց վերարտադրողականության նվազեցման հավանականությունը:

Տամսուլոգինի հիդրոքլորիդի ազդեցությունը սերմնաբջիջների քանակի կամ ֆունկցիայի վրա չի գնահատվել:

4.7 Ազդեցությունը փոխադրամիջոցներ վարելու և սարքավորումների հետ աշխատելու կարողությունների վրա

Փոխադրամիջոցներ վարելու և սարքավորումների հետ աշխատելու կարողության վրա դուտաստերիդ/տամսուլոգինի ազդեցության ուսումնասիրություններ չեն կատարվել: Այնուամենայնիվ, պացիենտներին պետք է տեղեկացնել, որ Դուտամ դեղը կիրառելիս հնարավոր է առաջանան ուղղեկեցվածքային թերճնշմամբ պայմանավորված այնպիսի ախտանիշներ, ինչպիսին գլխապտույտն է:

4.8 Կողմնակի ազդեցություններ

Ներքոնշյալ տվյալները վերաբերում են դուտաստերիդի և տամսուլոգինի համակցված կիրառման 4-ամյա CombAT (դուտաստերիդի և տամսուլոգինի համակցում) ուսումնասիրության վերլուծությանը՝ համեմատելով 4 տարվա ընթացքում օրական մեկ անգամ 0,5 մգ դուտաստերիդի և 0,4 մգ տամսուլոգինի՝ մոնոթերապիայի ձևով կամ համակցված կիրառման արդյունքները:

Միաժամանակ կիրառվող դուտաստերիդի և տամսուլոգինի համեմատությամբ ցուցադրվել է դուտաստերիդ/տամսուլոգին համակցության կենսահամարժեքությունը (տես 5.2 բաժինը): Տրամադրվել է նաև առանձին բաղադրատարրերի (դուտաստերիդ և տամսուլոգին) կողմնակի ազդեցությունների պրոֆիլների վերաբերյալ տեղեկատվություն: Պետք է հաշվի առնել, որ առանձին բաղադրատարրերի կիրառումից հաղորդված ոչ բոլոր կողմնակի ազդեցություններն են հաղորդվել դուտաստերիդ/տամսուլոգին համակցության համար, և դրանք ներառված են դեղը նշանակող բժշկին անհրաժեշտ տեղեկատվության համար:

4-ամյա CombAT ուսումնասիրությունից ստացված տվյալները ցույց են տվել, որ դեղով պայմանավորված կողմնակի երևույթի՝ հետազոտողների կողմից գնահատված ցանկացած դեպք, բուժման առաջին, երկրորդ, երրորդ և չորրորդ տարիներին դուռաստերիդի և տամսուլոզինի համակցված կիրառման ընթացքում կազմել է համապատասխանաբար 22%, 6%, 4% և 2%, դուռաստերիդի մոնոթերապիայի համար՝ 15%, 6%, 3% և 2%, տամսուլոզինի մոնոթերապիայի համար՝ 13%, 5%, 2% և 2%:

Միաժամանակյա բուժում ստացող խմբում բուժման առաջին տարում կողմնակի երևույթների առավել շատ դեպքերը պայմանավորված են եղել այս խմբում վերարտադրողականության խանգարումների, մասնավորապես՝ սերմնաժայթքման խանգարումների առավել շատ դեպքերով:

CombAT, շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայի մոնոթերապիայի կլինիկական և REDUCE ուսումնասիրություններում դեղով պայմանավորված կողմնակի երևույթների՝ հետազոտողների կողմից գնահատված դեպքերը, բուժման առաջին տարվա ընթացքում կազմել են 1 % կամ ավելի՝ ինչպես ցուցադրված է ստորև ներկայացված աղյուսակում:

Բացի այդ, տամսուլոզինի ստորև թվարկված կողմնակի ազդեցությունները հիմնված են հանրության շրջանում առկա տեղեկատվության վրա: Համակցված բուժման դեպքում կողմնակի ազդեցությունների առաջացման հաճախականությունը կարող է մեծանալ:

Կլինիկական փորձարկումների ընթացքում հայտնաբերված կողմնակի ազդեցություններն ըստ հանդիպման հաճախականության.

Հաճախ ($\geq 1/100$ -ից մինչև $< 1/10$), ոչ հաճախ ($\geq 1/1000$ -ից մինչև $< 1/100$), հազվադեպ ($\geq 1/10000$ -ից մինչև $< 1/1000$), շատ հազվադեպ ($< 1/10000$): Յուրաքանչյուր օրգան համակարգի խմբում կողմնակի ազդեցությունները ներկայացված են ըստ դրանց ծանրության աստիճանի նվազման:

| Դասակարգում ըստ օրգան համակարգերի | Կողմնակի ազդեցություններ | Դուռաստերիդ+տամսուլոզին^ա | Դուռաստերիդ | Տամսուլոզին^գ |
|--|--|--|-----------------------|--------------------------------|
| <i>Նյարդային համակարգի խանգարումներ</i> | Ուշաթափություն | - | - | Հազվադեպ |
| | Գլխապտույտ | Հաճախ | - | Հաճախ |
| | Գլխացավ | - | - | Ոչ հաճախ |
| <i>Սիրտի խանգարումներ</i> | Սրտային անբավարարություն (ընդհանուր հասկացություն ¹) | Ոչ հաճախ | Ոչ հաճախ ² | - |
| | Սրտխփոց | - | - | Ոչ հաճախ |
| <i>Անոթային խանգարումներ</i> | Ուղղեկեցվածքային թերճնշում | - | - | Ոչ հաճախ |
| <i>Շնչական համակարգի, կրծքային և</i> | Ռինիտ | - | - | Ոչ հաճախ |

| | | | | |
|--|--|-------|--------------------|--------------|
| <i>միջնորմային օրգանների խանգարումներ</i> | | | | |
| <i>Սրամոքս-ադիքային համակարգի խանգարումներ</i> | Փորկապություն | - | - | Ոչ հաճախ |
| | Փորլուծություն | - | - | Ոչ հաճախ |
| | Սրտխառնոց | - | - | Ոչ հաճախ |
| | Փսխում | - | - | Ոչ հաճախ |
| <i>Մաշկի և ենթամաշկային հյուսվածքների խանգարումներ</i> | Անոթանյարդային այտուց | - | - | Հազվադեպ |
| | Սթիվեն-Ջոնսոնի համախտանիշ | - | - | Շատ հազվադեպ |
| | Եղնջացան | - | - | Ոչ հաճախ |
| | Ցան | - | - | Ոչ հաճախ |
| | Քոր | - | - | Ոչ հաճախ |
| <i>Վերարտադրողականության համակարգի և կրծքագեղձի խանգարումներ</i> | Պրիապիզմ | - | - | Շատ հազվադեպ |
| | Իմպոտենցիա ² | Հաճախ | Հաճախ ^բ | - |
| | Լիբիդոյի փոփոխություն (նվազում) ³ | Հաճախ | Հաճախ ^բ | - |
| | Սերմնաժայթքման խանգարումներ ^{3*} | Հաճախ | Հաճախ ^բ | Հաճախ |
| | Կրծքագեղձի խանգարումներ ² | Հաճախ | Հաճախ ^բ | - |
| <i>Ընդհանուր խանգարումներ և փոփոխություններ կիրառման տեղում</i> | Ասթենիա | - | - | Ոչ հաճախ |

^ա. Դուտաստերիդ + տամսուլոզին՝ ըստ CombAT ուսումնասիրության այս կողմնակի ազդեցությունների հաճախականությունները նվազում են բուժման 1-4 տարիների ընթացքում:

^բ. Դուտաստերիդ՝ ըստ շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայի մոնոթերապիայի կլինիկական հետազոտությունների:

^գ. Տամսուլոզին՝ ըստ տամսուլոզինի ԵՄ հիմնական անվտանգության պրոֆիլի:

^դ. REDUCE ուսումնասիրություն (տես 5.1 բաժինը):

¹. «Սրտային անբավարարություն» ընդհանուր հասկացությունը ներառում է կանգային սրտային անբավարարություն, սրտային անբավարարություն, ձախ փորոքային

անբավարարություն, սուր սրտային անբավարարություն, կարդիոգեն շոկ, սուր ձախ փորոքային անբավարարություն, աջ փորոքային անբավարարություն, սուր աջ փորոքային անբավարարություն, փորոքային անբավարարություն, սիրտ-թոքային անբավարարություն, կանգային կարդիոմիոպաթիա:

².Ներառում է կրծքագեղձի զգայունության բարձրացումը և կրծքագեղձի մեծացումը:

³.Վերարտադրողականության համակարգի այս կողմնակի ազդեցությունները կապված են դուտաստերիդով բուժման հետ (ներառյալ մոնոթերապիան և տամսուլտոզինի հետ համակցությունը): Այս կողմնակի ազդեցությունները կարող են պահպանվել բուժումը դադարեցնելուց հետո, և դրանում դուտաստերիդի դերն անհայտ է:

⁴.Ներառում է սերմնահեղուկի ծավալի նվազումը:

Այլ տվյալներ

REDUCE ուսումնասիրությունը բացահայտել է դուտաստերիդով բուժվող տղամարդկանց շրջանում ըստ Գլխոնի սանդղակի 8-10 միավոր գնահատվող քաղցկեղների առաջացման ավելի բարձր հաճախականություն՝ համեմատած պլացեբոյի հետ (տես 4.4 և 5.1 բաժինները):

Հայտնի չէ, արդյոք շագանակագեղձի փոքրացումը պայմանավորված է դուտաստերիդի ազդեցությամբ, թե այս ուսումնասիրության արդյունքների վրա ազդող հետազոտության հետ կապված գործոններով:

Կլինիկական փորձարկումների և հետգրանցումային փուլում կիրառման ընթացքում հաղորդվել է տղամարդկանց կրծքագեղձի քաղցկեղի մասին (տես 4.4 բաժինը):

Հետգրանցումային տվյալներ

Ամբողջ աշխարհում կիրառման հետգրանցումային փորձով պայմանավորված կողմնակի ազդեցությունները հայտնաբերվում են հետգրանցումային փուլում առկա սպոնտան բնույթի հաղորդումներով, հետևաբար կողմնակի ազդեցությունների հանդիպման ստույգ հաճախականություն հայտնի չէ:

Դուտաստերիդ

Իմունային համակարգի խանգարումներ

Անհայտ հաճախականությամբ՝ ալերգիկ ռեակցիաներ, այդ թվում՝ ցան, քոր, եղնջացան, տեղային այտուց և անոթանյարդային այտուց:

Հոգեկան խանգարումներ

Անհայտ հաճախականությամբ՝ դեպրեսիա:

Մաշկի և ենթամաշկային հյուսվածքների խանգարումներ

Ոչ հաճախ՝ մազաթափություն (առաջին հերթին մարմնի մազաթափություն), հիպերտրիխոզ:

Վերարտադրողականության համակարգի և կրծքագեղձի խանգարումներ

Անհայտ հաճախականությամբ՝ ամորձիների ցավ, ամորձիների այտուց:

Տամսուլտոզին

Հետգրանցումային փուլում՝ դիտարկման ընթացքում, կատարակտի վիրահատության ժամանակ փոքր բքի համախտանիշի տեսակ համարվող ներվիրահատական ճկուն

ծիածանաթաղանթի համախտանիշի վերաբերյալ հաղորդումները կապված են եղել ալֆա-1 ադրենալնկալիչների անտագոնիստների, այդ թվում՝ տամսուլոզինի, կիրառման հետ (տես 4.4 բաժինը):

Բացի այդ, տամսուլոզինի օգտագործմամբ պայմանավորված հաղորդվել է նաև նախասրտերի ֆիբրիլյացիայի, առիթմիայի, հաճախասրտության, հևոցի, քթից արյունահոսության, տեսողության պղտորման, տեսողության խանգարման, *բազմաձև էրիթեմայի, շերտազատվող (էքսֆոլիատիվ) մաշկաբորբի*, սերմնաժայթքման խանգարումների, ռետրոգրադ սերմնաժայթքման, սերմնաժայթքման անբավարարության և բերանում չորության առաջացման մասին: Հնարավոր չէ ստույգ հաստատել կողմնակի ազդեցությունների հաճախականությունը և տամսուլոզինի դերը դրանց առաջացման մեջ:

Կասկածելի կողմնակի ազդեցությունների վերաբերյալ հաղորդում

Հետգրանցումային փուլում կասկածելի կողմնակի ազդեցությունների մասին հաղորդելը կարևոր է: Դա հնարավորություն է տալիս շարունակաբար գնահատել դեղի կիրառմամբ պայմանավորված ռիսկերի և ակնկալվող օգուտի հարաբերակցությունը: Առողջապահության համակարգի մասնագետները կասկածելի կողմնակի ազդեցությունների մասին կարող են առցանց հաղորդել ՀՀ ԱՆ ակադեմիկոս Է. Գաբրիելյանի անվան դեղերի և բժշկական տեխնոլոգիաների փորձագիտական կենտրոն՝ www.pharm.am հղումով կամ զանգահարել թեժ գիծ. հեռախոսահամարներ (+374 10) 20 05 05 և (+374 96) 22 05 05:

4.9. Գերդեղաչափում

Դուտաստերիդ/տամսուլոզինի գերդեղաչափման վերաբերյալ տվյալներ չկան: Հետևյալ տեսակետներն արտացոլում են առանձին բաղադրատարրերի վերաբերյալ առկա տեղեկատվությունը:

Դուտաստերիդ

Կամավորների շրջանում կատարված ուսումնասիրություններում, առանց անվտանգության լուրջ խնդիրների կիրառվել է դուտաստերիդն օրական մեկ անգամ, մինչև 40 մգ դեղաչափով (80 անգամ մեծ բուժական դեղաչափից) 7 օր տևողությամբ: Կլինիկական փորձարկումներում 6 ամսվա ընթացքում դուտաստերիդն օրական 5 մգ դեղաչափ կիրառող պացիենտների շրջանում լրացուցիչ կողմնակի ազդեցություններ ի հայտ չեն եկել, համեմատած 0,5 մգ բուժական դեղաչափ ընդունող պացիենտների, որոնց մոտ նկատվել են դրանք:

Դուտաստերիդի հատկորոշիչ հակաթույն առկա չէ, հետևաբար, գերդեղաչափման կասկածի դեպքում ախտանիշային և աջակցող բուժումը պետք է իրականացնել ըստ անհրաժեշտության:

Տամսուլոզին

Հաղորդվել է 5 մգ տամսուլոզինի հիդրոքլորիդի կիրառման արդյունքում սուր գերդեղաչափման մասին: Դիտվել է սուր թերճնշում (սիստոլիկ զարկերակային ճնշումը՝ 70 մմ սնդիկի սյուն), փսխում և փորլուծություն, որոնք բուժվել են հեղուկի ընդունմամբ, և նույն

օրը պացիենտը պատրաստ է եղել դուրսգրման: Գերդեղաչափումից առաջացող սուր թերճնշման դեպքում անհրաժեշտ է սիրտ-անոթային համակարգին օգնություն ցուցաբերել: Զարկերակային ճնշումը կարող է վերականգնվել և սրտի ռիթմը կարգավորվել պացիենտի՝ պառկած դիրք ընդունելու դեպքում: Եթե դա չի օգնում, ապա կարող են օգտագործվել ծավալը մեծացնող, և, անհրաժեշտության դեպքում նաև՝ անոթասեղմիչ միջոցներ: Պետք է վերահսկել երիկամների ֆունկցիան և իրականացնել ընդհանուր աջակցող միջոցառումներ: Քիչ հավանական է, որ դիալիզը կարող է օգնել, քանի որ տամսուլոզինը շատ ամուր է կապակցվում արյան պլազմայի սպիտակուցների հետ:

Ներծծումը կանխելու նպատակով կարելի է ձեռնարկել միջոցառումներ, օրինակ՝ առաջացնել փսխում: Մեծ քանակների դեպքում կարելի է կատարել ստամոքսի լվացում և կիրառել ակտիվացված ածուխ ու որևէ օսմոտիկ լուծողական նյութ, օրինակ՝ նատրիումի սուլֆատ:

5. ԴԵՂԱԲԱՆԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳՐԻՉՆԵՐ

Դեղաբուժական խումբ

Միզասեռական համակարգի վրա ազդող դեղեր, ալֆա-ադրենալնկալիչների անտագոնիստներ

Անատոմիական-բուժական-քիմիական ծածկագիր

G04CA52

5.1 Դեղադինամիկա

Դուտաստերիդ/տամսուլոզինը երկու դեղերի համակցություն է. դուտաստերիդ՝ 5-ալֆա ռեդուկտազայի կրկնակի արգելակիչ և տամսուլոզինի հիդրոքլորիդ՝ ալֆա-1a և ալֆա-1d ադրենալնկալիչների անտագոնիստ: Այս դեղերն ունեն ազդեցության փոխլրացնող մեխանիզմներ, որոնք արագորեն բարելավում են ախտանիշները, մեզի հոսքը և նվազեցնում են սուր միզակապության առաջացման ռիսկը և շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայի հետ կապված վիրահատական միջամտությունների անհրաժեշտությունը:

Դուտաստերիդը պաշարում է 5-ալֆա ռեդուկտազայի 1 և 2 տիպի իզոֆերմենտները, որոնք ապահովում են տեստոստերոնի փոխակերպումը դիհիդրոտեստոստերոնի:

Դիհիդրոտեստոստերոնը անդրոգեն է, որը շագանակագեղձի աճի և շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայի զարգացման հիմնական պատասխանատուն է: Տամսուլոզինն արգելակում է շագանակագեղձի հենքահյուսվածքային (ստրոմալ) հարթ մկանների և միզապարկի պարանոցի ալֆա-1a և ալֆա-1d ադրենալնկալիչները: Շագանակագեղձի ալֆա-1 ընկալիչների մոտավորապես 75 %-ը կազմում է ալֆա-1a ենթատեսակը:

Դուտաստերիդի միաժամանակյա կիրառումը տամսուլոզինի հետ

Հետևյալ տեսակետներն արտացոլում են դուտաստերիդով և տամսուլոզինով համակցված բուժման վերաբերյալ առկա տեղեկատվությունը:

4-ամյա բազմակենտրոն, բազմազգային, ռանդոմիզացված կրկնակի կույր, զուգահեռ խմբերով ուսումնասիրություններում, օրական 0,5 մգ դուտաստերիդի (n = 1623), օրական 0,4 մգ տամսուլոզինի (n = 1611) կամ 0,5 մգ դուտաստերիդի և 0,4 մգ տամսուլոզինի (n =

1610) միաժամանակյա կիրառումը գնահատվել է շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայի՝ չափավորից մինչև ծանր ախտանիշներով տղամարդկանց շրջանում, ովքեր ունեցել են ≥ 30 մլ շագանակագեղձի ծավալ և շագանակագեղձի սպեցիֆիկ հակամարմնի՝ 1,5 – 10 նգ/մլ միջակայքում գտնվող արժեքներ:

Պացիենտների մոտավորապես 53%-ը նախկինում ընդունել է 5-ալֆա ռեդուկտազայի արգելակիչ կամ ալֆա-1 ադրենալնկալիչի անտագոնիստ:

Բուժման առաջին երկու տարվա ընթացքում արդյունավետության հիմնական վերջնակետերն էին Շագանակագեղձի ախտանիշների միջազգային գնահատման համակարգում (IPSS սանդղակ) փոփոխությունը. 8 միավորից բաղկացած գործիքակազմ (հիմնված միզասեռական համակարգի հիվանդությունների մասնագետների ամերիկյան ասոցիացիայի կողմից կազմված հարցաշարի վրա), որում ներառված է նաև կյանքի որակին վերաբերող լրացուցիչ հարց: 2 տարվա ընթացքում արդյունավետության երկրորդային վերջնակետերը ներառում էր մեզի հոսքի առավելագույն արագությունը (Q_{max}) և շագանակագեղձի ծավալը:

Ըստ Շագանակագեղձի ախտանիշների միջազգային գնահատման համակարգի՝ դեղերի համակցությունը ցուցաբերեց նշանակալի արդյունք դուտաստերիդի համեմատ 3-րդ, տամսուլոզինի համեմատ՝ 9-րդ ամսից սկսած: Առավելագույն արագության (Q_{max}) համար դեղերի համակցությունը նշանակալի էր 6-րդ ամսից սկսած՝ համեմատած երկուսի՝ դուտաստերիդի և տամսուլոզինի, հետ:

Դուտաստերիդի և տամսուլոզինի համակցությունը կիրառելու դեպքում ախտանիշները բարելավվում են ավելի լավ, քան՝ յուրաքանչյուր դեղի առանձին կիրառումը: Դուտաստերիդի և տամսուլոզինի միաժամանակյա կիրառմամբ բուժումը 2 տարի անց ցույց տվեց վիճակագրորեն նշանակալի ճշգրտված՝ ախտանիշների գնահատման ելային արժեքից -6,2 միավորով միջին բարելավում:

Մեզի հոսքի արագության ճշգրտված միջին բարելավումը ելային արժեքից միաժամանակյա բուժման դեպքում 2,4 մլ/վրկ էր, 1,9 մլ/վրկ՝ դուտաստերիդով և 0,9 մլ/վրկ՝ տամսուլոզինով բուժման դեպքում: Շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայի ազդեցության ցուցիչի ճշգրտված միջին բարելավումը միաժամանակյա բուժման դեպքում ելային արժեքից պակաս էր 2,1 միավորով, 1,7 միավորով պակաս՝ դուտաստերիդով և 1,5 միավորով պակաս՝ տամսուլոզինով բուժման դեպքում:

Մեզի հոսքի արագության և շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայի ազդեցության ցուցիչի բարելավումները վիճակագրորեն նշանակալի էին դուտաստերիդով և տամսուլոզինով միաժամանակյա բուժման դեպքում՝ դուտաստերիդի և տամսուլոզինի մոնոթերապիաների հետ համեմատած:

Բուժման 2-րդ տարվանից հետո շագանակագեղձի ընդհանուր ծավալի և անցումային գոտու ծավալի նվազումը վիճակագրորեն նշանակալի էր միաժամանակյա բուժման դեպքում՝ տամսուլոզինի մոնոթերապիայի համեմատ:

4 տարվա բուժման արդյունավետության հիմնական վերջնակետը սուր միզակապության առաջին դեպքի կամ շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայի հետ կապված վիրահատության ժամանակն էր: Դուտաստերիդի և տամսուլոզինի համակցության կիրառումը, բուժման 4-րդ տարվանից հետո վիճակագրորեն նշանակալի նվազեցրեց սուր միզակապության կամ շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայի հետ կապված վիրահատության անհրաժեշտության ռիսկը (65,8% ռիսկի նվազում $p < 0,001$ [95% վստահության միջակայքեր՝ 54,7%-ից 74,1%])՝ տամսուլոզինի մոնոթերապիայի հետ համեմատած:

Սուր միզակապության կամ շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայի հետ կապված վիրահատության դեպքերն ըստ 4-րդ տարվա տվյալների կազմել է 4,2%՝ համակցված բուժման և 11,9%՝ տամսուլոզինով բուժման համար ($p < 0,001$): Դուտաստերիդի մոնոթերապիայի հետ համեմատած, դուտաստերիդով և տամսուլոզինով համակցված բուժումը 19,6%-ով նվազեցրել է սուր միզակապության կամ շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայի հետ կապված վիրահատության ռիսկը ($p = 0,18$ [95% վստահության միջակայքեր՝ 10,9% - 41,7%]): Սուր միզակապության կամ շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայի հետ կապված վիրահատության դեպքերն ըստ դուտաստերիդով բուժման 4-րդ տարվա կազմել է 5,2%:

Բուժման 4-րդ տարվանից հետո արդյունավետության երկրորդային վերջնակետը ներառել է շագանակագեղձի ախտանիշների միջազգային գնահատման համակարգում կլինիկական առաջընթացի (սահմանվում է որպես ընդհանուր հասկացություն. ըստ շագանակագեղձի ախտանիշների միջազգային գնահատման համակարգի՝ նվազեցում ≥ 4 միավորով, շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայի հետ կապված սուր միզակապության դեպքեր, անմիզապահություն, միզուղիների վարակ, երիկամային անբավարարություն) շագանակագեղձի ախտանիշների միջազգային գնահատման միավորի, մեզի հոսքի առավելագույն արագության (Q_{max}) և շագանակագեղձի ծավալի փոփոխություն: Շագանակագեղձի ախտանիշների միջազգային գնահատման համակարգը (IPSS) 8 միավորից բաղկացած գործիքակազմ է, որում ներառված է նաև կյանքի որակին վերաբերող լրացուցիչ հարց: Ստորև ներկայացված են 4 տարվա բուժման արդյունքները.

| Ցուցանիշ | Կոնկրետ ժամանակ | Դուտաստերիդի և տամսուլոզինի համակցություն | Դուտաստերիդ | Տամսուլոզին |
|--|------------------------|--|--------------------|--------------------|
| <i>Սուր միզակապություն կամ շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայի հետ կապված վիրահատություն (%)</i> | դեպքեր 48-րդ ամսում | 4,2 | 5,2 | 11,9ա |
| <i>Կլինիկական առաջընթաց* (%)</i> | 48-րդ ամիս | 12,6 | 17,8բ | 21,5ա |

| | | | | |
|--|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| Շագանակագեղձի ախտանիշների միջազգային գնահատման համակարգ (միավորներ) | [Ելակետային] 48-րդ ամիս (Փոփոխություն ելակետայինից) | [16,6] -6,3 | [16,4] -5,3բ | [16,4] -3,8ա |
| Q_{max} (մլ/վրկ) | [Ելակետային] 48-րդ ամիս (Փոփոխություն ելակետայինից) | [10,9] 2,4 | [10,6] 2,0 | [10,7] 0,7ա |
| Շագանակագեղձի ծավալ (մլ) | [Ելակետային] 48-րդ ամիս (% Փոփոխություն ելակետայինից) | [54,7] -27,3 | [54,6] -28,0 | [55,8] +4,6ա |
| Շագանակագեղձի անցումային գոյրու ծավալ (մլ)# | [Ելակետային] 48-րդ ամիս (% Փոփոխություն ելակետայինից) | [27,7] -17,9 | [30,3] -26,5 | [30,5] 18,2ա |
| Շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայի ազդեցության ցուցիչ (BII) (միավորներ) | [Ելակետային] 48-րդ ամիս (Փոփոխություն ելակետայինից) | [5,3] -2,2 | [5,3] -1,8բ | [5,3] -1,2ա |
| Շագանակագեղձի ախտանիշների միջազգային գնահատման համակարգի 8-րդ հարց (շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայի հետ կապված առողջական վիճակ) (միավորներ) | [Ելակետային] 48-րդ ամիս (Փոփոխություն ելակետայինից) | [3,6] -1,5 | [3,6] -1,3բ | [3,6] -1,1ա |

Ելակետային արժեքները միջին արժեքներ են, իսկ ելակետայինից փոփոխությունները՝ ճշգրտված միջին փոփոխություններ են:

*Կլինիկական առաջընթացը սահմանվում է որպես ընդհանուր հասկացություն. շագանակագեղձի ախտանիշների միջազգային գնահատման համակարգում նվազեցում ≥ 4 միավորով, շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայի հետ կապված սուր միզակապության դեպքեր, անմիզապահություն, միզուղիների վարակ և երիկամային անբավարարություն:

Չափված է ընտրված տարածքներում/վայրերում (պատահական ընտրված պացիենտների 13 %-ը):

ա. 48-րդ ամսում դուտաստերիդի և տամսուլոզինի համակցությունը նշանակալի էր ($p < 0,001$)՝ տամսուլոզինի համեմատ

բ. 48-րդ ամսում դուտաստերիդի և տամսուլոզինի համակցությունը նշանակալի էր ($p < 0,001$)՝ դուտաստերիդի համեմատ

Դուտաստերիդ

Առաջնային արդյունավետության երկամյա բազմակենտրոն, բազմազգային, պլացեբո հսկմամբ, կրկնակի կույր երեք ուսումնասիրություններում գնահատվել է օրական 0,5 մգ դուտաստերիդի կիրառումը կամ պլացեբոն՝ շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայի չափավորից մինչև ծանր ախտանիշներ ունեցող 4325 տղամարդկանց շրջանում, ովքեր ունեցել են ≥ 30 մլ շագանակագեղձի ծավալ և շագանակագեղձի սպեցիֆիկ հակամարմնի՝ 1,5 – 10 նգ/մլ միջակայքում ընկած արժեքներ:

Այնուհետև ուսումնասիրությունները շարունակվել են բաց փուլով և երկարաձգվել են մինչև 4 տարի, իսկ հետազոտությունում մնացած բոլոր պացիենտները ստացել են դուտաստերիդ նույն՝ 0,5 մգ դեղաչափով: Ի սկզբանե պլացեբո-ռանդոմիզացված պացիենտների 37 %-ը և դուտաստերիդ-ռանդոմիզացված պացիենտների 40 %-ը 4 տարվա ընթացքում շարունակվել են մասնակցել ուսումնասիրությանը:

Բաց փուլի երկարաձգմամբ ուսումնասիրությունում մասնակցած 2340 անհատների մեծամասնությունն (71%) ավարտել է բաց փուլով բուժման լրացուցիչ 2 տարվա կուրս:

Կլինիկական արդյունավետության ամենակարևոր ցուցանիշներն են եղել միզասեռական համակարգի հիվանդությունների մասնագետների ամերիկյան ասոցիացիայի ախտանիշային ցուցիչը, մեզի հոսքի առավելագույն արագությունը (Q_{max}), սուր միզակապության և շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայի հետ կապված վիրահատության դեպքերը:

Միզասեռական համակարգի հիվանդությունների մասնագետների ամերիկյան ասոցիացիայի ախտանիշային ցուցիչը շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայի հետ կապված ախտանիշների վերաբերյալ 7 կետից բաղկացած հարցաշար է՝ 35 առավելագույն միավորով: Սկզբում միջին միավորը կազմել է մոտավորապես 17: Վեց ամսվա, մեկ և երկու տարվա բուժումից հետո պլացեբոյի խմբում դիտվել է միջին բարելավում՝ համապատասխանաբար 2,5, 2,5 և 2,3 միավորով, մինչդեռ դուտաստերիդի խմբում՝ համապատասխանաբար 3,2, 3,8 և 4,5 միավորով:

Խմբերի միջև տարբերությունը եղել է վիճակագրորեն նշանակալի է: Ախտանիշային ցուցիչի բարելավումը, որը դիտվել է կրկնակի կույր բուժման առաջին 2 տարիների ընթացքում, պահպանվել է նաև բաց փուլի երկարաձգմամբ 2 տարվա լրացուցիչ ուսումնասիրությունների ընթացքում:

Մեզի հոսքի առավելագույն արագություն (Q_{max})

Մեզի հոսքի առավելագույն արագության միջին ելակետային արժեքն ուսումնասիրությունների համար եղել է մոտավորապես 10 մլ/վրկ (նորմայում $Q_{max} \geq 15$ մլ/վրկ): Մեկ և երկու տարվա բուժումից հետո պլացեբո խմբում հոսքի արագությունը

բարելավվել է համապատասխանաբար 0,8 և 0,9 մլ/վրկ-ով, իսկ դուտաստերիդի խմբում՝ համապատասխանաբար 1,7 և 2,0 մլ/վրկ-ով:

Խմբերի միջև այս տարբերությունը վիճակագրորեն նշանակալի էր 1-24-րդ ամիսների ընթացքում: Մեզի հոսքի առավելագույն արագության մեծացումը, որը դիտվել էր կրկնակի կույր բուժման առաջին 2 տարիների ընթացքում, պահպանվել է նաև բաց փուլի երկարաձգմամբ 2 տարվա լրացուցիչ ուսումնասիրությունների ընթացքում:

Սուր միզակապություն և վիրահատական միջամտություն

2 տարի տևողությամբ բուժումից հետո, սուր միզակապության դեպքերը պլացեբո խմբում կազմել է 4,2 %՝ համեմատած դուտաստերիդի խմբի 1,8 %-ի հետ (57% ռիսկի նվազում): Այս տարբերությունը վիճակագրորեն նշանակալի է և նշանակում է, որ 42 պացիենտ (95% վստահության միջակայքեր՝ 30-73) երկու տարի պետք է բուժվի՝ սուր միզակապության մեկ դեպքից խուսափելու համար:

2 տարվա բուժումից հետո շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայի հետ կապված վիրահատությունների դեպքերը պլացեբո խմբում կազմել է 4,1%, դուտաստերիդի խմբում՝ 2,2% (48% ռիսկի նվազում): Այս տարբերությունը վիճակագրորեն նշանակալի է և նշանակում է, որ 51 պացիենտ (95% վստահության միջակայքեր 33-109) երկու տարի պետք է բուժվի՝ մեկ վիրահատական միջամտությունից խուսափելու համար:

Մազածածկույթ

Դուտաստերիդի ազդեցությունը մազածածկույթի վրա 3-րդ փուլի ծրագրի ընթացքում պաշտոնապես չի ուսումնասիրվել, այնուամենայնիվ, 5-ալֆա ռեդուկտազայի արգելակիչները կարող են նվազեցնել մազաթափությունը և կարող են առաջացնել մազերի աճ՝ արական տիպի մազաթափություն ունեցող պացիենտների շրջանում (արական անդրոգեն մազաթափություն):

Վահանաձև գեղձի ֆունկցիա

Վահանաձև գեղձի ֆունկցիան առողջ տղամարդկանց շրջանում գնահատվել է մեկամյա ուսումնասիրության ընթացքում: Դուտաստերիդով բուժման ընթացքում ազատ թիրոքսինի մակարդակը կայուն է եղել, բայց թիրեոտրոպ հորմոնի մակարդակը փոքր-ինչ բարձրացել է (0,4 մկՄՄ/մլ-ով)՝ բուժման մեկ տարվա ավարտին գտնվող պլացեբոյի համեմատ:

Այնուամենայնիվ, թիրեոտրոպ հորմոնի փոփոխությունները կլինիկորեն նշանակալի չեն համարվել, քանի որ թիրեոտրոպ հորմոնի մակարդակը եղել է փոփոխական, թիրեոտրոպ հորմոնի միջին միջակայքեր (1,4 – 1,9 մկՄՄ/մլ) մնացել են նորմայի սահմաններում (0,5 - 5/6 մկՄՄ/մլ), ազատ թիրոքսինի մակարդակը նորմայի սահմաններում եղել է կայուն և նույնը՝ ինչպես պլացեբոյով, այնպես էլ դուտաստերիդով բուժման դեպքում: Բոլոր կլինիկական ուսումնասիրություններում չի եղել ապացույց, որ դուտաստերիդը բացասաբար է անդրադառնում վահանաձև գեղձի ֆունկցիայի վրա:

Կրծքագեղձի նորագոյացություն

2-ամյա կլինիկական փորձարկումներում, որի ընթացքում տարեկան 3374 պացիենտ ենթարկվել է դուտաստերիդի ազդեցությանը, և 2 տարվա երկարաձգմամբ բաց

ուսումնասիրությունում գրանցվելու պահին, դուտաստերիդով բուժվող պացիենտների շրջանում հաղորդվել է արական կրծքագեղձի քաղցկեղի 2, իսկ պլացերո ստացող պացիենտների շրջանում՝ 1 դեպք:

4-ամյա CombAT և REDUCE կլինիկական փորձարկումներում, որի ընթացքում տարեկան 17489 պացիենտ ենթարկվել է դուտաստերիդի և 5027 պացիենտ՝ դուտաստերիդի և տամսուլոզինի համակցության ազդեցությանը, բուժման որևէ խմբում կրծքագեղձի քաղցկեղի դեպքեր չեն արձանագրվել:

Դեպքերը հսկող երկու համաճարակաբանական ուսումնասիրություններ, որոնցից մեկը կատարվել է՝ ԱՄՆ-ում ($n = 339$ կրծքագեղձի քաղցկեղի դեպքեր և $n = 6780$ հսկիչ խումբ), մյուսը՝ Միացյալ Թագավորությունների առողջապահական տվյալների բազայում ($n = 398$ կրծքագեղձի քաղցկեղի դեպքեր և $n = 3930$ հսկիչ խումբ), տղամարդկանց շրջանում 5-ալֆա ռեդուկտազայի արգելակիչների օգտագործմամբ պայմանավորված կրծքագեղձի քաղցկեղի զարգացման ռիսկի աճ ցույց չեն տվել (տես 4.4 բաժինը):

Առաջին ուսումնասիրության արդյունքները տղամարդկանց կրծքագեղձի քաղցկեղի առաջացման հետ դրական կապ ցույց չեն տվել (կրծքագեղձի քաղցկեղի ախտորոշումից առաջ օգտագործման ≥ 1 տարվա կիրառման հարաբերական ռիսկը՝ համեմատած <1 տարվա կիրառման հետ. $0,70$: 95% վստահության միջակայքեր՝ $0,34, 1,45$): Երկրորդ ուսումնասիրության ընթացքում 5-ալֆա ռեդուկտազայի արգելակիչների օգտագործման հետ կապված կրծքագեղձի քաղցկեղի գնահատված հավանականության գործակիցը չօգտագործման համեմատ կազմել է՝ $1,08$, 95% վստահության միջակայքեր՝ $0,62, 1,87$:

Տղամարդկանց կրծքագեղձի քաղցկեղի առաջացման և դուտաստերիդի երկարատև կիրառման միջև պատճառահետևանքային կապ հաստատված չէ:

Ազդեցությունը տղամարդկանց վերարտադրողականության վրա

Օրական $0,5$ մգ դուտաստերիդի ազդեցությունը սերմնահեղուկի բնութագրերի վրա գնահատվել է 18-52 տարեկան առողջ կամավորների շրջանում՝ ($n = 27$ դուտաստերիդ, $n = 23$ պլացերո) բուժման 52 շաբաթվա և բուժմանը հաջորդող 24 շաբաթվա ընթացքում:

52 շաբաթվա ընթացքում ելակետայի տվյալներից սերմնաբջիջների ընդհանուր քանակի, սերմնահեղուկի ծավալի և սերմնաբջիջների շարժունակության միջին տոկոսային նվազումը դուտաստերիդի խմբում կազմել է համապատասխանաբար 23%, 26% և 18%, որը ճշգրտվել է ըստ պլացերո խմբում ելակետային տվյալների փոփոխությունների: Սերմնաբջիջների կոնցենտրացիայի և սերմնաբջիջների կազմաբանության վրա ազդեցություն չի եղել: 24 շաբաթվա դիտարկումից հետո դուտաստերիդի խմբում սերմնաբջիջների ընդհանուր քանակի միջին տոկոսային փոփոխությունը ելակետային տվյալից 23% ցածր է եղել:

Մինչդեռ բոլոր ցուցանիշների միջին արժեքները ցանկացած պահին մնացել են նորմայի սահմաններում և չեն համապատասխանել կլինիկորեն նշանակալի փոփոխությունների նախապես սահմանված չափանիշներին (30%), 52 շաբաթում դուտաստերիդի խմբի 2 պացիենտներ ունեցել են սերմնաբջիջների քանակի ելակետային տվյալից ավելի քան 90% նվազում՝ հետագա հսկվող 24 շաբաթվա ընթացքում մասնակի վերականգնմամբ:

Տղամարդկանց վերարտադրողականության նվազեցման հավանականությունը չի կարելի բացառել:

Սիրտ-անոթային համակարգի խանգարումներ

4844 տղամարդկանց շրջանում դուտաստերիդի և տամսուլոզինի համակցված կիրառմամբ շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայի 4-ամյա ուսումնասիրության ընթացքում (CombAT ուսումնասիրություն), «սրտային անբավարարություն» ընդհանուր հասկացության հիշատակումները դուտաստերիդի և տամսուլոզինի համակցված կիրառման խմբում (14/1610, 0,9%) գերիշխող են եղել՝ ինչպես դուտաստերիդի մոնոթերապիայի (4/1623, 0,2%), այնպես էլ տամսուլոզինի մոնոթերապիայի (10/1611, 0,6%) համեմատ:

Շագանակագեղձի քաղցկեղի նախնական բացասական բիոպսիայով և շագանակագեղձի սպեցիֆիկ հակամարմնի՝ 2,5 նգ/մլ ցուցանիշով 50-ից 75 տարեկան, 10,0 նգ/մլ ցուցանիշով՝ 50-ից 60 տարեկան, կամ 3 նգ/մլ և 10,0 նգ/մլ ցուցանիշով՝ 60 տարեկանից բարձր 8231 տղամարդկանց շրջանում կատարված 4-ամյա առանձին հետազոտությունում (REDUCE ուսումնասիրություն), «սրտային անբավարարություն» ընդհանուր հասկացության հիշատակումները գերիշխող են եղել օրական 0,5 մգ դուտաստերիդ (30/4105, 0,7%) ընդունող պացիենտների շրջանում՝ պլացեբո (16/4126, 0,4%) ընդունող պացիենտների համեմատ:

Այս ուսումնասիրության հետագա վերլուծությունը ցույց է տվել, որ «սրտային անբավարարություն» ընդհանուր հասկացության հիշատակումները գերիշխող են եղել զուգահեռ դուտաստերիդ և ալֆա-1 ադրենարնկալիչների անտագոնիստ ընդունող պացիենտների (12/1152, 1,0%) շրջանում՝ դուտաստերիդն առանց ալֆա-1 ադրենարնկալիչների անտագոնիստի (18/2953, 0,6%), պլացեբոն ալֆա-1 ադրենարնկալիչների անտագոնիստի հետ (1/1399, <0,1%) կամ պլացեբոն առանց ալֆա-1 ադրենարնկալիչների անտագոնիստի (15/2727, 0,6%) ընդունող պացիենտների համեմատ:

12 ռանդոմիզացված, պլացեբո կամ կոմպարատոր հսկմամբ (n=18802) կլինիկական հետազոտությունների մեթա-վերլուծությունում, որի ընթացքում գնահատվել է դուտաստերիդի կիրառմամբ պայմանավորված սիրտ-անոթային խանգարումների առաջացման ռիսկերը (համեմատելով հսկիչ խմբերի հետ), սրտային անբավարարության վիճակագրորեն նշանակալի կայուն բարձրացման (RR 1,05; 95% վստահության միջակայքեր՝ 0,71, 1,57), սրտամկանի սուր ինֆարկտի (RR 1,00; 95% վստահության միջակայքեր՝ 0,77, 1,30) կամ ինսուլտի (RR 1,20; 95% վստահության միջակայքեր՝ 0,88, 1,64) ռիսկ չի հայտնաբերվել:

Շագանակագեղձի քաղցկեղ և բարձր աստիճանի ուռուցքներ

Շագանակագեղձի քաղցկեղի նախնական բացասական բիոպսիայով և շագանակագեղձի սպեցիֆիկ հակամարմնի ելակետային՝ 2,5 նգ/մլ ցուցանիշով 50-ից 75 տարեկան, 10,0 նգ/մլ ցուցանիշով՝ 50-ից 60 տարեկան, 3 նգ/մլ և 10,0 նգ/մլ ցուցանիշներով՝ 60 տարեկանից բարձր 8231 տղամարդկանց շրջանում կատարված պլացեբոյի և դուտաստերիդի համեմատական հետազոտությունում (REDUCE ուսումնասիրություն), 6706 պացիենտներ

ունեցել են ասեղային բիոպսիայի տվյալներ (հիմնականում ըստ պարտադիր արձանագրության)՝ Գլխոնի միավորները որոշելու համար:

Ուսումնասիրության ընթացքում բացահայտվել է շագանակագեղձի քաղցկեղ ախտորոշմամբ 1517 պացիենտ: Բուժման երկու խմբերում էլ բիոպսիայով հայտնաբերված շագանակագեղձի քաղցկեղների մեծամասնությունն ախտորոշվել է որպես ցածր աստիճանի (Գլխոնի սանդղակի 5-6 միավոր, 70%):

Գլխոնի սանդղակի 8-10 միավոր գնահատված շագանակագեղձի քաղցկեղների ավելի շատ դեպքեր գրանցվել են դուտաստերիդի խմբում ($n=29$, 0,9%)՝ պլացեբո խմբի համեմատ ($n=19$, 0,6%) ($p=0,15$): 1-2-րդ տարիներին Գլխոնի սանդղակի 8-10 միավոր քաղցկեղների թիվը դուտաստերիդի ($n = 17$, 0,5%) և պլացեբո խմբերում ($n = 18$, 0,5%) եղել է նույնը: 3-4-րդ տարիներին դուտաստերիդի խմբում ($n=12$, 0,5%) ավելի շատ Գլխոնի սանդղակի 8-10 միավոր քաղցկեղներ են ախտորոշվել, քան պլացեբո խմբում ($n=1$, <0,1%) ($p=0,0035$): Շագանակագեղձի քաղցկեղի ռիսկի խմբում գտնվող տղամարդկանց շրջանում 4 տարուց ավել տևողությամբ դուտաստերիդի ազդեցության վերաբերյալ տվյալներ չկան:

Գլխոնի սանդղակի 8-10 միավոր գնահատված շագանակագեղձի քաղցկեղ ունեցող պացիենտների տոկոսը դուտաստերիդի խմբում (0,5% յուրաքանչյուր ժամանակահատվածում) հաստատուն է եղել ամբողջ ուսումնասիրության ընթացքում (1-2-րդ տարի և 3-4-րդ տարի), մինչդեռ պլացեբո խմբում Գլխոնի սանդղակի 8-10 միավոր գնահատված քաղցկեղ ունեցող պացիենտների տոկոսը 3-4-րդ տարիների ընթացքում ավելի ցածր է եղել, քան 1-2-րդ տարիների ընթացքում (համապատասխանաբար <0,1% և 0,5% համեմատությամբ) (տես 4.4 բաժինը): Գլխոնի սանդղակի 7-10 միավոր գնահատված քաղցկեղի դեպքերի միջև տարբերություն չի եղել ($p=0,81$):

REDUCE փորձարկման լրացուցիչ 2 տարիների հետագա ուսումնասիրությունը Գլխոնի սանդղակի 8-10 միավոր գնահատված շագանակագեղձի քաղցկեղի նոր դեպքեր չի հայտնաբերել:

Շագանակագեղձի քաղցկեղի 4-ամյա ուսումնասիրության (CombAT) ընթացքում, որտեղ պարտադիր արձանագրություն պահանջվող բիոպսիաներ չեն արվել, և շագանակագեղձի քաղցկեղի բոլոր ախտորոշումները հիմնված են եղել առանձին դեպքերի համար արված պատճառային բիոպսիաների վրա, Գլխոնի սանդղակի 8-10 միավոր գնահատված քաղցկեղների հաճախականությունը կազմել է ($n=8$, 0,5%) դուտաստերիդի համար, ($n=11$, 0,7%)՝ տամսուլոզինի և ($n=5$, 0,3%)՝ համակցված բուժման համար:

Բնակչության շրջանում 4 տարբեր համաճարակաբանական ուսումնասիրությունները (որոնցից երկուսը իրականացվել է ընդհանուր թվով 174895 պոպուլյացիայում, մեկը՝ թվով 13892 պոպուլյացիայում և մյուսը՝ թվով 38058 պոպուլյացիայում) ցույց են տվել, որ 5-ալֆա ռեդուկտազայի արգելակիչների կիրառումը կապված չէ շագանակագեղձի բարձր աստիճանի քաղցկեղի, շագանակագեղձի քաղցկեղի կամ ընդհանուր մահացության հետ:

Դուտաստերիդի և շագանակագեղձի բարձր աստիճանի քաղցկեղի միջև կապը հստակ չէ:

Ազդեցություն սեռական ֆունկցիայի վրա

Դուտաստերիդ/տամսուլոգինի ազդեցությունը սեռական ֆունկցիայի վրա գնահատվել է շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիա ունեցող սեռական ակտիվություն ունեցող տղամարդկանց շրջանում՝ կրկնակի կույր, պլացեբո հսկվող ուսումնասիրությամբ (n=243 դուտաստերիդ/տամսուլոգին, n=246 պլացեբո): Համակցված բուժման խմբում տղամարդկանց սեռական առողջության հարցաթերթիկի գնահատման միավորի վիճակագրորեն նշանակալի ($p < 0,001$) ավելի մեծ նվազում (վատթարացում) դիտվել է 12 ամսվա ընթացքում:

Նվազումը հիմնականում կապված է եղել ոչ թե էրեկցիայի, այլ սերմնաժայթքման և ընդհանուր բավարարվածության վատթարացման հետ: Այս ազդեցությունները չեն անդրադարձել հետազոտության մասնակիցների՝ դուտաստերիդ/տամսուլոգինի տանելիության վրա, որը 12 ամսվա ընթացքում գնահատվել է վիճակագրորեն նշանակալի ավելի մեծ բավարարվածությամբ՝ համեմատած պլացեբոյի հետ ($p < 0,05$):

Սեռական ֆունկցիայի կողմնակի ազդեցություններն այս ուսումնասիրությունում առաջացել են բուժման 12 ամիսների ընթացքում, և մոտավորապես դրանց կեսն անհետացել է բուժման ավարտից 6 ամիս անց:

Հայտնի է, որ դուտաստերիդ/տամսուլոգին համակցությունը և դուտաստերիդի մոնոթերապիան առաջացնում են սեռական ֆունկցիայի կողմնակի ազդեցություններ (տես 4.8 բաժինը):

Ինչպես նկատվել է այլ կլինիկական ուսումնասիրություններում, ներառյալ CombAT-ը և REDUCE-ը, շարունակական բուժման հետ սեռական ֆունկցիայի հետ կապված կողմնակի ազդեցությունների հաճախականությունը նվազում է:

Տամսուլոգին

Տամսուլոգինը մեծացնում է մեզի հոսքի առավելագույն արագությունը: Շագանակագեղձի և միզուկի հարթ մկանները թուլացնելով՝ ազատում է դրանք խցանումներից, դրանով իսկ բարելավելով միզարձակման փստանիշները: Այն նաև բարելավում է մեզի պահման փստանիշները, որոնց համար կարևոր դեր ունի միզապարկի ոչ կայուն վիճակը: Մեզի պահման և արձակման փստանիշների վրա այս ազդեցությունները պահպանվում են երկարատև բուժման ընթացքում: Վիրահատության կամ կատետերիզացիայի անհրաժեշտությունը զգալիորեն հետաձգվում է:

Ալֆա-1 ադրենալնկալիչների անտագոնիստները կարող են նվազեցնել զարկերակային ճնշումը՝ ծայրամասային դիմադրությունը նվազեցնելու միջոցով: Տամսուլոգինով կատարված հետազոտությունների ընթացքում զարկերակային ճնշման կլինիկորեն նշանակալի իջեցում չի դիտվել:

5.2 Դեղակինետիկա

Բացահայտվել է դուտաստերիդ/տամսուլոգինի և դուտաստերիդի և տամսուլոգինի առանձին դեղապատիճների միաժամանակյա կիրառման միջև առկա կենսահամարժեքությունը:

Կենսահամարժեքության մեկանգամյա դեղաչափման ուսումնասիրությունն իրականացվել է ինչպես քաղցած, այնպես էլ կուշտ վիճակում: Կուշտ վիճակում տամսուլոզին/դուտաստերիդ համակցության տամսուլոզին բաղադրատարրի համար դիտվել է C_{max} -ի 30% նվազում՝ համեմատած քաղցած վիճակի հետ: Սնունդը չի ազդում տամսուլոզինի AUC-ի վրա:

Ներծծում

Դուտաստերիդ

0,5 մգ դուտաստերիդի մեկանգամյա ներքին ընդունումից հետո արյան շիճուկում դուտաստերիդի առավելագույն կոնցենտրացիան հասունանում է 1-3 ժամում: Բացարձակ կենսամատչելիությունը մոտավորապես 60% է: Սնունդը չի ազդում դուտաստերիդի կենսամատչելիության վրա:

Տամսուլոզին

Տամսուլոզինը ներծծվում է աղիներից և գրեթե ամբողջությամբ կենսամատչելի է: Տամսուլոզինի ներծծման արագությունը և ներծծման աստիճանը նվազում են, երբ այն ընդունվում է ուտելուց հետո 30 րոպեի ընթացքում: Հավասարաչափ ներծծմանը կարող է նպաստել դուտաստերիդ/տամսուլոզինի՝ միշտ նույն սնունդն ընդունելուց հետո կիրառումը: Տամսուլոզինը պլազմայում ցուցաբերում է դեղաչափին համամասնական ներկայություն:

Կուշտ վիճակում տամսուլոզինի մեկանգամյա դեղաչափի ընդունումից հետո, պլազմայում վերջինիս կոնցենտրացիան առավելագույնին է հասնում մոտ 6 ժամվա ընթացքում, իսկ հավասարակշռված վիճակում, որը հասունանում է բազմակի դեղաչափի ընդունման 5-րդ օրը, C_{max} -ի միջին հավասարակշռված վիճակը պացիենտների մոտ երկու երրորդով ավելի բարձր է, քան այն հասունանում է մեկանգամյա դեղաչափից հետո: Չնայած դա նկատվել է տարեց պացիենտների շրջանում, նույն արդյունքները ակնկալելի են նաև ավելի երիտասարդ պացիենտների մոտ:

Բաշխում

Դուտաստերիդ

Դուտաստերիդն ունի բաշխման մեծ ծավալ (300-ից 500լ) և ուժեղ կապակցվում է պլազմայի սպիտակուցների հետ (>99,5%): Ամենօրյա կիրառումից հետո դուտաստերիդի շիճուկային կոնցենտրացիաները հավասարակշռված վիճակի կոնցենտրացիայի 65%-ին են հասնում 1 ամիս անց և մոտավորապես 90%-ին՝ 3 ամիս անց:

Մոտավորապես 40 նգ/մլ հավասարակշռված վիճակի շիճուկային կոնցենտրացիաները (C_{ss}) հասունանում են՝ օրական մեկ անգամ 0,5 մգ դեղաչափով 6 ամիս տևողությամբ ընդունելուց հետո: Շիճուկից դուտաստերիդի անցումը դեպի սերմնահեղուկ միջինում կազմում է 11,5%:

Տամսուլոզին

Տղամարդկանց մոտ տամսուլոզինը 99%-ով կապակցվում է պլազմայի սպիտակուցների հետ: Բաշխման ծավալը փոքր է (մոտավորապես 0,2 լ/կգ):

Կենսափոխակերպում

Դուտաստերիդ

Դոտաստերիդը in vivo պայմաններում ենթարկվում է ինտենսիվ մետաբոլիզմի: In vitro պայմաններում դոտաստերիդը մետաբոլիզմի է ենթարկվում ցիտոքրոմ P450 3A4 և 3A5 ֆերմենտներով՝ առաջացնելով երեք մոնոհիդրօքսիլացված մետաբոլիտ և մեկ դիհիդրօքսիլացված մետաբոլիտ:

Օրական 0,5 մգ դոտաստերիդի ներքին ընդունումից հետո, մինչև հավասարակշռված վիճակը, ընդունված դեղաչափի 1%-ից մինչև 15,4 %-ը (միջինը 5,4 %) անփոփոխ դոտաստերիդի ձևով արտազատվում է կղանքով:

Մնացած մասը կղանքով է արտազատվում՝ յուրաքանչյուրը որպես դեղի հետ առնչվող 4 հիմնական մետաբոլիտների ձևով՝ 39%, 21%, 7% և 7%, և 6 երկրորդային մետաբոլիտների ձևով (յուրաքանչյուրը 5 %-ից պակաս): Մարդու մեզ մեջ անփոփոխ դոտաստերիդի միայն հետքային քանակներ են հայտնաբերվում (դեղաչափի 0,1%-ից պակաս):

Տամսուլոգին

Մարդկանց մոտ բացակայում է տամսուլոգինի հիդրօքսիլիզի [R (-) իզոմեր]-ից S (+) իզոմերի էնանտիոմերային կենսափոխակերպումը: Տամսուլոգինի հիդրօքսիլիզը լյարդում ցիտոքրոմ P450 ֆերմենտներով ենթարկվում է ինտենսիվ մետաբոլիզմի, իսկ դեղաչափի 10%-ից քիչ մասն անփոփոխ ձևով արտազատվում է երիկամներով:

Այնուամենայնիվ, մետաբոլիտների դեղակինետիկական պրոֆիլը մարդկանց մոտ հաստատված չէ: In vitro արդյունքները ցույց են տալիս CYP3A4 և CYP2D6 ֆերմենտների մասնակցությունը, ինչպես նաև այլ CYP իզոֆերմենտների աննշան մասնակցությունը տամսուլոգինի մետաբոլիզմին: Դեղերի լյարդային մետաբոլիզմի ֆերմենտների արգելակումը կարող է հանգեցնել տամսուլոգինի ազդեցության մեծացմանը (տես 4.4 և 4.5 բաժինները): Նախքան երիկամային արտազատումը տամսուլոգինի հիդրօքսիլիզի մետաբոլիտներն ակտիվորեն ենթարկվում են գլյուկուրոնիդացման կամ սուլֆատացման:

Արտազատում

Դոտաստերիդ

Դոտաստերիդի արտազատումը դեղաչափակախյալ է, և ըստ երևույթին, գործընթացը նկարագրվում է զուգահեռաբար երկու արտազատման ուղիով, որոնցից մեկը հագեցած է կլինիկորեն համապատասխան կոնցենտրացիաներով, մյուսը՝ հագեցած չէ:

Ցածր շիճուկային կոնցենտրացիաներով (3 նգ/մլ-ից պակաս) դոտաստերիդն արագորեն մաքրվում է ինչպես կոնցենտրացիայից կախված, այնպես էլ կոնցենտրացիայից անկախ արտազատման ուղիներով: 5մգ կամ դրանից պակաս մեկանգամյա դեղաչափերը վկայել են 3-9 օր տևողությամբ արագ մաքրման և կարճ կիսատրոհման փուլի մասին:

Բուժական կոնցենտրացիաների դեպքում՝ օրական 0,5 մգ կրկնվող դեղաչափից հետո, գերակշռում է ավելի դանդաղ, գծային արտազատման ուղին և կիսատրոհման փուլը տևում է մոտավորապես 3-5 շաբաթ:

Տամսուլոգին

Տամսուլոգինը և դրա մետաբոլիտները հիմնականում արտազատվում են երիկամներով, դեղաչափի մոտ 9%-ը՝ անփոփոխ ակտիվ նյութի ձևով:

Ներերակային կամ ներքին ընդունման անմիջապես ձերբազատվող դեղաձևերի ընդունումից հետո պլազմայում տամսուլոզինի կիսատրոհման փուլի տևողությունը տատանվում է 5-7 ժամի սահմաններում: Տամսուլոզինի կարգավորվող ձերբազատմամբ դեղապատիճների՝ ներծծման վերահսկվող արագությամբ դեղակինետիկայի շնորհիվ, տամսուլոզինի կիսատրոհման փուլը կուշտ վիճակում մոտավորապես 10 ժամ է, իսկ պացիենտի հավասարակշռված վիճակում՝ մոտ՝ 13 ժամ:

Տարեցներ

Դուրաստերիդ

Դուրաստերիդի դեղակինետիկան գնահատվել է 24-ից 87 տարեկան 36 առողջ տղամարդկանց շրջանում՝ օրական 5 մգ դուրաստերիդի մեկանգամյա կիրառումից հետո:

Դուրաստերիդի ազդեցության վրա տարիքն էական նշանակություն չի ունեցել, բայց մինչև 50 տարեկան տղամարդկանց շրջանում կիսատրոհման փուլն ավելի կարճ է եղել: 50-69 տարեկան և 70 տարեկանից բարձր տարիքային խմբերի միջև կիսատրոհման փուլի վիճակագրորեն նշանակալի տարբերություն չի եղել:

Տամսուլոզին

Տամսուլոզինի հիդրոքլորիդի ընդհանուր ազդեցության (AUC) և կիսատրոհման փուլի համեմատությունը խաչաձև ուսումնասիրության միջոցով ցույց է տալիս, որ տամսուլոզինի հիդրոքլորիդի դեղակինետիկական տեղաբաշխումը տարեց տղամարդկանց շրջանում կարող է փոքր-ինչ երկարաձգվել՝ համեմատած երիտասարդ առողջ տղամարդ կամավորների հետ:

Ներքին մաքրումը կախված չէ ալբա-1-թթու գլիկոպրոտեինի հետ տամսուլոզինի հիդրոքլորիդի կապակցվելու գործընթացից, բայց տարիքի հետ նվազում է, ինչը 55-ից 75 տարեկան պացիենտների շրջանում հանգեցնում է ընդհանուր ազդեցության 40% աճի (AUC)՝ 20-ից 32 տարեկան պացիենտների հետ համեմատած:

Երիկամային անբավարարություն

Դուրաստերիդ

Երիկամային անբավարարության ազդեցությունը դուրաստերիդի դեղակինետիկայի վրա չի ուսումնասիրվել: Այնուամենայնիվ, հավասարակշռված վիճակում 0,5 մգ դուրաստերիդի դեղաչափի ավելի քիչ, քան 0,1% արտազատվում է երիկամներով, հետևաբար, երիկամային անբավարարություն ունեցող պացիենտների շրջանում դուրաստերիդի պլազմային կոնցենտրացիայի կլինիկորեն նշանակալի աճ չի սպասվում (տես 4.2 բաժինը):

Տամսուլոզին

Տամսուլոզինի հիդրոքլորիդի դեղակինետիկան համեմատվել է թեթևից մինչև չափավոր ($30 \leq \text{CLcr} < 70$ մլ/րոպե/1,73մ²) կամ չափավորից մինչև ծանր ($10 \leq \text{CLcr} < 30$ մլ/րոպե/1,73մ²) երիկամային անբավարարություն ունեցող 6 պացիենտների և երիկամային նորմալ ֆունկցիա ($\text{CLcr} > 90$ մլ/րոպե/1,73մ²) ունեցող 6 պացիենտների միջև: Չնայած ալբա-1-թթու գլիկոպրոտեինի հետ փոփոխված կապվելու արդյունքում դիտվել է տամսուլոզինի հիդրոքլորիդի ընդհանուր պլազմային կոնցենտրացիայի փոփոխություն, տամսուլոզինի

հիդրոքլորիդի չկապված (ակտիվ) կոնցենտրացիան, ինչպես նաև ներքին մաքրումը, մնացել են համեմատաբար հաստատուն:

Հետևաբար, երիկամային անբավարարություն ունեցող պացիենտների շրջանում տամսուլոզինի հիդրոքլորիդի դեղապատիճների դեղաչափի ճշգրտման անհրաժեշտություն չկա: Այնուամենայնիվ, երիկամային անբավարարության վերջին փուլով ($CL_{cr} < 10$ մլ/րոպե/1,73մ²) պացիենտները չեն ուսումնասիրվել:

Լյարդային անբավարարություն

Դուրաստերիդ

Լյարդային անբավարարության ազդեցությունը դուտաստերիդի դեղակինետիկայի վրա չի ուսումնասիրվել (տես 4.3 բաժինը): Քանի որ դուտաստերիդն արտազատվում է հիմնականում մետաբոլիզմի ենթարկվելով, ենթադրվում է, որ լյարդային անբավարարություն ունեցող պացիենտների շրջանում դուտաստերիդի պլազմային քանակները կարող են բարձրանալ և կիսատրոհման փուլը կարող է երկարել (տես 4.2 և 4.4 բաժինները):

Տամսուլոզին

Տամսուլոզինի հիդրոքլորիդի դեղակինետիկան համեմատվել է լյարդի չափավոր դիսֆունկցիա ունեցող (Չայլդ-Պյուի դասակարգում. A և B դասեր) 8 պացիենտների և 8 լյարդի նորմալ ֆունկցիայով պացիենտների միջև: Չնայած ալֆա-1-թթու գլիկոպրոտեինի հետ փոփոխված կապվելու արդյունքում տամսուլոզինի հիդրոքլորիդի ընդհանուր պլազմային կոնցենտրացիայի փոփոխություն դիտվեց, տամսուլոզինի հիդրոքլորիդի չկապված (ակտիվ) կոնցենտրացիան էապես չի փոխվել՝ միայն չկապված տամսուլոզինի հիդրոքլորիդի ներքին մաքրման փոքր (32%) փոփոխությամբ:

Հետևաբար, չափավոր լյարդային անբավարարություն ունեցող պացիենտների շրջանում տամսուլոզինի հիդրոքլորիդի դեղաչափման ճշգրտման անհրաժեշտություն չկա:

Տամսուլոզինի հիդրոքլորիդը ծանր լյարդային դիսֆունկցիա ունեցող պացիենտների շրջանում չի ուսումնասիրվել:

5.3 Նախակլինիկական անվտանգության տվյալներ

Դուտաստերիդ/տամսուլոզինի համար ոչ կլինիկական հետազոտություններ չեն իրականացվել: Դուտաստերիդը և տամսուլոզինի հիդրոքլորիդն առանձին լայնորեն գնահատվել են կենդանիների վրա թունայնության թեստերով, և արդյունքները համապատասխան են եղել 5-ալֆա ռեդուկտազայի արգելակիչների և ալֆա-1 անդրենարնկալիչների անտագոնիստների հայտնի դեղաբանական ազդեցությունների հետ: Հետևյալ տեսակետներն արտացոլում են առանձին բաղադրատարրերի վերաբերյալ առկա տեղեկատվությունը:

Դուրաստերիդ

Ընդհանուր թունայնության, գենաթունայնության և քաղցկեղածնության ընթացիկ ուսումնասիրությունները մարդկանց համար որևէ առանձնահատուկ ռիսկ ցույց չեն տվել:

Արական սեռի առնետների վերարտադրողականության թունայնության ուսումնասիրությունները ցույց են տվել շագանակագեղձի և սերմնաբջտերի քաշի, հավելյալ

սեռական գեղձերից արտազատության և վերարտադրողականության ցուցանիշների նվազում (դուտաստերիդի դեղաբանական ազդեցության պատճառով): Այս արդյունքների կլինիկական նշանակությունն անհայտ է:

Հղի առնետների և նապաստակների մոտ դուտաստերիդ կիրառելիս դիտվել է արական պտղի իգականացում՝ ինչպես 5-ալֆա ռեդուկտազայի այլ արգելակիչների դեպքում: Դուտաստերիդով բուժված արական սեռի առնետների հետ զուգավորելուց հետո իգական սեռի առնետների արյան մեջ հայտնաբերվել է դուտաստերիդ:

Երբ դուտաստերիդը կիրառվել է հղի պրիմատների շրջանում, արական պտուղների իգականացում չի դիտվել արյան բավարար ազդեցության ժամանակ, ինչը կարող էր տեղի ունենալ մարդու սերմնահեղուկի միջոցով: Սերմնահեղուկով դուտաստերիդի փոխանցմամբ արական պտղի վրա բացասական ազդեցությունը հավանական չէ:

Տամսուլոզին

Ընդհանուր թունայնության և գենաթունայնության ուսումնասիրությունները մարդկանց համար հատուկ ռիսկեր ցույց չեն տվել, բացառությամբ այն ռիսկերի, որոնք պայմանավորված են տամսուլոզինի դեղաբանական հատկություններով:

Առնետների և մկների վրա կատարված քաղցկեղածնության հետազոտությունների ընթացքում տամսուլոզինի հիդրոքլորիդն իգական սեռի շրջանում առաջացրել է կաթնագեղձերի պրոլիֆերատիվ փոփոխությունների դեպքերի աճ: Այս արդյունքները, որոնք, հավանաբար, միջնորդավորված են հիպերպրոլակտինեմիայով և նկատվում են միայն բարձր դեղաչափերի դեպքում, համարվում են կլինիկական նշանակություն չունեցող:

Տամսուլոզինի հիդրոքլորիդի բարձր դեղաչափերը հանգեցրել են արական սեռի առնետների վերարտադրողականության դարձելի նվազման, հնարավոր է՝ սերմնահեղուկի պարունակության փոփոխության կամ սերմնաժայթքման խանգարման պատճառով: Սերմնաբջիջների քանակի կամ դրանց ֆունկցիայի վրա տամսուլոզինի ազդեցությունը չի գնահատվել:

Իգական սեռի հղի առնետների և նապաստակների շրջանում բուժական դեղաչափը գերազանցող քանակներով տամսուլոզինի կիրառումը պտղի վրա վնասակար ազդեցություն ցույց չի տվել:

6. ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳՐԻՉՆԵՐ

6.1 Օժանդակ նյութեր

Կարծր դեղապատիճի թաղանթ

Երկաթի սև օքսիդ (E172)

Երկաթի կարմիր օքսիդ (172)

Տիտանի դիօքսիդ (E171)

Երկաթի դեղին օքսիդ (172)

Ժելատին

Դուտաստերիդ փափուկ դեղապատիճի պարունակություն

Լցվող լուծույթ ստանալու համար օժանդակ նյութեր

Պրոպիլենգլիկոլ մոնոկապրիլատ, 2-րդ տիպ

Բուֆիլիդրօքսիտոլուլ (E321)

Փափուկ դեղապատիճի թաղանթ

Ժելատին

Գլիցերոլ

Տիտանի երկօքսիդ (E171)

Եռգլիցերիդներ (միջին շղթա)

Լեցիտին (կարող է պարունակել սոյայի յուղ)

Տամսուլոգին գրանուլներ

Մեթակրիլաթթու – էթիլակրիլատային համապոլիմեր՝ 1:1, 30% դիսպերսիա (պարունակում է նատրիումի լաուրիլսուլֆատ և պոլիսորբատ 80)

Միկրոբյուրեղային ցելյուլոզ

Երկբուֆիլ սեբացինատ

Պոլիսորբատ 80

Կոլոիդային սիլիցիում հիդրատացված

Կալցիումի ստեարատ

Սև թանաք

Շելլաք (E904)

Երկաթի սև օքսիդ (E172)

Պրոպիլենգլիկոլ (E1520)

Ամոնիակի խիտ լուծույթ

Կալիումի հիդրօքսիդ

6.2 Անհամատեղելիություններ

Կիրառելի չէ:

6.3 Պիտանիության ժամկետ

24 ամիս:

6.4 Պահման հատուկ պայմաններ

Դուտտամ դեղի համար պահման հատուկ պայմաններ չեն պահանջվում:

Դուտտամ դեղը պետք է կիրառել բացելուց հետո 90 օրվա ընթացքում:

6.5. Փաթեթի բնութագրիչներ

Բարձր խտության պոլիէթիլենային շիշ՝ կափարիչում չորացնող սիլիկագելով:

100 մլ տարողությամբ շշում առկա է 30 դեղապատիճ:

6.6. Ոչնչացման հատուկ հրահանգներ և նախազգուշացումներ

Դուտաստերիդը ներծծվում է մաշկի միջով, ուստի պետք է խուսափել արտահոսող դեղապատիճի հետ շփումից: Արտահոսող դեղապատիճի հետ շփվելուց հետո ձեռքերն անմիջապես պետք է լվանալ ծնառով և ջրով (տես 4.4 և 4.6 բաժինները):

Զօգտագործված ցանկացած դեղ կամ թափոն պետք է ոչնչացնել ՀՀ օրենսդրության համաձայն:

7. ԳՐԱՆՑՄԱՆ ՀԱՎԱՍՏԱԳՐԻ ԻՐԱՎԱՏԵՐ

ԱԼԿԱԼՈՒԴ ԱԴ Սկոպյե

Հյուսիսային Մակեդոնիայի Հանրապետություն

1000 Սկոպյե, Բլվդ. Ալեկսանդար Մակեդոնսկի 12

Հեռ՝ + 389 2 310 40 00

Ֆաքս՝ +389 2 31 04 021

8. ԳՐԱՆՑՄԱՆ ՀԱՎԱՍՏԱԳՐԻ ՀԱՄԱՐ

9. ԱՌԱՋԻՆ ԳՐԱՆՑՄԱՆ/ՎԵՐԱԳՐԱՆՑՄԱՆ ԱՄՍԱԹԻՎ

10. Տեքստի վերանայման ամսաթիվ

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Duotam 0.5 mg /0.4 mg capsules, hard

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each capsule contains 0.5 mg dutasteride and 0.4 mg tamsulosin hydrochloride (equivalent to 0.367 mg tamsulosin).

Excipients with known effect:

Each capsule contains traces of lecithin (may contain soya oil) and approximately 103 mg propylene glycol.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Capsule, hard

Duotam are oblong, hard gelatin capsules, of body brown color and cap of beige color with C001 printed in black ink in the cap. Content of the capsule: oblong soft gelatin capsule (approximately 16.5 x 6.5 mm) of light yellow color, filled with transparent liquid and pellets of tamsulosin of white to off white color.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of moderate to severe symptoms of benign prostatic hyperplasia (BPH).

Reduction in the risk of acute urinary retention (AUR) and surgery in patients with moderate to severe symptoms of BPH.

For information on effects of treatment and patient populations studied in clinical trials please see section 5.1.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults (including elderly)

The recommended dose of Duotam is one capsule (0.5 mg/0.4 mg) once daily.

Where appropriate, Duotam may be used to substitute concomitant dutasteride and tamsulosin hydrochloride in existing dual therapy to simplify treatment.

Where clinically appropriate, direct change from dutasteride or tamsulosin hydrochloride monotherapy to Duotam may be considered.

Renal impairment

The effect of renal impairment on dutasteride/tamsulosin pharmacokinetics has not been studied. No adjustment in dosage is anticipated for patients with renal impairment (see section 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment

The effect of hepatic impairment on dutasteride/tamsulosin pharmacokinetics has not been studied so caution should be used in patients with mild to moderate hepatic impairment (see section 4.4 and section 5.2). In patients with severe hepatic impairment, the use of Duotam is contraindicated (see section 4.3).

Paediatric population

Dutasteride/tamsulosin is contraindicated in the paediatric population (under 18 years of age) (see section 4.3).

Method of administration

For oral use.

Patients should be instructed to swallow the capsules whole, approximately 30 minutes after the same meal each day. The capsules should not be chewed or opened. Contact with the contents of the dutasteride capsule contained within the hard-shell capsule may result in irritation of the oropharyngeal mucosa.

4.3 Contraindications

Duotam is contraindicated in:

- patients with hypersensitivity to dutasteride, other 5-alpha reductase inhibitors, tamsulosin (including tamsulosin-induced angioedema), soya, peanut or any of the other excipients listed in section 6.1
- women and children and adolescents (see section 4.6)
- patients with a history of orthostatic hypotension
- patients with severe hepatic impairment.

4.4 Special warnings and precautions for use

Combination therapy should be prescribed after careful benefit risk assessment due to the potential increased risk of adverse events (including cardiac failure) and after consideration of alternative treatment options including monotherapies.

Prostate cancer and high grade tumours

The REDUCE study, a 4-year, multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled study investigated the effect of dutasteride 0.5 mg daily on patients with a high risk for prostate cancer (including men 50 to 75 years of age with PSA levels of 2.5 to 10 ng/mL and a negative prostate biopsy 6 months before study enrolment) compared to placebo. Results of this study revealed a higher incidence of Gleason 8 – 10 prostate cancers in dutasteride treated men (n=29, 0.9%) compared to placebo (n=19, 0.6%). The relationship between dutasteride and Gleason 8 – 10 prostate cancers is not clear. Thus, men taking Duotam should be regularly evaluated for prostate cancer (see section 5.1).

Prostate specific antigen (PSA)

Serum prostate-specific antigen (PSA) concentration is an important component in the detection of prostate cancer. Duotam causes a decrease in mean serum PSA levels by approximately 50%, after 6 months of treatment.

Patients receiving Duotam should have a new PSA baseline established after 6 months of treatment with Duotam. It is recommended to monitor PSA values regularly thereafter. Any confirmed increase from lowest PSA level while on Duotam may signal the presence of prostate cancer or noncompliance to therapy with Duotam and should be carefully evaluated, even if those values are still within the normal range for men not taking a 5-alpha reductase inhibitor (see section 5.1). In the interpretation of a PSA value for a patient taking dutasteride, previous PSA values should be sought for comparison.

Treatment with Duotam does not interfere with the use of PSA as a tool to assist in the diagnosis of prostate cancer after a new baseline has been established.

Total serum PSA levels return to baseline within 6 months of discontinuing treatment. The ratio of free to total PSA remains constant even under the influence of Duotam. If clinicians elect to use percent free PSA as an aid in the detection of prostate cancer in men undergoing Duotam therapy, no adjustment to its value appears necessary.

Digital rectal examination, as well as other evaluations for prostate cancer or other conditions which can cause the same symptoms as BPH, must be performed on patients prior to initiating therapy with Duotam and periodically thereafter.

Cardiovascular adverse events

In two 4-year clinical studies, the incidence of cardiac failure (a composite term of reported events, primarily cardiac failure and congestive cardiac failure) was marginally higher among subjects taking the combination of dutasteride and an alpha₁-adrenoceptor antagonist, primarily tamsulosin, than it was among subjects not taking the combination. However, the incidence of cardiac failure in these trials was lower in all actively treated groups compared to the placebo group, and other data available for dutasteride or alpha₁-adrenoceptor antagonists do not support a conclusion on increased cardiovascular risks (see section 5.1).

Breast neoplasia

There have been rare reports of male breast cancer reported in men taking dutasteride in clinical trials and during the post-marketing period. However, epidemiological studies showed no increase in the risk of developing male breast cancer with the use of 5-alpha reductase inhibitors (see section 5.1). Physicians should instruct their patients to promptly report any changes in their breast tissue such as lumps or nipple discharge.

Renal impairment

The treatment of patients with severe renal impairment (creatinine clearance of less than 10 mL/min) should be approached with caution as these patients have not been studied.

Hypotension

Orthostatic: As with other alpha₁-adrenoceptor antagonists, a reduction in blood pressure can occur during treatment with tamsulosin, as a result of which, rarely, syncope can occur. Patients beginning treatment with Duotam should be cautioned to sit or lie down at the first signs of orthostatic hypotension (dizziness, weakness) until the symptoms have resolved.

In order to minimise the potential for developing postural hypotension the patient should be haemodynamically stable on an alpha₁-adrenoceptor antagonist prior to initiating use of PDE5 inhibitors.

Symptomatic: Caution is advised when alpha adrenergic blocking agents including tamsulosin are co-administered with PDE5 inhibitors (e.g. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Alpha₁-adrenoceptor antagonists and PDE5 inhibitors are both vasodilators that can lower blood pressure. Concomitant use of these two drug classes can potentially cause symptomatic hypotension (see section 4.5).

Intraoperative Floppy Iris Syndrome

Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS, a variant of small pupil syndrome) has been observed during cataract surgery in some patients on or previously treated with tamsulosin. IFIS may increase the risk of eye complications during and after the operation. The initiation of therapy with Duotam in patients for whom cataract surgery is scheduled is therefore not recommended.

During pre-operative assessment, cataract surgeons and ophthalmic teams should consider whether patients scheduled for cataract surgery are being or have been treated with Duotam in order to ensure that appropriate measures will be in place to manage the IFIS during surgery.

Discontinuing tamsulosin 1 – 2 weeks prior to cataract surgery is anecdotally considered helpful, but the benefit and duration of stopping therapy prior to cataract surgery has not yet been established.

Leaking Capsule

Dutasteride is absorbed through the skin, therefore, women, children and adolescents must avoid contact with leaking capsules (see section 4.6). If contact is made with leaking capsules, the contact area should be washed immediately with soap and water.

Inhibitors of CYP3A4 and CYP2D6

Concomitant administration of tamsulosin hydrochloride with strong inhibitors of CYP3A4 (e.g. ketoconazole), or to a lesser extent, with strong inhibitors of CYP2D6 (e.g. paroxetine) can increase tamsulosin exposure (see section 4.5). Tamsulosin hydrochloride is therefore not recommended in patients taking a strong CYP3A4 inhibitor and should be used with caution in patients taking a moderate CYP3A4 inhibitor, a strong or moderate CYP2D6 inhibitor, a combination of both CYP3A4 and CYP2D6 inhibitors, or in patients known to be poor metabolisers of CYP2D6.

Hepatic impairment

Dutasteride/tamsulosin has not been studied in patients with liver disease. Caution should be used in the administration of Duotam to patients with mild to moderate hepatic impairment (see section 4.2, section 4.3 and section 5.2).

Duotam contains lecithin from soya, which may contain soya oil. If you are allergic to peanut or soya, do not use this medicinal product.

Duotam contains propylene glycol and sodium

This medicine contains approximately 103 mg propylene glycol in each capsule.

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per capsule, that is to say essentially 'sodium-free'

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

There have been no drug interaction studies for dutasteride/tamsulosin. The following statements reflect the information available on the individual components.

Dutasteride

For information on the decrease of serum PSA levels during treatment with dutasteride and guidance concerning prostate cancer detection, please see section 4.4.

Effects of other drugs on the pharmacokinetics of dutasteride

Dutasteride is mainly eliminated via metabolism. *In vitro* studies indicate that this metabolism is catalysed by CYP3A4 and CYP3A5. No formal interaction studies have been performed with potent CYP3A4 inhibitors. However, in a population pharmacokinetic study, dutasteride serum concentrations were on average 1.6 to 1.8 times greater, respectively, in a small number of patients treated concurrently with verapamil or diltiazem (moderate inhibitors of CYP3A4 and inhibitors of P-glycoprotein) than in other patients.

Long-term combination of dutasteride with drugs that are potent inhibitors of the enzyme CYP3A4 (e.g. ritonavir, indinavir, nefazodone, itraconazole, ketoconazole administered orally) may increase serum concentrations of dutasteride. Further inhibition of 5-alpha reductase at increased dutasteride exposure, is not likely. However, a reduction of the dutasteride dosing frequency can be considered if side effects are noted. It should be noted that in the case of enzyme inhibition, the long half-life may be further prolonged and it can take more than 6 months of concurrent therapy before a new steady state is reached.

Administration of 12 g cholestyramine one hour after a 5 mg single dose of dutasteride did not affect the pharmacokinetics of dutasteride.

Effects of dutasteride on the pharmacokinetics of other drugs

In a small study (n=24) of two weeks duration in healthy men, dutasteride (0.5 mg daily) had no effect on the pharmacokinetics of tamsulosin or terazosin. There was also no indication of a pharmacodynamic interaction in this study.

Dutasteride has no effect on the pharmacokinetics of warfarin or digoxin. This indicates that dutasteride does not inhibit/induce CYP2C9 or the transporter P-glycoprotein. *In vitro* interaction studies indicate that dutasteride does not inhibit the enzymes CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 or CYP3A4.

Tamsulosin

Concomitant administration of tamsulosin hydrochloride with drugs which can reduce blood pressure, including anaesthetic agents, PDE5 inhibitors and other alpha₁- adrenoceptor antagonists could lead to enhanced hypotensive effects. Dutasteride/tamsulosin should not be used in combination with other alpha₁- adrenoceptor antagonists.

Concomitant administration of tamsulosin hydrochloride and ketoconazole (a strong CYP3A4 inhibitor) resulted in an increase of the C_{max} and AUC of tamsulosin hydrochloride by a factor of 2.2 and 2.8 respectively. Concomitant administration of tamsulosin hydrochloride and paroxetine (a strong CYP2D6 inhibitor) resulted in an increase of the C_{max} and AUC of tamsulosin hydrochloride by a factor of 1.3 and 1.6 respectively. A similar increase in exposure is expected in CYP2D6 poor metabolisers as compared to extensive metabolisers when co-administered with a strong CYP3A4 inhibitor. The effects of co-administration of both CYP3A4 and CYP2D6 inhibitors with tamsulosin hydrochloride have not been evaluated clinically, however there is a potential for significant increase in tamsulosin exposure (see section 4.4).

Concomitant administration of tamsulosin hydrochloride (0.4 mg) and cimetidine (400 mg every six hours for six days) resulted in a decrease in the clearance (26%) and an increase in the AUC (44%) of

tamsulosin hydrochloride. Caution should be used when dutasteride/tamsulosin is used in combination with cimetidine.

A definitive drug-drug interaction study between tamsulosin hydrochloride and warfarin has not been conducted. Results from limited *in vitro* and *in vivo* studies are inconclusive. Diclofenac and warfarin, however, may increase the elimination rate of tamsulosin. Caution should be exercised with concomitant administration of warfarin and tamsulosin hydrochloride.

No interactions have been seen when tamsulosin hydrochloride was given concomitantly with either atenolol, enalapril, nifedipine or theophylline. Concomitant furosemide brings about a fall in plasma levels of tamsulosin, but as levels remain within the normal range posology need not be adjusted.

In vitro neither diazepam nor propranolol, trichlormethiazide, chlormadinon, amitriptyline, diclofenac, glibenclamide and simvastatin change the free fraction of tamsulosin in human plasma. Neither does tamsulosin change the free fractions of diazepam, propranolol, trichlormethiazide, and chlormadinon.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Duotam is contraindicated for use by women. There have been no studies to investigate the effect of dutasteride/tamsulosin on pregnancy, lactation and fertility. The following statements reflect the information available from studies with the individual components (see section 5.3).

Pregnancy

As with other 5-alpha reductase inhibitors, dutasteride inhibits the conversion of testosterone to dihydrotestosterone and may, if administered to a woman carrying a male foetus, inhibit the development of the external genitalia of the foetus (see section 4.4). Small amounts of dutasteride have been recovered from the semen in subjects receiving dutasteride. It is not known whether a male foetus will be adversely affected if his mother is exposed to the semen of a patient being treated with dutasteride (the risk of which is greatest during the first 16 weeks of pregnancy).

As with all 5-alpha reductase inhibitors, when the patient's partner is or may potentially be pregnant it is recommended that the patient avoids exposure of his partner to semen by use of a condom.

Administration of tamsulosin hydrochloride to pregnant female rats and rabbits showed no evidence of foetal harm.

For information on preclinical data, see section 5.3.

Breast-feeding

It is not known whether dutasteride or tamsulosin are excreted in human milk.

Fertility

Dutasteride has been reported to affect semen characteristics (reduction in sperm count, semen volume, and sperm motility) in healthy men (see section 5.1). The possibility of reduced male fertility cannot be excluded.

Effects of tamsulosin hydrochloride on sperm counts or sperm function have not been evaluated.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects of dutasteride/tamsulosin on the ability to drive and use machines have been performed. However, patients should be informed about the possible occurrence of symptoms related to orthostatic hypotension such as dizziness when taking Duotam.

4.8 Undesirable effects

The data presented here relate to the co-administration of dutasteride and tamsulosin from the 4 year analysis of the CombAT (Combination of Dutasteride and Tamsulosin) study, a comparison of dutasteride 0.5 mg and tamsulosin 0.4 mg once daily for four years as co-administration or as monotherapy. Bioequivalence of dutasteride/tamsulosin combination with co-administered dutasteride and tamsulosin has been demonstrated (see section 5.2). Information on the adverse event profiles of the individual components (dutasteride and tamsulosin) is also provided. Note that not all the adverse events reported with the individual components have been reported with dutasteride/tamsulosin and these are included for information for the prescriber.

Data from the 4-year CombAT study have shown that the incidence of any investigator-judged drug-related adverse event during the first, second, third and fourth years of treatment respectively was 22%, 6%, 4% and 2% for dutasteride + tamsulosin co-administration therapy, 15%, 6%, 3% and 2% for dutasteride monotherapy and 13%, 5%, 2% and 2% for tamsulosin monotherapy. The higher incidence of adverse events in the co-administration therapy group in the first year of treatment was due to a higher incidence of reproductive disorders, specifically ejaculation disorders, observed in this group.

The investigator-judged drug-related adverse events have been reported with an incidence of greater than or equal to 1% during the first year of treatment in the CombAT Study, BPH monotherapy clinical studies and REDUCE study are as shown in the table below.

In addition the undesirable effects for tamsulosin below are based on information available in the public domain. The frequencies of adverse events may increase when the combination therapy is used.

The frequency of adverse reactions identified from clinical trials:

Common; $\geq 1/100$ to $< 1/10$, Uncommon; $\geq 1/1000$ to $< 1/100$, Rare; $\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$, Very rare; $< 1/10,000$. Within each SOC grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

| System organ class | Adverse reactions | Dutasteride+ tamsulosin ^a | Dutasteride | Tamsulosin ^c |
|--|--|--------------------------------------|-----------------------|-------------------------|
| <i>Nervous system disorders</i> | Syncope | - | - | Rare |
| | Dizziness | Common | - | Common |
| | Headache | - | - | Uncommon |
| <i>Cardiac disorders</i> | Cardiac failure (Composite term ¹) | Uncommon | Uncommon ^d | - |
| | Palpitations | - | - | Uncommon |
| <i>Vascular disorders</i> | Orthostatic hypotension | - | - | Uncommon |
| <i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i> | Rhinitis | - | - | Uncommon |
| <i>Gastrointestinal disorders</i> | Constipation | - | - | Uncommon |

| | | | | |
|--|---|--------|---------------------|-----------|
| | Diarrhoea | - | - | Uncommon |
| | Nausea | - | - | Uncommon |
| | Vomiting | - | - | Uncommon |
| <i>Skin and subcutaneous disorders</i> | Angioedema | - | - | Rare |
| | Stevens-Johnson syndrome | - | - | Very rare |
| | Urticaria | - | - | Uncommon |
| | Rash | - | - | Uncommon |
| | Pruritus | - | - | Uncommon |
| <i>Reproductive system and breast disorders</i> | Priapism | - | - | Very Rare |
| | Impotence ³ | Common | Common ^b | - |
| | Altered (decreased) libido ³ | Common | Common ^b | - |
| | Ejaculation disorders ^{3^} | Common | Common ^b | Common |
| | Breast disorders ² | Common | Common ^b | - |
| <i>General disorders and administration site disorders</i> | Asthenia | - | - | Uncommon |

^a. Dutasteride + tamsulosin: from CombAT study - the frequencies of these adverse events decrease over time of treatment, from year 1 to year 4.

^b. Dutasteride: from BPH monotherapy clinical studies.

^c. Tamsulosin: from EU Core Safety Profile for tamsulosin.

^d. REDUCE study (see section 5.1).

¹. Cardiac failure composite term comprised of cardiac failure congestive, cardiac failure, left ventricular failure, cardiac failure acute, cardiogenic shock, left ventricular failure acute, right ventricular failure, right ventricular failure acute, ventricular failure, cardiopulmonary failure, congestive cardiomyopathy.

². Includes breast tenderness and breast enlargement.

³. These sexual adverse events are associated with dutasteride treatment (including monotherapy and combination with tamsulosin). These adverse events may persist after treatment discontinuation. The role of dutasteride in this persistence is not known.

[^] Includes semen volume decreased.

OTHER DATA

The REDUCE study revealed a higher incidence of Gleason 8-10 prostate cancers in dutasteride treated men compared to placebo (see sections 4.4 and 5.1). Whether the effect of dutasteride to reduce prostate volume, or study related factors, impacted the results of this study has not been established.

The following has been reported in clinical trials and post-marketing use: male breast cancer (see section 4.4).

Post marketing Data

Adverse events from world-wide post-marketing experience are identified from spontaneous post-marketing reports; therefore the true incidence is not known.

Dutasteride

Immune system disorders

Not known: Allergic reactions, including rash, pruritus, urticaria, localised oedema, and angioedema.

Psychiatric disorders

Not known: Depression

Skin and subcutaneous tissue disorders

Uncommon: Alopecia (primarily body hair loss), hypertrichosis.

Reproductive system and breast disorders

Not known: Testicular pain and testicular swelling

Tamsulosin

During postmarketing surveillance, reports of Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS), a variant of small pupil syndrome, during cataract surgery have been associated with alpha₁-adrenoceptor antagonists, including tamsulosin (see section 4.4).

In addition atrial fibrillation, arrhythmia, tachycardia, dyspnoea, epistaxis, vision blurred, visual impairment, *erythema multiforme*, *dermatitis exfoliative*, ejaculation disorder, retrograde ejaculation, ejaculation failure and dry mouth have been reported in association with tamsulosin use. The frequency of events and the role of tamsulosin in their causation cannot be reliably determined.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

No data are available with regard to overdosage of dutasteride/tamsulosin. The following statements reflect the information available on the individual components.

Dutasteride

In volunteer studies, single daily doses of dutasteride up to 40 mg/day (80 times the therapeutic dose) have been administered for 7 days without significant safety concerns. In clinical studies, doses of 5 mg daily have been administered to subjects for 6 months with no additional adverse effects to those seen at therapeutic doses of 0.5 mg. There is no specific antidote for dutasteride, therefore, in suspected overdosage symptomatic and supportive treatment should be given as appropriate.

Tamsulosin

Acute overdose with 5 mg tamsulosin hydrochloride has been reported. Acute hypotension (systolic blood pressure 70 mm Hg), vomiting and diarrhoea were observed which were treated with fluid replacement and the patient could be discharged the same day. In case of acute hypotension occurring after overdosage cardiovascular support should be given. Blood pressure can be restored and heart rate brought back to normal by lying the patient down. If this does not help then volume expanders, and when necessary, vasopressors could be employed. Renal function should be monitored and general supportive measures applied. Dialysis is unlikely to be of help as tamsulosin is very highly bound to plasma proteins.

Measures, such as emesis, can be taken to impede absorption. When large quantities are involved, gastric lavage can be applied and activated charcoal and an osmotic laxative, such as sodium sulphate, can be administered.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Urologicals, Alpha-adrenoreceptor antagonists;
ATC code: G04CA52.

Dutasteride/tamsulosin is a combination of two drugs: dutasteride, a dual 5 α -reductase inhibitor (5 ARI) and tamsulosin hydrochloride, an antagonist of α_{1a} and α_{1d} adrenoreceptors. These drugs have complementary mechanisms of action that rapidly improve symptoms, urinary flow and reduce the risk of acute urinary retention (AUR) and the need for BPH related surgery.

Dutasteride inhibits both type 1 and type 2, 5-alpha reductase isoenzymes, which are responsible for the conversion of testosterone to dihydrotestosterone (DHT). DHT is the androgen primarily responsible for prostate growth and BPH development. Tamsulosin inhibits α_{1a} and α_{1d} adrenergic receptors in the stromal prostatic smooth muscle and bladder neck. Approximately 75% of the α_1 -receptors in the prostate are of the α_{1a} subtype.

Dutasteride co-administration with tamsulosin

The following statements reflect the information available on dutasteride and tamsulosin co-administration therapy.

Dutasteride 0.5 mg/day (n = 1,623), tamsulosin 0.4 mg/day (n = 1,611) or the co-administration of Dutasteride 0.5 mg plus tamsulosin 0.4 mg (n = 1,610) were evaluated in male subjects with moderate to severe symptoms of BPH who had prostates ≥ 30 mL and a PSA value within the range 1.5 - 10 ng/mL in a 4 year multicentre, multinational, randomized double-blind, parallel group study. Approximately 53% of subjects had previous exposure to 5-alpha reductase inhibitor or alpha₁-adrenoceptor antagonist. The primary efficacy endpoints during the first 2 years of treatment was change in International Prostate Symptom Score (IPSS), an 8-item instrument based on AUA-SI with an additional question on quality of life. Secondary efficacy endpoints at 2 years included maximum urine flow rate (Q_{max}) and prostate volume. The combination achieved significance for IPSS from Month 3 compared to dutasteride and from Month 9 compared to tamsulosin. For Q_{max} combination achieved significance from Month 6 compared to both dutasteride and tamsulosin.

The combination of dutasteride and tamsulosin provides superior improvement in symptoms than either component alone. After 2 years of treatment, co-administration therapy showed a statistically significant adjusted mean improvement in symptom scores from baseline of -6.2 units.

The adjusted mean improvement in flow rate from baseline was 2.4 mL/sec for co-administration therapy, 1.9 mL/sec for dutasteride and 0.9 mL/sec for tamsulosin. The adjusted mean improvement in BPH Impact Index (BII) from baseline was -2.1 units for co-administration therapy, -1.7 for dutasteride and -1.5 for tamsulosin.

These improvements in flow rate and BII were statistically significant for co-administration therapy compared to both monotherapies.

The reduction in total prostate volume and transition zone volume after 2 years of treatment was statistically significant for co-administration therapy compared to tamsulosin monotherapy alone.

The primary efficacy endpoint at 4 years of treatment was time to first event of AUR or BPH-related surgery. After 4 years of treatment, combination therapy statistically significantly reduced the risk of

AUR or BPH-related surgery (65.8% reduction in risk $p < 0.001$ [95% CI 54.7% to 74.1%]) compared to tamsulosin monotherapy. The incidence of AUR or BPH-related surgery by Year 4 was 4.2% for combination therapy and 11.9% for tamsulosin ($p < 0.001$). Compared to dutasteride monotherapy, combination therapy reduced the risk of AUR or BPH-related surgery by 19.6% ($p = 0.18$ [95% CI -10.9% to 41.7%]). The incidence of AUR or BPH-related surgery by Year 4 was 5.2% for dutasteride.

Secondary efficacy endpoints after 4 years of treatment included time to clinical progression (defined as a composite of: IPSS deterioration by ≥ 4 points, BPH-related events of AUR, incontinence, urinary tract infection (UTI), and renal insufficiency) change in International Prostate Symptom Score (IPSS), maximum urine flow rate (Q_{max}) and prostate volume. IPSS is an 8-item instrument based on the AUA-SI with an additional question on quality of life. Results following 4 years of treatment are presented below:

| Parameter | Time-point | Combination | Dutasteride | Tamsulosin |
|--|---|-----------------|-----------------|-----------------|
| <i>AUR or BPH related surgery (%)</i> | Incidence at Month 48 | 4.2 | 5.2 | 11.9a |
| <i>Clinical progression* (%)</i> | Month 48 | 12.6 | 17.8b | 21.5a |
| <i>IPSS (units)</i> | [Baseline] Month 48 (Change from Baseline) | [16.6] -6.3 | [16.4] -5.3b | [16.4] -3.8a |
| <i>Q_{max} (mL/sec)</i> | [Baseline] Month 48 (Change from Baseline) | [10.9] 2.4 | [10.6] 2.0 | [10.7] 0.7a |
| <i>Prostate Volume (mL)</i> | [Baseline] Month 48 (% Change from Baseline) | [54.7] -27.3 | [54.6] -28.0 | [55.8] +4.6a |
| <i>Prostate Transition Zone Volume (mL)#</i> | [Baseline] Month 48 (% Change from Baseline) | [27.7] -17.9 | [30.3] -26.5 | [30.5] 18.2a |
| <i>BPH Impact Index (BII) (units)</i> | [Baseline] Month 48 (Change from Baseline) | [5.3] -2.2 | [5.3] -1.8b | [5.3] -1.2a |
| <i>IPSS Question 8 (BPH-related Health Status) (units)</i> | [Baseline] Month 48 (Change from Baseline) | [3.6] -1.5 | [3.6] -1.3b | [3.6] -1.1a |

Baseline values are mean values and changes from baseline are adjusted mean changes.

* Clinical progression was defined as a composite of: IPSS deterioration by ≥ 4 points, BPH-related events of AUR, incontinence, UTI, and renal insufficiency.

Measured at selected sites (13% of randomised patients)

a. Combination achieved significance ($p < 0.001$) vs. tamsulosin at Month 48

b. Combination achieved significance ($p < 0.001$) vs. dutasteride at Month 48

Dutasteride

Dutasteride 0.5 mg/day or placebo was evaluated in 4325 male subjects with moderate to severe symptoms of BPH who had prostates ≥ 30 mL and a PSA value within the range 1.5 - 10 ng/mL in three primary efficacy 2-year multicenter, multinational, placebo controlled, double-blind studies. The studies then continued with an open-label extension to 4 years with all patients remaining in the study receiving dutasteride at the same 0.5 mg dose. 37% of initially placebo-randomized patients and 40% of dutasteride-randomized patients remained in the study at 4 years. The majority (71%) of the 2,340 subjects in the open-label extensions completed the 2 additional years of open-label treatment.

The most important clinical efficacy parameters were American Urological Association Symptom Index (AUA-SI), maximum urinary flow (Q_{max}) and the incidence of acute urinary retention and BPH-related surgery.

AUA-SI is a seven-item questionnaire about BPH-related symptoms with a maximum score of 35. At baseline the average score was approx. 17. After six months, one and two years treatment the placebo group had an average improvement of 2.5, 2.5 and 2.3 points respectively while the dutasteride group improved 3.2, 3.8 and 4.5 points respectively. The differences between the groups were statistically significant. The improvement in AUA-SI seen during the first 2 years of double-blind treatment was maintained during an additional 2 years of open-label extension studies.

Q_{max} (maximum urine flow)

Mean baseline Q_{max} for the studies was approx 10 mL/sec (normal $Q_{max} \geq 15$ mL/sec). After one and two years treatment the flow in the placebo group had improved by 0.8 and 0.9 mL/sec respectively and 1.7 and 2.0 mL/sec respectively in the dutasteride group. The difference between the groups was statistically significant from Month 1 to Month 24. The increase in maximum urine flow rate seen during the first 2 years of double-blind treatment was maintained during an additional 2 years of open-label extension studies.

Acute Urinary Retention and Surgical Intervention

After two years of treatment, the incidence of AUR was 4.2% in the placebo group against 1.8% in the dutasteride group (57% risk reduction). This difference is statistically significant and means that 42 patients (95% CI 30-73) need to be treated for two years to avoid one case of AUR.

The incidence of BPH-related surgery after two years was 4.1% in the placebo group and 2.2% in the dutasteride group (48% risk reduction). This difference is statistically significant and means that 51 patients (95% CI 33-109) need to be treated for two years to avoid one surgical intervention.

Hair distribution

The effect of dutasteride on hair distribution was not formally studied during the phase III programme, however, 5-alpha reductase inhibitors could reduce hair loss and may induce hair growth in subjects with male pattern hair loss (male androgenetic alopecia).

Thyroid function

Thyroid function was evaluated in a one year study in healthy men. Free thyroxine levels were stable on dutasteride treatment but TSH levels were mildly increased (by 0.4 MCIU/mL) compared to placebo at the end of one year's treatment. However, as TSH levels were variable, median TSH ranges (1.4 - 1.9 MCIU/mL) remained within normal limits (0.5 - 5/6 MCIU/mL), free thyroxine levels were stable within the normal range and similar for both placebo and dutasteride treatment, the changes in TSH were not considered clinically significant. In all the clinical studies, there has been no evidence that dutasteride adversely affects thyroid function.

Breast neoplasia

In the 2 year clinical trials, providing 3,374 patient years of exposure to dutasteride, and at the time of registration in the 2 year open label extension, there were 2 cases of male breast cancer reported in dutasteride-treated patients and 1 case in a patient who received placebo. In the 4 year CombAT and REDUCE clinical trials providing 17,489 patient years exposure to dutasteride and 5,027 patient years exposure to dutasteride and tamsulosin combination there were no cases of breast cancer reported in any treatment groups.

Two case control, epidemiological studies, one conducted in a US (n=339 breast cancer cases and n=6,780 controls) and the other in a UK (n=398 breast cancer cases and n=3,930 controls) healthcare database, showed no increase in the risk of developing male breast cancer with the use of 5 ARIs (see section 4.4). Results from the first study did not identify a positive association for male breast cancer (relative risk for ≥ 1 year of use before breast cancer diagnosis compared with < 1 year of use: 0.70; 95% CI 0.34, 1.45). In the second study, the estimated odds ratio for breast cancer associated with the use of 5 ARIs compared with non-use was 1.08; 95% CI 0.62, 1.87).

A causal relationship between the occurrence of male breast cancer and long term use of dutasteride has not been established.

Effects on male fertility

The effects of dutasteride 0.5 mg/day on semen characteristics were evaluated in healthy volunteers aged 18 to 52 (n=27 dutasteride, n=23 placebo) throughout 52 weeks of treatment and 24 weeks of post-treatment follow-up. At 52 weeks, the mean percent reduction from baseline in total sperm count, semen volume and sperm motility were 23%, 26% and 18%, respectively, in the dutasteride group when adjusted for changes from baseline in the placebo group. Sperm concentration and sperm morphology were unaffected. After 24 weeks of follow-up, the mean percent change in total sperm count in the dutasteride group remained 23% lower than baseline. While mean values for all parameters at all time points remained within the normal ranges and did not meet the predefined criteria for a clinically significant change (30%), two subjects in the dutasteride group had decreases in sperm count of greater than 90% from baseline at 52 weeks, with partial recovery at the 24 week follow-up. The possibility of reduced male fertility cannot be excluded.

Cardiovascular adverse events

In a 4 year BPH study of dutasteride in combination with tamsulosin in 4,844 men (the CombAT study) the incidence of the composite term cardiac failure in the combination group (14/1610, 0.9%) was higher than in either monotherapy group: dutasteride, (4/1623, 0.2%) and tamsulosin, (10/1611, 0.6%).

In a separate 4-year study in 8,231 men aged 50 to 75, with a prior negative biopsy for prostate cancer and baseline PSA between 2.5 ng/mL and 10.0 ng/mL in the case of men 50 to 60 years of age, or 3 ng/mL and 10.0 ng/mL in the case of men older than 60 years of age) (the REDUCE study), there was a higher incidence of the composite term cardiac failure in subjects taking dutasteride 0.5 mg once daily (30/4,105, 0.7%) compared to subjects taking placebo (16/4,126, 0.4%). A post-hoc analysis of this study showed a higher incidence of the composite term cardiac failure in subjects taking dutasteride and an α_1 - adrenoceptor antagonist concomitantly (12/1,152, 1.0%), compared to subjects taking dutasteride and no α_1 - adrenoceptor antagonist (18/2,953, 0.6%), placebo and an α_1 - adrenoceptor antagonist (1/1,399, $<0.1\%$), or placebo and no α_1 - adrenoceptor antagonist (15/2,727, 0.6%).

In a meta-analysis of 12-randomised, placebo- or comparator-controlled clinical studies (n=18,802) that evaluated the risks of developing cardiovascular adverse events from the use of dutasteride (by comparison with controls), no consistent statistically significant increase in the risk of heart failure (RR 1.05; 95% CI 0.71, 1.57), acute myocardial infarction (RR 1.00; 95% CI 0.77, 1.30) or stroke (RR 1.20; 95% CI 0.88, 1.64) were found.

Prostate cancer and high grade tumours

In a 4-year comparison of placebo and dutasteride in 8,231 men aged 50 to 75, with a prior negative biopsy for prostate cancer and baseline PSA between 2.5 ng/mL and 10.0 ng/mL in the case of men 50 to 60 years of age, or 3 ng/mL and 10.0 ng/mL in the case of men older than 60 years of age) (the REDUCE study), 6,706 subjects had prostate needle biopsy (primarily protocol mandated) data available for analysis to determine Gleason Scores. There were 1,517 subjects diagnosed with prostate cancer in the

study. The majority of biopsy-detectable prostate cancers in both treatment groups were diagnosed as low grade (Gleason 5-6, 70%).

There was a higher incidence of Gleason 8-10 prostate cancers in the dutasteride group (n=29, 0.9%) compared to the placebo group (n=19, 0.6%) (p=0.15). In Years 1-2, the number of subjects with Gleason 8-10 cancers was similar in the dutasteride group (n=17, 0.5%) and the placebo group (n=18, 0.5%). In Years 3-4, more Gleason 8-10 cancers were diagnosed in the dutasteride group (n=12, 0.5%) compared with the placebo group (n=1, <0.1%) (p=0.0035). There are no data available on the effect of dutasteride beyond 4 years in men at risk of prostate cancer. The percentage of subjects diagnosed with Gleason 8-10 cancers was consistent across study time periods (Years 1-2 and Years 3-4) in the dutasteride group (0.5% in each time period), while in the placebo group, the percentage of subjects diagnosed with Gleason 8-10 cancers was lower during Years 3-4 than in Years 1-2 (<0.1% versus 0.5%, respectively) (see section 4.4). There was no difference in the incidence of Gleason 7-10 cancers (p=0.81).

The additional 2-year follow-up study of the REDUCE trial did not identify any new cases of Gleason 8-10 prostate cancers.

In a 4 year BPH study (CombAT) where there were no protocol-mandated biopsies and all diagnoses of prostate cancer were based on for-cause biopsies, the rates of Gleason 8-10 cancer were (n=8, 0.5%) for dutasteride, (n=11, 0.7%) for tamsulosin and (n=5, 0.3%) for combination therapy.

Four different epidemiological, population-based studies (two of which were based on a total population of 174,895, one on a population of 13,892, and one on a population of 38,058) showed that the use of 5-alpha reductase inhibitors is not associated with the occurrence of high grade prostate cancer, nor with prostate cancer, or overall mortality.

The relationship between dutasteride and high grade prostate cancer is not clear.

Effects on sexual function

The effects of dutasteride/tamsulosin on sexual function were assessed in a double-blind, placebo-controlled study in sexually active men with BPH (n=243 dutasteride/tamsulosin, n=246 placebo). A statistically significant (p<0.001) greater reduction (worsening) in the Men's Sexual Health Questionnaire (MSHQ) score was observed at 12 months in the combination group. The reduction was mainly related to a worsening of the ejaculation and overall satisfaction domains rather than the erection domains. These effects did not affect study participants' perception of dutasteride/tamsulosin, which was rated with a statistically significant greater satisfaction throughout 12 months compared with placebo (p<0.05). In this study the sexual adverse events occurred during the 12 months of treatment and approximately half of these resolved within 6 months post-treatment.

Dutasteride/tamsulosin combination and dutasteride monotherapy are known to cause sexual function adverse effects (see section 4.8).

As observed in other clinical studies, including CombAT and REDUCE, the incidence of adverse events related to sexual function decreases over time with continued therapy.

Tamsulosin

Tamsulosin increases maximum urinary flow rate. It relieves obstruction by relaxing smooth muscle in the prostate and urethra, thereby improving voiding symptoms. It also improves the storage symptoms in which bladder instability plays an important role. These effects on storage and voiding symptoms are maintained during long-term therapy. The need for surgery or catheterization is significantly delayed.

α 1-adrenoreceptor antagonists can reduce blood pressure by lowering peripheral resistance. No reduction in blood pressure of any clinical significance was observed during studies with tamsulosin.

5.2 Pharmacokinetic properties

Bioequivalence was demonstrated between dutasteride/tamsulosin and concomitant dosing with separate dutasteride and tamsulosin capsules.

The single dose bioequivalence study was performed in both the fasted and fed states. A 30% reduction in C_{max} was observed for the tamsulosin component of dutasteride/tamsulosin in the fed state compared to the fasted state. Food had no effect on AUC of tamsulosin.

Absorption

Dutasteride

Following oral administration of a single 0.5 mg dutasteride dose, the time to peak serum concentrations of dutasteride is 1 to 3 hours. The absolute bioavailability is approximately 60%. The bioavailability of dutasteride is not affected by food.

Tamsulosin

Tamsulosin is absorbed from the intestine and is almost completely bioavailable. Both the rate and extent of absorption of tamsulosin are reduced when taken within 30 minutes of a meal. Uniformity of absorption can be promoted by the patient always taking dutasteride/tamsulosin after the same meal. Tamsulosin shows dose proportional plasma exposure.

After a single dose of tamsulosin in the fed state, plasma concentrations of tamsulosin peak at around 6 hours and, in the steady state, which is reached by day 5 of multiple dosing, the mean steady state C_{max} in patients is about two thirds higher than that reached after a single dose. Although this was observed in elderly patients, the same finding would also be expected in younger patients.

Distribution

Dutasteride

Dutasteride has a large volume of distribution (300 to 500 L) and is highly bound to plasma proteins (>99.5%). Following daily dosing, dutasteride serum concentrations achieve 65% of steady state concentration after 1 month and approximately 90% after 3 months.

Steady state serum concentrations (C_{ss}) of approximately 40 ng/mL are achieved after 6 months of dosing 0.5 mg once a day. Dutasteride partitioning from serum into semen averaged 11.5%.

Tamsulosin

In man tamsulosin is about 99% bound to plasma proteins. The volume of distribution is small (about 0.2L/kg).

Biotransformation

Dutasteride

Dutasteride is extensively metabolised *in vivo*. *In vitro*, dutasteride is metabolised by the cytochrome P450 3A4 and 3A5 to three monohydroxylated metabolites and one dihydroxylated metabolite.

Following oral dosing of dutasteride 0.5 mg/day to steady state, 1.0% to 15.4% (mean of 5.4%) of the administered dose is excreted as unchanged dutasteride in the faeces. The remainder is excreted in the faeces as 4 major metabolites comprising 39%, 21%, 7%, and 7% each of drug-related material and 6 minor metabolites (less than 5% each). Only trace amounts of unchanged dutasteride (less than 0.1% of the dose) are detected in human urine.

Tamsulosin

There is no enantiomeric bioconversion from tamsulosin hydrochloride [R(-) isomer] to the S(+) isomer in humans. Tamsulosin hydrochloride is extensively metabolised by cytochrome P450 enzymes in the liver and less than 10% of the dose is excreted in urine unchanged. However, the pharmacokinetic profile of the metabolites in humans has not been established. *In vitro* results indicate that CYP3A4 and CYP2D6 are involved in metabolism of tamsulosin as well as some minor participation of other CYP isoenzymes. Inhibition of hepatic drug metabolising enzymes may lead to increased exposure to tamsulosin (see section 4.4 and 4.5). The metabolites of tamsulosin hydrochloride undergo extensive conjugation to glucuronide or sulfate prior to renal excretion.

Elimination

Dutasteride

The elimination of dutasteride is dose dependent and the process appears to be described by two elimination pathways in parallel, one that is saturable at clinically relevant concentrations and one that is non saturable.

At low serum concentrations (less than 3 ng/mL), dutasteride is cleared rapidly by both the concentration dependent and concentration independent elimination pathways. Single doses of 5 mg or less showed evidence of rapid clearance and a short half-life of 3 to 9 days.

At therapeutic concentrations, following repeat dosing of 0.5 mg/day, the slower, linear elimination pathway is dominating and the half-life is approx. 3-5 weeks.

Tamsulosin

Tamsulosin and its metabolites are mainly excreted in the urine with about 9% of a dose being present in the form of unchanged active substance.

Following intravenous or oral administration of an immediate-release formulation, the elimination half life of tamsulosin in plasma ranges from 5 to 7 hours. Due to the absorption rate-controlled pharmacokinetics with tamsulosin modified release capsules, the apparent elimination half life of tamsulosin in the fed state is approximately 10 hours and in the steady state in patients approximately 13 hours.

Elderly

Dutasteride

Dutasteride pharmacokinetics were evaluated in 36 healthy male subjects between the ages of 24 and 87 years following administration of a single 5 mg dose of dutasteride. No significant influence of age was seen on the exposure of dutasteride but the half-life was shorter in men under 50 years of age. Half-life was not statistically different when comparing the 50-69 year old group to the greater than 70 years old.

Tamsulosin

Cross-study comparison of tamsulosin hydrochloride overall exposure (AUC) and half-life indicate that the pharmacokinetic disposition of tamsulosin hydrochloride may be slightly prolonged in elderly males compared to young, healthy male volunteers. Intrinsic clearance is independent of tamsulosin hydrochloride binding to AAG, but diminishes with age, resulting in a 40% overall higher exposure (AUC) in subjects of age 55 to 75 years compared to subjects of age 20 to 32 years.

Renal impairment

Dutasteride

The effect of renal impairment on dutasteride pharmacokinetics has not been studied. However, less than 0.1% of a steady-state 0.5 mg dose of dutasteride is recovered in human urine, so no clinically significant increase of the dutasteride plasma concentrations is anticipated for patients with renal impairment (see section 4.2).

Tamsulosin

The pharmacokinetics of tamsulosin hydrochloride have been compared in 6 subjects with mild-moderate ($30 \leq CL_{cr} < 70$ mL/min/1.73m²) or moderate-severe ($10 \leq CL_{cr} < 30$ mL/min/1.73m²) renal impairment and 6 normal subjects ($CL_{cr} > 90$ mL/min/1.73m²). While a change in the overall plasma concentration of tamsulosin hydrochloride was observed as the result of altered binding to AAG, the unbound (active) concentration of tamsulosin hydrochloride, as well as the intrinsic clearance, remained relatively constant. Therefore, patients with renal impairment do not require an adjustment in tamsulosin hydrochloride capsules dosing. However, patients with endstage renal disease ($CL_{cr} < 10$ mL/min/1.73m²) have not been studied.

Hepatic impairment

Dutasteride

The effect on the pharmacokinetics of dutasteride in hepatic impairment has not been studied (see section 4.3). Because dutasteride is eliminated mainly through metabolism the plasma levels of dutasteride are expected to be elevated in these patients and the half-life of dutasteride be prolonged (see section 4.2 and section 4.4).

Tamsulosin

The pharmacokinetics of tamsulosin hydrochloride have been compared in 8 subjects with moderate hepatic dysfunction (Child-Pugh's classification: Grades A and B) and 8 normal subjects. While a change in the overall plasma concentration of tamsulosin hydrochloride was observed as the result of altered binding to AAG, the unbound (active) concentration of tamsulosin hydrochloride does not change significantly with only a modest (32%) change in intrinsic clearance of unbound tamsulosin hydrochloride. Therefore, patients with moderate hepatic dysfunction do not require an adjustment in tamsulosin hydrochloride dosage.

Tamsulosin hydrochloride has not been studied in patients with severe hepatic dysfunction.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical studies have not been conducted with dutasteride/tamsulosin. Dutasteride and tamsulosin hydrochloride individually have been extensively evaluated in animal toxicity tests and findings were consistent with the known pharmacological actions of 5-alpha reductase inhibitors and alpha₁-adrenoceptor antagonists. The following statements reflect the information available on the individual components.

Dutasteride

Current studies of general toxicity, genotoxicity and carcinogenicity did not show any particular risk to humans.

Reproduction toxicity studies in male rats have shown a decreased weight of the prostate and seminal vesicles, decreased secretion from accessory genital glands and a reduction in fertility indices (caused by the pharmacological effect of dutasteride). The clinical relevance of these findings is unknown.

As with other 5-alpha reductase inhibitors, feminisation of male foetuses in rats and rabbits has been noted when dutasteride was administered during gestation. Dutasteride has been found in blood from female rats after mating with dutasteride treated males. When dutasteride was administered during gestation to primates, no feminisation of male foetuses was seen at blood exposures sufficiently in excess of those likely to occur via human semen. It is unlikely that a male foetus will be adversely affected following seminal transfer of dutasteride.

Tamsulosin

Studies of general toxicity and genotoxicity did not show any particular risk to humans other than those related to the pharmacological properties of tamsulosin.

In carcinogenicity studies in rats and mice, tamsulosin hydrochloride produced an increased incidence of proliferative changes of the mammary glands in females. These findings, which are probably mediated by hyperprolactinaemia and only occurred at high dose levels, are regarded as not clinically relevant.

High doses of tamsulosin hydrochloride resulted in a reversible reduction in fertility in male rats considered possibly due to changes of semen content or impairment of ejaculation. Effects of tamsulosin on sperm counts or sperm function have not been evaluated.

Administration of tamsulosin hydrochloride to pregnant female rats and rabbits at higher than the therapeutic dose showed no evidence of foetal harm.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Hard Capsule Shell:

Black iron oxide (E172)
Red iron oxide (172)
Titanium dioxide (E171)
Yellow iron oxide (172)
Gelatine

Contents in Dutasteride Soft Capsule:

Excipients for fill solution composition:
Propylene glycol monocaprylate, Type II
Butylhydroxytoluene (E321)

Soft Capsule Shell:

Gelatine
Glycerol
Titanium dioxide (E171)
Triglycerides (medium chain)
Lecithin (may contain soya oil)

Tamsulosin Pellets:

Methacrylic acid - ethyl acrylate copolymer 1:1 dispersion 30 per cent (contains sodium laurilsulfate and polysorbate 80)
Cellulose microcrystalline
Dibutyl sebacate
Polysorbate 80
Silica, colloidal hydrated
Calcium stearate

Black Inks:

Shellac (E904)
Black iron oxide (E172)

Propylene glycol (E1520)
Ammonia solution, concentrated
Potassium hydroxide

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

24 months

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.
It should be used within 90 days of opening.

6.5 Nature and contents of container

HDPE bottle with silica gel desiccant contained in the cap.
30 capsules in 100 ml bottle.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Dutasteride is absorbed through the skin, therefore contact with leaking capsules must be avoided. If contact is made with leaking capsules, the contact area should be washed immediately with soap and water (see section 4.4 and 4.6).

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

ALKALOID AD Skopje
Blvd. Aleksandar Makedonski 12
1000 Skopje, Republic of North Macedonia
phone: + 389 2 310 40 00
fax: +389 2 31 04 021
www.alkaloid.com.mk

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT