

1. A GYÓGYSZER NEVE

Duodart 0,4 mg/0,5 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

0,4 mg tamszulozin-hidroklorid (mely megfelel 0,367 mg tamszulozinnak) és 0,5 mg dutaszterid kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag:

Lecitint (amely szójaolajat tartalmazhat) és Sunset yellow (E110) színezőanyagot tartalmaz kapszulánként. Minden kapszula $\leq 0,1$ mg Sunset yellow-t tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Hosszúkás, kemény kapszula barna testtel és narancssárga színű kupakkal, rajta fekete jelölő festékkel GS 7CZ jelölés.

Minden kemény kapszula módosított kioldódású tamszulozin-hidroklorid pelletet és egy dutaszterid lágy zselatin kapszulát tartalmaz.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Közepesen súlyos és súlyos benignus prosztata hyperplasia (BPH) kezelése.

Az akut vizeletretenció és a sebészi beavatkozás kockázatának csökkentése közepesen súlyos és súlyos BPH-ban szenvedő betegeknél.

A kezelés hatásával és klinikai vizsgálatokban tanulmányozott betegpopulációkkal kapcsolatos információk tekintetében lásd az 5.1 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek (beleértve az időskorúakat is):

A Duodart ajánlott adagja egy kapszula (0,5 mg/0,4 mg) naponta.

Ahol alkalmas, a Duodart használható az addigi kettős terápiában egyidejűleg alkalmazott dutaszterid és tamszulozin-hidroklorid kiváltására, a kezelés egyszerűbbé tétele érdekében.

Ahol klinikailag alkalmas, megfontolandó a közvetlen átállás dutaszterid- vagy tamszulozin-hidroklorid monoterápiáról Duodart-ra.

Vesekárosodás

A vesekárosodás hatását a dutaszterid-tamszulozin farmakokinetikájára nem vizsgálták. Feltételezhetően nem kell módosítani az adagolást vesekárosodás esetén (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

A májkárosodás hatását a dutaszterid-tamszulozin farmakokinetikájára nem vizsgálták, ezért enyhe és közepesen súlyos májkárosodás esetén elővigyázatosan kell eljárni (lásd 4.4 és 5.2 pont). Súlyos májkárosodásban szenvedőknél a Duodart szedése ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Gyermekek és serdülőkorúak

A dutaszterid-tamszulozin alkalmazása (18 év alatti) gyermekeknél ellenjavallott (lásd 4.3 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A betegeket arra kell utasítani, hogy a kapszulákat egészben nyeljék le, kb. 30 perccel minden nap, ugyanazon étkezés után. A kapszulákat nem szabad szétrágni vagy felnyitni. A kemény kapszulában lévő dutaszterid kapszula tartalmával történő érintkezés az oropharyngealis nyálkahártya irritációját eredményezheti.

4.3 Ellenjavallatok

A Duodart ellenjavallt:

- nőknek, gyermekeknek és serdülőkorúaknak (lásd 4.6 pont),
- dutaszteriddel, egyéb 5-alfa-reduktáz gátlókkal, tamszulozinnal (ideértve a tamszulozin okozta angiooedemát is), szójával, földimogyoróval vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység esetén,
- ha az anamnézisben előfordult orthostaticus hypotonia,
- súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A kombinációs terápia a mellékhatás-kockázat (beleértve a szívelégtelenséget) potenciális emelkedése miatt a kockázat-előny körütekintő mérlegelése és az alternatív kezelési lehetőségek, köztük a monoterápiák számbavétele után rendelhető.

Szívelégtelenség

Két 4 éves klinikai vizsgálatban a szívelégtelenség (a leírt események, elsősorban szívelégtelenség és pangásos szívelégtelenség, mint összetett fogalom) gyakorisága magasabb volt azon betegek körében, akik a dutaszterid és valamely alfa₁-adrenoreceptor antagonistá, elsősorban tamszulozin kombinációját szedték, mint azon betegek körében, akik nem szedték ezt a kombinációt. Ebben a két vizsgálatban a szívelégtelenség incidenciája alacsony ($\leq 1\%$), és a vizsgálatok között eltérő volt (lásd 5.1 pont).

A prosztata-specifikus antigénre (PSA-ra) és a prosztatarák észlelésére gyakorolt hatás

A betegeknél a Duodart-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt rendszeres időközönként rektális digitális vizsgálatot és egyéb, a prosztatarák vagy a BPH tüneteivel megegyező tüneteket produkáló állapotok kimutatására irányuló vizsgálatokat kell végezni.

A szérumszintű prosztata-specifikus antigén (PSA) szintjének meghatározása lényeges a prosztatarák felismerése szempontjából. A Duodart 6 havi kezelés után hozzávetőleg 50%-kal csökkenti a szérumszintű PSA átlagszintjét.

A Duodart-ot kapó betegeknél 6 hónappal a Duodart-kezelés kezdetét követően új PSA alapértéket kell megállapítani. Ezt követően ajánlott a PSA értékek rendszeres ellenőrzése. A PSA érték Duodart-kezelés során bekövetkező bármilyen igazolt megemelkedése a legalacsonyabb szinthez képest prosztatarákot (különösen előrehaladott prosztatarákot) jelezhet vagy a Duodart kezeléssel kapcsolatos non-compliance-re utalhat, amit gondosan ki kell vizsgálni, még akkor is, ha azok az értékek egyébként az 5 α -reduktáz gátlót nem szedő férfiak normáltartományán belül vannak (lásd 5.1 pont). A dutaszteridet szedő beteg PSA értékének interpretációjánál a korábbi PSA értékekkel való összehasonlítás szükséges.

A Duodart-kezelés nem zavarja a PSA prosztatarák diagnózisát segítő módszerként történő alkalmazását, miután az új alapérték megállapításra került (lásd 5.1 pont).

A kezelés abbahagyása után 6 hónappal a teljes szérum PSA-szint a kiindulási értékre tér vissza. A szabad és a teljes PSA aránya a Duodart hatása alatt is változatlan marad. Amennyiben a klinikusok a szabad PSA-hányad alkalmazását választják a prosztatarák kimutatására Duodart-tal kezelt férfiaknál, akkor nem szükséges annak értékén igazítani.

A prosztatarák és az előrehaladott stádiumú daganatok

Egy fokozott prosztatarák-kockázatú férfiak körében végzett klinikai vizsgálat (a REDUCE vizsgálat) a 8 – 10 Gleason pontszámú prosztatarák nagyobb incidenciáját mutatta a dutaszteridet szedő betegeknél a placebo-csoporthoz képest. A dutaszterid és az előrehaladott stádiumú prosztatarák közötti kapcsolat nem világos. A Duodart-ot szedő férfiaknál a prosztatarák kockázatának rendszeres értékelése szükséges, beleértve a PSA-vizsgálatot (lásd 5.1 pont).

Vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance kevesebb mint 10 ml/perc) szenvedő betegek kezelését körültekintően kell elkezdni, mivel ilyen betegeknél nem történtek vizsgálatok.

Hypotonia

Orthostaticus hypotonia: más alfa₁-adrenoreceptor antagonistákhoz hasonlóan vérnyomáscsökkenés léphet fel a tamszulozin-kezelés során, aminek eredményeként ritkán ájulás is előfordulhat. A Duodart-kezelést elkezdő betegeket figyelmeztetni kell, hogy az orthostaticus hypotonia első jeleinek (szédülés, gyengeség) észlelésekor üljenek le vagy feküdjenek le, amíg a tünetek el nem múlnak.

Az orthostaticus hypotonia kialakulási lehetőségének minimalizálása céljából a betegnek a PDE5-gátló alkalmazás megkezdése előtt hemodinamikailag stabilnak kell lennie az alfa₁-adrenoreceptor antagonisták kezelés mellett.

Tünetekkel járó hypotonia: óvatosság ajánlott, ha a beteg alfa-blokkoló gyógyszereket, köztük tamszulozint szed egyidejűleg PDE5-gátlókkal (pl. szildenafil, tadalafil, vardenafil). Az alfa₁-adrenoreceptor antagonisták és a PDE5-gátlók egyaránt értágító hatásúak és csökkenthetik a vérnyomást. E két gyógyszer-csoport egyidejű alkalmazása esetlegesen tünetekkel járó hypotóniát okozhat (lásd 4.5 pont).

Intraoperatív floppy iris szindróma

Szürkehályog műtét során néhány, tamszulozin-kezelés alatt álló vagy korábban tamszulozinnal kezelt betegnél intraoperatív floppy iris szindrómát (IFIS, a szűk pupilla szindróma egyik változata) figyeltek meg. Az IFIS fokozhatja a szemészeti szövödmények kockázatát a műtét alatt és után. Ezért a Duodart-kezelés megkezdése nem ajánlott azon betegek esetében, akiknél szürkehályog műtétet terveznek.

A preoperatív vizsgálatok során a szürkehályog műtétet végző orvosnak és a szemészeti csoportnak meg kell bizonyosodnia arról, hogy a szürkehályog műtétre kerülő beteget kezelik-e vagy kezelték-e Duodart-tal, annak érdekében, hogy az IFIS műtét alatti kezeléséhez a megfelelő feltételeket biztosítsák.

Hasznosnak bizonyulhat a tamszulozin felfüggesztése 1-2 héttel a szürkehályog műtét előtt, de a kezelés felfüggesztésének előnyeit és annak időpontját a szürkehályog műtét előtt, még nem határozták meg.

Szívárgó kapszulák

A dutaszterid a bőrön keresztül felszívódik, ezért nők, gyermekek és serdülőkorúak ügyeljenek arra, hogy szívárgó kapszulával ne érintkezzenek (lásd 4.6 pont). Amennyiben mégis érintkeznek szívárgó kapszulákkal, az érintett területet szappannal és vízzel azonnal le kell mosni.

CYP3A4 és CYP2D6 inhibitorok

A tamszulozin-hidroklorid erős CYP3A4 inhibitorokkal (pl. ketokonazol), illetve kisebb mértékben erős CYP2D6 inhibitorokkal (pl. paroxetin) történő egyidejű alkalmazása fokozhatja a tamszulozin-expozíciót (lásd 4.5 pont). Ezért a tamszulozin-hidroklorid nem ajánlott erős CYP3A4 inhibitort szedő betegeknek és óvatosan adandó azoknak, akik közepesen erős CYP3A4-gátlót, erős vagy közepesen erős CYP2D6-gátlót vagy CYP3A4 és CYP2D6-gátló kombinációt szednek, valamint azoknak, akik ismerten gyenge CYP2D6 metabolizálók.

Májkárosodás

A Duodart-ot nem vizsgálták májbetegségben szenvedő betegeknél. Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodás esetén a Duodart alkalmazásakor elővigyázatosan kell eljárni (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pont).

Segédanyagok

Ez a gyógyszer Sunset yellow (E110) színezőanyagot tartalmaz, ami allergiás reakciót okozhat.

Emlőrák

A dutaszteridet klinikai vizsgálatokban (lásd 5.1 pont), valamint a forgalomba hozatalt követő időszakban szedő férfiak körében emlőrákot jelentettek. Az orvosoknak arra kell utasítaniuk betegeiket, hogy azonnal jelezzék, ha bármilyen változást tapasztalnak (pl. csomókat vagy a mellbimbó váladékozását) a mellszövetükben. Jelenleg nem tisztázott, hogy van-e ok-okozati kapcsolat a férfi emlőrák és a dutaszterid hosszú időtartamú alkalmazása között.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Duodart-tal nem végeztek interakciós vizsgálatokat. Az alábbi állítások az egyes összetevőkkel kapcsolatos információkat tükrözik.

Dutaszterid

Dutaszteriddel történő kezelés során a szérums PSA-szintek csökkenésével és a prosztatatarák kimutatásával kapcsolatos információk tekintetében lásd a 4.4 pontot.

Más gyógyszerek hatása a dutaszterid farmakokinetikájára

A dutaszterid főleg metabolizmus révén eliminálódik. *In vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a metabolizmust a CYP3A4 és a CYP3A5 katalizálja. Erős CYP3A4 inhibitorokkal nem végeztek formális interakciós vizsgálatokat. Mindazonáltal egy populációs farmakokinetikai vizsgálatban a dutaszterid szérumszintek más betegekhez viszonyítva átlagosan 1,6-1,8-szor magasabbak voltak olyan betegekben, akik egyidejűleg verapamilt vagy diltiazemet (a CYP3A4 mérsékelt inhibitorai és a P-glikoprotein inhibitorai) szedtek.

A dutaszterid tartós együttadása olyan gyógyszerekkel, amelyek a CYP3A4 enzim erős inhibitorai (pl. ritonavir, indinavir, nefazodon, itrakonazol, ketokonazol szájon át adva), a dutaszterid szérumszintjének emelkedését okozhatja. Nem valószínű, hogy a megnövekedett dutaszterid expozíció az 5-alfa-reduktáz további gátlásához vezetne. Azonban mellékhatások észlelése esetén fontolóra kell venni a dutaszterid adagolási gyakoriságának a csökkentését. Meg kell jegyezni, hogy enzimgátlás esetén a hosszú féléletidő tovább hosszabbodhat, és több mint 6 hónapos együttes kezelésre lehet szükség az új egyensúlyi plazmaszint eléréséhez.

12 g kolesztiramin adása egy órával az egyszeri 5 mg-os dutaszterid adag bevétele előtt, nem befolyásolta a dutaszterid farmakokinetikáját.

A dutaszterid hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára

Egy kisebb, egészséges férfiakon végzett két hetes vizsgálatban (n=24) a dutaszterid (napi 0,5 mg) nem befolyásolta a tamszulozin és a terazozin farmakokinetikáját. A vizsgálat során farmakodinámiás kölcsönhatás sem volt kimutatható.

A dutaszterid nincs hatással sem a warfarin, sem a digoxin farmakokinetikájára. Ez arra utal, hogy a dutaszterid nem gátolja és nem indukálja a CYP2C9-et vagy a transzporter P-glikoproteint. *In vitro* interakciós vizsgálatok szerint a dutaszterid nem gátolja a CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 vagy a CYP3A4 enzimeket.

Tamszulozin

A tamszulozin-hidroklorid együttadása olyan gyógyszerekkel, melyek csökkenthetik a vérnyomást, ideértve az anesztézia során használatos gyógyszereket, a PDE5-gátlókat és más alfa₁-adrenoreceptor antagonistákat is, a hipotenzív hatások fokozódásához vezethet. Dutaszterid-tamszulozin nem alkalmazható más alfa₁-adrenoreceptor antagonistákkal együtt.

A tamszulozin-hidroklorid és a ketokonazol (erős CYP3A4 inhibitor) egyidejű alkalmazása a tamszulozin-hidroklorid C_{max} értékének 2,2-szeres és az AUC értékének 2,8-szeres emelkedéséhez vezetett. A tamszulozin-hidroklorid és a paroxetin (erős CYP2D6) egyidejű alkalmazása a tamszulozin-hidroklorid C_{max} érték 1,3-szeres és az AUC érték 1,6-szeres növekedését eredményezte. A gyenge CYP2D6 metabolizálóknál az expozíció hasonló növekedése várható az extenzív metabolizálókhöz képest, ha egyidejűleg CYP3A4 inhibitorokat alkalmaznak. A CYP3A4 és CYP2D6 inhibitorok kombinált együttadásának hatásait tamszulozin-hidrokloriddal nem vizsgálták a klinikumban, bár fennáll a tamszulozin-hidroklorid expozíció jelentős fokozódásának lehetősége (lásd 4.4 pont).

Tamszulozin-hidroklorid (0,4 mg) és cimetidin (400 mg hat óránként 6 napig) együttes alkalmazása során csökkent a tamszulozin-hidroklorid clearance (26%-kal) és nőtt az AUC-értéke (44%-kal). Körültekintően kell eljárni, ha dutaszterid-tamszulozint cimetidinnel adnak együtt.

Nem végeztek definitív interakciós vizsgálatokat a tamszulozin-hidroklorid és a warfarin között. A kisszámú *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok eredményei nem meggyőzőek. Azonban a diklofenák és a warfarin fokozhatja a tamszulozin eliminációs rátáját. Warfarin és tamszulozin-hidroklorid együttes alkalmazásakor körültekintően kell eljárni.

Nem tapasztaltak kölcsönhatást, amikor a tamszulozin-hidrokloridot atenolollal, enalaprillel, nifedipinnel vagy teofillinnel alkalmazták együtt. Az egyidejűleg adott furoszemid a tamszulozin plazmaszintjének csökkenését okozza, de mivel a plazmaszint a normál tartományban marad, az adagolást nem kell módosítani.

In vitro sem a diazepam, sem a propranolol, a triklórmetiazid, a klormadinon, az amitriptilin, a diklofenák, a glibenklamid vagy a szimvasztatin nem változtatja meg a szabad tamszulozin frakciót a humán plazmában. A tamszulozin a diazepam, propranolol, triklórmetiazid, és klormadinon szabad frakciókat sem változtatja meg.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A Duodart alkalmazása nők számára ellenjavallt. A Duodart terhességre, szoptatásra vagy termékenységre gyakorolt hatását nem vizsgálták. Az alábbi állítások az egyes összetevőkkel kapcsolatos információkat tükrözik (lásd 5.3 pont).

Terhesség

Más 5-alfa-reduktáz gátlókhöz hasonlóan, a dutaszterid gátolja a tesztoszteron átalakulását dihidrotesztoszteronná, és hímnemű magzatot hordó anya kezelése esetén gátolhatja a foetus külső genitáliáinak a kifejlődését (lásd 4.4 pont). Dutaszteridet kapó betegek ondójából kis mennyiségben kimutattak dutaszteridet. Nem ismeretes, hogy a hímnemű foetust károsan befolyásolná, ha az anya dutaszteriddel kezelt férfi ondójával érintkezik (ennek a terhesség első 16 hetében a legnagyobb a kockázata).

Mint minden 5-alfa-reduktáz gátló esetén, ha a beteg partnere terhes vagy terhes lehet, ajánlott, hogy a beteg gumióvszer használatával kerülje, hogy partnere az ondójával érintkezzen.

Tamszulozin-hidroklorid terhes patkányoknak vagy nyulaknak történő adásakor nem volt kimutatható magzati károsodás.

A preklinikai adatokról szóló információkat lásd az 5.3 pontban.

Szoptatás

Nem ismeretes, hogy a dutaszterid vagy a tamszulozin kiválasztódik-e az anyatejbe.

Termékenység

Leírták, hogy a dutaszterid egészséges férfiakban befolyásolja a sperma jellemzőit (csökken a spermaszám, az ondótér fogat és a sperma motilitás) (lásd 5.1 pont). A férfiak fertilitásának csökkenése nem zárható ki.

A tamszulozin-hidroklorid spermaszámra vagy spermafunkcióra gyakorolt hatását nem vizsgálták.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléshez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Ugyanakkor a betegek figyelmét fel kell hívni az orthostaticus hypotóniával kapcsolatos tünetek, pl. szédülés, előfordulásának lehetőségére a Duodart szedése alatt.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az itt bemutatott adatok a dutaszterid és tamszulozin együttadására vonatkoznak a CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin) vizsgálat 2 éves elemzéséből, mely a négy éven keresztül naponta egyszer adagolt 0,5 mg dutaszteridet és 0,4 mg tamszulozint hasonlította össze együtt alkalmazva vagy monoterápiában. Igazolták a Duodart bioegyenértékűségét az egyidejűleg adott dutaszteriddel és tamszulozinnal (lásd 5.2 pont). Az egyes összetevők (dutaszterid és tamszulozin) mellékhatás profiljára vonatkozó információk is bemutatásra kerülnek. Megjegyzendő, hogy a Duodart alkalmazása során nem minden mellékhatást jelentettek, ami az egyes hatóanyagokkal kapcsolatban jelentésre került, és amelyek a gyógyszert rendelő orvosok tájékoztatása céljából szerepelnek az alkalmazási előírásban.

A 4 éves-CombAT vizsgálat adatai azt mutatják, hogy a vizsgálok megítélése szerint gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatások gyakorisága a kezelés első, második, harmadik és negyedik évében 22%, 6%, 4% és 2% volt a dutaszterid+tamszulozin kombinációs kezelés, 15%, 6%, 3% és 2% a dutaszterid-monoterápia és 13%, 5%, 2% és 2% a tamszulozin-monoterápia esetén. A kezelés első évében a mellékhatásoknak a kombinációs kezelést kapó csoportban megfigyelt nagyobb gyakorisága a reprodukciós rendellenességek, különösen az ejakulációs zavarok gyakoribb előfordulására vezethető vissza ebben a csoportban.

A vizsgálok megítélése szerint gyógyszerrel összefüggő mellékhatások fordultak elő 1%-os vagy annál nagyobb gyakorisággal a kezelés első évében a CombAT vizsgálat során, a BPH indikációban

végzett monoterápiás vizsgálatok és a REDUCE vizsgálat során, az alábbi táblázatban összefoglaltak szerint.

Ezen felül a tamszulozin mellékhatásai a publikált szakirodalomban elérhető adatokon alapulnak. A mellékhatások gyakorisága emelkedhet a kombinációs terápia alkalmazása esetén.

A klinikai vizsgálatokban azonosított mellékhatások gyakorisága:

Gyakori; $\geq 1/100$ - $< 1/10$, Nem gyakori; $\geq 1/1000$ - $< 1/100$, Ritka; $\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$, Nagyon ritka; $< 1/10\ 000$. Az egyes szervrendszerenkénti felsorolásokon belül a mellékhatások a csökkenő súlyosság szerint kerülnek ismertetésre.

Szervrendszer	Mellékhatások	Dutaszterid+ tamszulozin ^a	Dutaszterid	Tamszulozin ^c
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Ájulás	-	-	Ritka
	Szédülés	Gyakori	-	Gyakori
	Fejfájás	-	-	Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Szívelégtelenség (összetett megnevezés ¹)	Nem gyakori	Nem gyakori ^d	-
	Palpitatio	-	-	Nem gyakori
Érbetegségek és tünetek	Orthostaticus hypotonia	-	-	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Rhinitis	-	-	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Székrekedés	-	-	Nem gyakori
	Hasmenés	-	-	Nem gyakori
	Émelygés	-	-	Nem gyakori
	Hányás	-	-	Nem gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Angiooedema	-	-	Ritka
	Stevens-Johnson szindróma	-	-	Nagyon ritka
	Urticaria	-	-	Nem gyakori
	Bőrkiütés	-	-	Nem gyakori
	Pruritus	-	-	Nem gyakori

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Priapismus	-	-	Nagyon ritka
	Impotencia ³	Gyakori	Gyakori ^b	-
	Megváltozott (csökkent) libido ³	Gyakori	Gyakori ^b	-
	Ejakulációs rendellenességek ³	Gyakori	Gyakori ^b	Gyakori
	Emlő-rendellenességek ²	Gyakori	Gyakori ^b	-
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia	-	-	Nem gyakori

^a Dutaszterid + tamszulozin: a CombAT vizsgálatból – ezen mellékhatások gyakorisága csökken a kezelés időtartamával, az 1. évtől a 4. évig.

^b Dutaszterid: a BHP javallatban végzett monoterápiás klinikai vizsgálatokból

^c Tamszulozin: a tamszulozin EU alapvető biztonságossági profiljából (Core Safety Profil)

^d REDUCE vizsgálat (lásd 5.1 pont).

¹A szívelégtelenség összetett megnevezés magában foglalja a pangásos szívelégtelenséget, a szívelégtelenséget, a balkamrai elégtelenséget, az akut szívelégtelenséget, a kardiogén sokkot, az akut balkamrai elégtelenséget, a jobbkamrai elégtelenséget, az akut jobbkamrai elégtelenséget, a kamrai elégtelenséget, a cardiopulmonalis elégtelenséget, a pangásos cardiomyopathiát.

²Magában foglalja az emlőérzékenységet és az emlő megnagyobbodását.

³Ezek a szexuális mellékhatások a dutaszteriddel állnak összefüggésben (beleértve a monoterápiát és a tamszulozinnal való kombinált alkalmazást). Ezek a mellékhatások a kezelés befejezése után is fennmaradhatnak. A dutaszterid szerepe ebben a folytatódó jellegben nem ismert.

EGYÉB ADATOK

A REDUCE vizsgálatban a dutaszteriddel kezelt férfiaknál a placebo-csoporthoz képest a Gleason 8-10 prosztaták nagyobb incidenciáját mutatták ki (lásd 4.4 és 5.1 pont). Nem igazolták, hogy ennek a vizsgálatnak az eredményeit a dutaszterid prosztataterápiát csökkentő hatása vagy a vizsgálatral összefüggő tényezők befolyásolták-e.

Az alábbi adatot klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal követő alkalmazások során jelentették: férfi emlőrák (lásd 4.4 pont).

Forgalomba hozatal utáni adatok

A forgalomba hozatal utáni gyakorlatban világszerte jelentkező mellékhatásokat a spontán posztmarketing bejelentésekből azonosították, ezért tényleges gyakoriságuk nem ismert.

Dutaszterid

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: allergiás reakciók, köztük bőrkürités, pruritus, urticaria, helyi oedema és angiooedema.

Pszichiátriai kórképek

Nem ismert: depresszió.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem gyakori: alopecia (főként a testszőrzet hullása), hypertrichosis.

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nem ismert: herefájdalom és hereduzzanat

Tamszulozin

A forgalomba hozatalt követően beszámoltak alfa₁-adrenoreceptor antagonistá-, ezen belül tamszulozin-kezeléssel összefüggő intraoperatív floppy iris szindrómáról (IFIS), a szűk pupilla szindróma egy változatáról szürkehályog műtét során (lásd 4.4 pont).

Ezen felül a tamszulozin alkalmazásával kapcsolatban pitvarfibrillatiót, arrythmiát, tachycardiát, dyspnoét, orrvérzést, homályos látást, látászavarokat, erythema multiforme-t, exfoliatív dermatitist, ejakulációs zavarokat, retrográd ejakulációt, az ejakuláció elmaradását és szájszárazságot jelentettek. Az események gyakoriságát és a tamszulozin ok-okozati szerepét nem lehet megbízhatóan megállapítani.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A Duodart túladagolásával kapcsolatosan nincsenek adatok. Az alábbi állítások az egyes összetevőkkel kapcsolatos ismereteket tükrözik.

Dutaszterid

Önkéntesekkel végzett Duodart vizsgálatok során napi legfeljebb 40 mg/nap dutaszteridet (a terápiás dózis 80-szorosa) adagoltak egyszeri adagban 7 napon keresztül anélkül, hogy lényeges biztonságossági aggályok merültek volna fel. Klinikai vizsgálatok során napi 5 mg-os adagban alkalmazták a készítményt 6 hónapon keresztül, és a terápiás 0,5 mg-os dózis mellett előforduló nemkívánatos hatásokon felül mást nem észleltek. A dutaszteridnek nincs specifikus antidotuma, ezért túladagolás gyanúja esetén a megfelelő tüneti és szupportív kezelést célszerű alkalmazni.

Tamszulozin

Beszámoltak 5 mg tamszulozin-hidrokloriddal történt akut túladagolásról. Akut hypotoniát (70 Hgmm szisztolés vérnyomás), hányást és hasmenést figyeltek meg, amit folyadékpótlással kezeltek, és a beteget még aznap hazaengedték. Túladagolást követő akut hypotonia esetén cardiovascularis szupportív kezelést kell alkalmazni. A beteget lefektetve a vérnyomás visszaállítható és a pulzus normalizálható. Ha ez nem segít, térfogatnövelőket, és ahol szükséges vazopresszorokat kell alkalmazni. Ellenőrizni kell a vesefunkciót és általános szupportív kezelést kell alkalmazni. A dialízis nem valószínű, hogy segít, mivel a tamszulozin nagyon erősen kötődik a plazmafehérjékhez.

A felszívódás megakadályozása céljából célszerű hánytatót adni. Nagy mennyiség bevétele esetén gyomormosást lehet végezni és aktív szén, és ozmotikus hashajtót, például nátrium-szulfátot lehet alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Alfa-adrenoreceptor antagonisták

ATC kód: G04CA52

A dutaszterid-tamszulozin két gyógyszer: a dutaszterid, egy kettős 5 α -reduktáz gátló (5 ARI) és a tamszulozin-hidroklorid, egy α_{1a} - és α_{1d} -adrenoreceptor antagonistá kombinációja. Ezek a gyógyszerek egymást kiegészítő hatásmechanizmusuk révén gyorsan enyhítik a tüneteket, javítják a

vizeletáramlást és csökkentik az akut vizeletretenció kockázatát, valamint a BHP-vel kapcsolatos műtét szükségességét.

A dutaszterid gátolja az 1. és 2. típusú 5-alfa-reduktáz izoenzimeket, melyek a tesztoszteront 5-alfa-dihidrotesztoszteronná (DHT) alakítják. A DHT a prosztata megnagyobbodásért és a BPH kialakulásáért elsősorban felelős androgén. A tamszulozin gátolja a stromalis prostata simaizom és a húgyhólyag-nyaki α_{1a} - és α_{1d} -adrenerg receptorokat. A prosztatában az α_1 -receptorok közel 75%-a α_{1a} altípusú.

Dutaszterid együttadása tamszulozinnal

A Duodart-tal nem végeztek klinikai vizsgálatokat. Az alábbi állítások a dutaszterid és tamszulozin kombinációs kezeléssel kapcsolatos ismereteket tükrözik.

Egy 4 éves multicentrikus, nemzetközi, randomizált, kettős-vak, parallel csoportos klinikai vizsgálatban napi 0,5 mg dutaszteridet (n=1623), napi 0,4 mg tamszulozint (n=1611) vagy 0,5 mg dutaszteriddel együtt adott 0,4 mg tamszulozint (n=1610) vizsgáltak közepesen súlyos vagy súlyos BPH-ban szenvedő férfi betegeken, akiknek a prosztataja ≥ 30 ml, a PSA-értéke pedig 1,5 - 10 ng/ml között volt. A betegek közel 53%-a részesült korábban 5-alfa-reduktáz gátló vagy α_1 -adrenoreceptor antagonistá kezeléssel. Az elsődleges hatásossági végpont a Nemzetközi Prosztata Tünet Pontrendszer (International Prostate Symptom Score, IPSS), egy 8 részből álló, az AUA-SI-n alapuló eszköz, egy az életminőségre vonatkozó kérdéssel kiegészítve. A másodlagos hatásossági végpont a két év alatt a maximális vizeletáramlás (Q_{max}) és a prosztata térfogata volt. A kombináció az IPSS szerint az dutaszteridhez képest 3 hónap, a tamszulozinhoz képest 9 hónap után szignifikáns különbséget mutatott. Q_{max} tekintetében a szignifikancia a dutaszteridhez és a tamszulozinhoz képest is 6 hónap után volt kimutatható.

A dutaszterid és a tamszulozin kombinációja jobban javítja a tüneteket, mint bármelyik a két komponens közül külön-külön adagolva. 2 éves kezelés után a kombinációs terápia statisztikailag szignifikáns korrigált átlagos javulást mutatott a tüneti pontszámában a -6,2 egység kiindulási értékhez képest.

A vizeletáramlási ráta átlagos javulásának korrigált átlagértéke a kiindulási értékhez képest 2,4 ml/perc volt a kombinációs kezeléssel, 1,9 ml/perc a dutaszteriddel és 0,9 ml/perc a tamszulozinnal. A BPH Impact Index (BII) javulás korrigált átlagértéke a kiindulási értékhez képest -2,1 egység volt a kombinált terápiával, -1,7 a dutaszteriddel és -1,5 a tamszulozinnal. Ez a vizeletáramlási ráta és a BII terén tapasztalt javulás statisztikailag szignifikáns volt a kombinációs terápia esetében, mindkét monoterápiával összehasonlítva.

A teljes prosztata térfogat és az átmeneti zóna térfogat csökkenése a 2 éves kezelés után statisztikailag szignifikáns volt a kombinációs terápia esetében a tamszulozin-monoterápiával összehasonlítva.

A 4 éves kezelés során az elsődleges hatásossági végpont az első, akut vizeletretenció vagy BPH miatt végzett műtét volt. Négy évig tartó kezelés után a kombinációs terápia statisztikailag szignifikánsan csökkentette az akut vizeletretenció vagy BPH miatt végzett műtétek kockázatát (65,8% kockázatcsökkenés, $p < 0,001$ [95% CI, 54,7% - 74,1%]) a tamszulozin monoterápiához képest. A negyedik év végére az akut vizeletretenció vagy BPH miatt végzett műtétek előfordulási aránya kombinációs terápia esetén 4,2%, míg tamszulozinnal 11,9% volt ($p < 0,001$). A dutaszterid monoterápiához képest a kombinációs terápia 19,6%-kal csökkentette az akut vizeletretenció vagy BPH miatt végzett műtétek kockázatát ($p = 0,18$ [95% CI, -10,9% - 41,7%]). A negyedik év végére az akut vizeletretenció vagy BPH miatt végzett műtétek előfordulási aránya a dutaszteriddel 5,2% volt.

A négy éves kezelés után a másodlagos hatásossági végpontok a klinikai progresszióig (mely az alábbiakból tevődött össze: IPSS romlás ≥ 4 pont, BPH miatti akut vizeletretenció, inkontinencia, húgyúti fertőzés (UTI), és veseelégtelenség) eltelt idő, a nemzetközi prosztata tünetskála (IPSS) szerinti érték változása, a maximális vizeletáramlás (Q_{max}) és a prosztata térfogata voltak. Az IPSS egy 8 részből álló, az AUA-SI-n alapuló eszköz, egy az életminőségre vonatkozó kérdéssel kiegészítve.

A négy éves kezelés utáni eredményeket az alábbiakban mutatjuk be:

Paraméter	Időpont	Kombináció	Dutaszterid	Tamszulozin
Akut vizeletretenció vagy BPH miatt végzett műtét (%)	előfordulás a 48. hónapban	4,2	5,2	11,9 ^a
Klinikai progresszió* (%)	48. hónap	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a
IPSS (egységek)	[Kiindulás] 48. hónap (eltérés a kiindulástól)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^b	[16,4] -3,8 ^a
Q _{max} (ml/sec)	[Kiindulás] 48. hónap (eltérés a kiindulástól)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a
Prosztata térfogata (ml)	[Kiindulás] 48. hónap (%-os eltérés a kiindulástól)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
Prosztata átmeneti zóna térfogata (ml) [#]	[Kiindulás] 48. hónap (%-os eltérés a kiindulástól)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
BPH Impact Index (BII) (egységek)	[Kiindulás] 48. hónap (eltérés a kiindulástól)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a
IPSS 8. kérdés (BPH-val összefüggő egészségi állapot) (egység)	[Kiindulás] 48. hónap (eltérés a kiindulástól)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

A kiindulási értékek középértékek és a kiindulási értékektől való eltérések korigált átlagos változások
*A klinikai progressziót az alábbi összetevők alapján határozták meg: az IPSS ≥ 4 ponttal való romlása, BPH miatti akut vizeletretenció, inkontinencia, húgyúti fertőzés és veseelégtelenség.

[#] Kiválasztott vizsgálóhelyeken mérve (a randomizált betegek 13%-a).

^{a)} A kombinációval szignifikáns különbséget értek el a tamszulozinnal szemben a 48. hónapban ($p < 0,001$)

^{b)} A kombinációval szignifikáns különbséget értek el a dutaszteriddel szemben a 48. hónapban ($p < 0,001$)

Dutaszterid

Három primer hatékonysági 2 éves, multicentrikus, nemzetközi, placebo kontrolllos, kettős-vak klinikai vizsgálatban napi 0,5 mg dutaszteridet hasonlítottak össze placeboval 4325, közepesen súlyos vagy súlyos BPH-ban szenvedő férfi betegen, akiknek a prosztatája ≥ 30 ml, a PSA-értéke pedig 1,5 és 10 ng/ml között volt. Ezután a vizsgálat egy nyílt elrendezésű, 4 évre kiterjesztett vizsgálatra folytatódott, amelyben minden beteg, aki bennmaradt a vizsgálatban, ugyanazt a 0,5 mg-os dutaszterid adagot kapta. A kezdetben a placebo csoportba randomizált betegek 37%-a és a dutaszterid csoportba randomizált betegek 40% a maradt a vizsgálatban a 4. évben. A nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatban résztvevő 2340 személy többsége (71%) befejezte a nyílt elrendezésű kezelés további két évét.

A legfontosabb klinikai hatásossági paraméterek az American Urological Association Index (AUA-SI), a maximális vizeletáramlás (Q_{max}) és az akut vizeletretenció, illetve a BPH miatti műtét előfordulása voltak.

Az AUA-SI egy, a BPH tüneteire kapcsolódó hét kérdést tartalmazó kérdőív, az elérhető legnagyobb pontszám 35. A kezelés kezdetekor az átlagérték körülbelül 17 volt. 6 havi, 1 évi, illetve 2 évi kezelés után a placebo csoportban az észlelt javulás 2,5, 2,5, illetve 2,3 pont, míg a dutaszterid csoportban a javulás 3,2, 3,8, illetve 4,5 pont volt. A két csoport közötti különbség statisztikailag szignifikáns volt.

Az AUA-SI-n a kettős-vak elrendezésű kezelés első 2 éve során megfigyelt javulás folytatódott a nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálat további 2 évében.

Q_{\max} (maximális vizeletáramlás):

A kezelés kezdetekor a közepes Q_{\max} érték kb. 10 ml/mp volt (a normál $Q_{\max} \geq 15$ ml/mp). Egy, illetve két évig tartó kezelés után az áramlás javulásának mértéke a placebo csoportban 0,8, illetve 0,9 ml/mp, az dutaszterid csoportban pedig 1,7 illetve 2,0 ml/mp volt. Az első hónaptól a 24. hónapig szignifikáns volt a két csoport közötti különbség. A maximális vizeletáramlás sebességének a kettős-vak elrendezésű kezelés első 2 éve során megfigyelt növekedése folytatódott a nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálat további 2 évében is.

Akut vizeletretenció és műtéti beavatkozás:

Két évig tartó kezelés után az akut vizeletretenció előfordulása a placebo csoportban 4,2% volt, szemben a dutaszterid csoportban tapasztalt 1,8%-kal (57%-os kockázatcsökkenés). Ez a különbség statisztikailag szignifikáns, és azt jelenti, hogy egy akut vizeletretenciós eset elkerüléséhez két évig kell kezelni 42 beteget (95%-os CI 30-73).

Két évig tartó kezelés után a BPH miatt végzett műtétek előfordulása 4,1% volt a placebo csoportban és 2,2% a dutaszterid csoportban (48%-os kockázatcsökkenés). Ez a különbség statisztikailag szignifikáns, és azt jelenti, hogy egy műtéti beavatkozás elkerüléséhez két évig kell kezelni 51 beteget (95%-os CI 33-109).

Hajeloszlás:

A III. fázisú klinikai vizsgálat során célzottan nem vizsgálták a dutaszteridnek a hajeloszlásra kifejtett hatását, azonban az 5-alfa-reduktáz gátlók csökkenthetik a hajhullást, és kopaszodó férfiaknál (férfiak androgén eredetű hajhullása) akár serkenthetik is a hajnövekedést.

Pajzsmirigyműködés:

Egy évig tartó vizsgálatban egészséges férfiakon értékelték a pajzsmirigy működését. A dutaszterid-kezelés során a szabad tiroxin-szintek nem változtak, de az egyéves kezelés végén a TSH-szintek enyhén emelkedtek (0,4 MCIU/ml-rel) a placebo csoporthoz viszonyítva. Viszont, mivel a TSH-szintek változóak voltak, az átlag TSH-értékek (1,4-1,9 MCIU/ml) a normál tartományon belül maradtak (0,5-5/6 MCIU/ml), és a szabad tiroxin-szintek stabilan a normál tartományon belül voltak mind a placebo, mind a dutaszterid csoportban, a TSH-szint változásait nem tekintették klinikailag szignifikánsnak. Egyik klinikai vizsgálatban sem volt arra utaló bizonyíték, hogy a dutaszterid kórosan befolyásolná a pajzsmirigy működését.

Emlődaganatok:

A 2 évig tartó, 3374 betegévnél megfelelő dutaszterid-kezelést felmutató klinikai vizsgálat során és a 2 évig tartó nyílt elrendezésű kiterjesztés kezdetekor a dutaszteriddel kezelt betegek körében 2 esetben, a placeboval kezeltéknél pedig egy esetben diagnosztizáltak emlőrákot. A 4 éves időtartamú CombAT és REDUCE klinikai vizsgálatban, amelyekben 17 489 betegévnél dutaszterid, valamint 5027 betegévnél kombinált dutaszterid és tamszulozin-expozícióra került sor, egyik kezelési csoportban sem jelentettek emlőrákot.

Jelenleg nem világos, hogy van-e ok-okozati kapcsolat a férfi emlőrák és a dutaszterid hosszú időtartamú alkalmazása között.

A férfi fertilitásra gyakorolt hatások:

Napi 0,5 mg dutaszterid spermára gyakorolt hatását vizsgálták 18-52 éves egészséges önkénteseken (n=27 dutaszterid, n=23 placebo), 52 hetes kezelés folyamán, majd a kezelést követően 24 héten

keresztül. Az 52. héten az össz-spermaszám, az ondóterfogat és a sperma motilitás átlagos csökkenése 23%, 26%, illetve 18% volt a dutaszterid csoportban, a placebo csoportban a kiindulási értékekhez képest észlelt változásokhoz viszonyítva. A spermakonzentráció és a sperma morfológiája nem változott. A 24 hetes követési idő után az össz-spermaszám átlagos változása a dutaszterid csoportban a kiindulási értéknél 23%-kal alacsonyabb maradt. Míg az összes többi sperma paraméter az összes időpontban a normál tartományban maradt, és nem érte el a klinikailag szignifikáns eltérés előre meghatározott kritériumait (30%), két dutaszteridet szedő egyénnél a spermaszám a kiindulási érték 90%-ánál nagyobb mértékben csökkent az 52. héten, majd részlegesen javult a 24 hetes követési idő alatt. A férfiak fertilitásának csökkenése nem zárható ki.

Szívelégtelenség:

Egy 4 éves BHP vizsgálatban (CombAT vizsgálat), amelyben a dutaszteridet és a tamszulozint kombinációban adták 4844 férfinak, az összetett kategóriaként alkalmazott szívelégtelenség incidenciája a kombinációs csoportban magasabb volt (14/1610, 0,9%), mint bármelyik monoterápiás csoportban: a dutaszteridnél 4/1623 (0,2%) és a tamszulozinnál 10/1611 (0,6%).

Egy másik 4 éves vizsgálatban 8231, 50 – 75 éves életkorú férfi vett részt, akiknél az előzetes prosztatatarák biopsziás vizsgálat negatív eredményt adott és kiindulási PSA értékük 2,5 – 10 ng/ml volt az 50 – 60 éves, illetve 3 – 10,0 ng/ml a 60 évnél idősebb korcsoportban (REDUCE vizsgálat). Az összetett kategóriaként alkalmazott szívelégtelenség incidenciája magasabb volt a naponta egyszer 0,5 mg dutaszteridet szedő betegeknél (30/4105, 0,7%) a placebót szedőkhöz képest (16/4126, 0,4%). E vizsgálat post hoc analízise az összetett kategóriaként alkalmazott szívelégtelenség nagyobb incidenciáját mutatta a dutaszteridet és egy alfa₁-adrenoreceptor antagonistát egyidejűleg szedő betegek körében (12/1152, 1,0%), szemben a dutaszteridet alfa₁-adrenoreceptor antagonistá nélkül szedőkkel (18/2953, 0,6%), a placebót és egy alfa₁-adrenoreceptor antagonistát szedőkkel (1/1399, <0,1%), valamint a placebót alfa₁-adrenoreceptor antagonistá nélkül szedőkkel (15/2727, 0,6%).

A prosztatatarák és az előrehaladott stádiumú daganatok

Egy 4 éves, placebót és dutaszteridet összehasonlító vizsgálatban 8231, 50 – 75 éves életkorú férfi vett részt, akiknél az előzetes prosztatatarák biopsziás vizsgálat negatív eredményt adott és kiindulási PSA értékük 2,5 – 10 ng/ml volt az 50 – 60 éves, illetve 3 – 10,0 ng/ml a 60 évnél idősebb korcsoportban (REDUCE vizsgálat). 6706 betegnél állt rendelkezésre (elsődlegesen a protokoll által előírt) prosztata tübiopsziás minta a Gleason pontszám meghatározásához szükséges elemzéshez. A vizsgálatban 1517 betegnél diagnosztizáltak prosztatatarákat. A biopsziával kimutatott prosztatatarák esetek többségénél mindkét kezelési csoportban alacsony stádiumú (70%-ban 5- 6 Gleason pontszámú) daganatot diagnosztizáltak.

A dutaszterid csoportban a 8 – 10 Gleason pontszámú prosztadaganatok nagyobb incidenciáját (n = 29, 0,9%) figyelték meg a placebo csoporttal szemben (n = 19, 0,6%) (p = 0,15). Az 1. és a 2. évben a 8 – 10 Gleason pontszámú betegek száma hasonló volt a dutaszterid (n = 17, 0,5%) és a placebo csoportban (n = 18, 0,5%). A 3. és a 4. évben több 8 – 10 Gleason pontszámú daganatot diagnosztizáltak a dutaszterid csoportban (n = 12, 0,5%) a placebo csoporthoz képest (n=1, <0,1%) (p=0,0035). Nem állnak rendelkezésre 4 évnél hosszabb adatok a dutaszterid hatásáról prosztatatarák kockázatának kitett férfiagnál. A 8 – 10 Gleason pontszámú daganattal diagnosztizált betegek vizsgálati időszakokon átívelő százalékos aránya azonos volt a dutaszterid csoportban (0,5% mindkét időszakban), míg a placebo csoportban a 8 – 10 Gleason pontszámú daganatok százalékos aránya alacsonyabb volt a 3– 4. évben (< 0,1%), mint az 1– 2. évben (0,5%) (lásd 4.4 pont). A 7 – 10 Gleason pontszámú daganatok incidenciájában nem volt különbség (p = 0,81).

A 4 éves BHP vizsgálatban (CombAT), ahol nem végeztek a protokoll által előírt biopsziákat és a prosztatatarák összes diagnózisa csak egyéni javallatra végzett biopsziával történt, a 8 – 10 Gleason pontszámú daganatok előfordulása a dutaszterid esetében n = 8 (0,5%), a tamszulozin esetében n = 11 (0,7%), míg a kombinációs terápia esetén n = 5 (0,3%) volt.

A dutaszterid és az előrehaladott stádiumú prosztatatarák közötti kapcsolat nem világos.

Tamszulozin

A tamszulozin fokozza a maximális vizeletáramlási rátát. A prosztatata és az ureter simaizmának ellazításával enyhíti az obstrukciót, ezáltal javítja az ürítési tüneteket. Javítja a visszatartási tüneteket is, amelyben a húgyhólyag instabilitása fontos szerepet játszik. A visszatartási és ürítési tünetekre gyakorolt hatás a hosszantartó kezelés során fennmarad. A műtét vagy katéterezés szükségessége időben jelentősen kitolódik.

Az A1-adrenoreceptor antagonisták a perifériás rezisztencia csökkentésével vérnyomáscsökkenést okozhatnak. Tamszulozinnal végzett vizsgálatokban nem figyeltek meg klinikailag jelentős vérnyomásesést.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A dutaszterid-tamszulozin és a külön dutaszterid és tamszulozin kapszulák egyidejű adagolása között bioegyenértékűséget állapítottak meg.

Egyszeri dózisu bioegyenértékűségi vizsgálatot végeztek mind éhomi mind jóllakott állapotban. A C_{max} 30%-os csökkenését figyelték meg a dutaszterid-tamszulozin kombináció tamszulozin komponense esetében telt gyomorra, az éhomi állapothoz képest. Az étel nem befolyásolta a tamszulozin AUC-értékét.

Felszívódás

Dutaszterid

Egyetlen 0,5 mg-os dózis orális adagolása után a dutaszterid 1-3 óra alatt éri el a plazmában a csúskoncentrációt. Abszolút biohasznosulása körülbelül 60%. A dutaszterid biohasznosulását az étkezés nem befolyásolja.

Tamszulozin

A tamszulozin a bélből szívódik fel, és biohasznosulása csaknem teljes. Azonban a tamszulozin felszívódásának sebessége és mértéke csökken, ha étkezéstől számított 30 percen belül veszik be. Az egészséges felszívódást segíti, ha a beteg mindig ugyanazon étkezés után veszi be a Duodart-ot. A tamszulozin dózis-arányos plazma expozíciót mutat.

Egyszeri tamszulozin dózis után telt gyomor esetén a plazmakoncentráció kb. 6 óra alatt éri el a maximumot, és dinamikus egyensúlyi állapotban (ami többszörös adagolás esetén 5 nap alatt alakul ki) az átlagos dinamikus egyensúlyi C_{max} a betegeknél kb. kétharmaddal magasabb, mint egyszeri adagolás után. Bár ezt idősebb betegeknél észlelték, fiatalabb betegek esetében is hasonló eredményre lehet számítani.

Eloszlás

Dutaszterid

A dutaszterid eloszlási térfogata nagy (300 - 500 l) és erősen kötődik a plazmafehérjékhez (>99,5%). Naponkénti adagolás mellett, egy hónappal a kezelés megkezdése után a szérumszint eléri a dinamikus egyensúlyi szint 65%-át, 3 hónap után pedig a 90%-át.

Napi egyszeri 0,5 mg adásával 6 hónap alatt kb. 40 ng/ml-es dinamikus egyensúlyi szérumszint (C_{ss}) érhető el. A dutaszteridnek átlag 11,5%-a kerül át a szérumból az ondóba.

Tamszulozin

Emberben a tamszulozin körülbelül 99%-a kötődik a plazmafehérjékhez. Megoszlási térfogata kicsi (kb. 0,2 l/kg).

Metabolizmus

Dutaszterid

A Dutaszterid *in vivo* nagymértékben metabolizálódik. *In vitro* a dutaszterid a citokróm P450 3A4 és 3A5 enzimek hatására átalakul három monohidroxilezett és egy dihidroxilezett metabolittá.

Napi 0,5 mg dutaszterid dinamikus egyensúlyi állapotig tartó per os adagolásával az alkalmazott dózis 1,0 - 15,4%-a (átlag 5,4%) ürül a széklettel változatlan formában. A fennmaradó rész 4 fő metabolit formájában ürül a széklettel, valamennyi gyógyszereredetű vegyület 39, 21, 7, illetve 7%-át teszik ki, továbbá 6 kevésbé jelentős metabolit is ürül (mindegyik 5%-nál kevesebb). Az emberi vizeletben csak nyomokban mutatható ki változatlan dutaszterid (kevesebb, mint az adag 0,1%-a).

Tamszulozin

Emberben nem történik enantiomer biokonverzió tamszulozin-hidrokloridból [R(-) izomer] S(+) izomerré. A tamszulozin-hidrokloridot a citokróm P450 enzimek nagymértékben metabolizálják a májban, és az adag kevesebb mint 10%-a ürül a vizelettel változatlan formában. Mindazonáltal a metabolitok farmakokinetikai profilját emberben nem határozták meg. *In vitro* eredmények arra utalnak, hogy a CYP3A4 és a CYP2D6 vesz részt a tamszulozin metabolizmusában, valamint kisebb mértékben más CYP izoenzimek is. A hepatikus gyógyszermetabolizáló enzimek gátlása fokozhatja a tamszulozin-expozíciót (lásd 4.4 és 4.5 pont). A tamszulozin-hidroklorid metabolitjai a renális kiürülés előtt nagymértékben konjugálódnak glükuroniddá vagy szulfáttá.

Elimináció

Dutaszterid

A dutaszterid eliminációja dóziszfüggő. Úgy tűnik, hogy a folyamat két egymással párhuzamos úton zajlik, az egyik klinikailag releváns koncentrációknál telíthető, míg a másik nem telíthető. Alacsony szérumkoncentráció esetén (kevesebb, mint 3 ng/ml) a dutaszterid mind a koncentrációfüggő, mind a koncentrációtól független eliminációs úton egyaránt gyorsan ürül. 5 mg-os vagy annál kisebb egyszeri adagok esetén gyors clearance és rövid, 3-9 napos féléletidő tapasztalható.

Ismételten adagolt 0,5 mg/nap dózissal elért terápiás koncentrációk esetén a lassúbb, lineáris elimináció dominál, és a féléletidő kb. 3-5 hét.

Tamszulozin

A tamszulozin és metabolitjai elsősorban a vizelettel ürülnek. A dózis közel 9%-a ürül változatlan hatóanyag formájában.

Intravénás adást vagy egy azonnali kioldódású gyógyszerforma orális alkalmazását követően a tamszulozin eliminációs felezési ideje a plazmában 5 - 7 óra. A módosított kioldódású tamszulozin kapszulák esetében a felszívódási sebességet kontrolláló farmakokinetikának köszönhetően a tamszulozin látszólagos eliminációs felezési ideje telt gyomorra történt bevétel esetén körülbelül 10 óra, míg dinamikus egyensúlyi állapotban körülbelül 13 óra.

Időskor

Dutaszterid

A dutaszterid farmakokinetikáját egyszeri 5 mg dutaszterid beadását követően 36 egészséges, 24-87 év közötti életkorú férfi önkéntesen vizsgálták. Az életkornak nem volt jelentős hatása a dutaszterid-expozícióra, de a féléletidő az 50 év alatti férfiakban rövidebb volt. A féléletidő nem mutatott statisztikai különbséget az 50-69 évesek csoportja és a 70 évesnél idősebbek között.

Tamszulozin

A teljes tamszulozin-hidroklorid-expozíció (AUC) és a féléletidő vizsgálatok közötti összehasonlítás arra utal, hogy a tamszulozin-hidroklorid farmakokinetikája idősebb férfiakban kissé meghosszabbodhat, összehasonlítva a fiatal egészséges férfi önkéntesekkel. A tényleges clearance független a tamszulozin-hidroklorid AAG-hez való kötődésétől, de az életkor növekedésével csökken; 55-75 év közötti betegekben a teljes expozíció 40%-kal magasabb, mint a 20-32 év közöttiekben.

Vesekárosodás

Dutaszterid

A vesekárosodás hatását a dutaszterid farmakokinetikájára nem vizsgálták. Tekintettel arra, hogy dinamikus egyensúlyi plazmaszint esetén a 0,5 mg dutaszterid dózis kevesebb, mint 0,1%-a jelenik meg a vizeletben, vesekárosodás esetén nem várható a dutaszterid szérumszintjének klinikailag jelentős emelkedése (lásd 4.2 pont).

Tamszulozin

A tamszulozin-hidroklorid farmakokinetikáját 6 enyhe és közepesen súlyos ($30 \leq CL_{cr} < 70$ ml/perc/1,73m²), illetve közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban ($10 \leq CL_{cr} < 30$ ml/perc/1,73m²) szenvedő betegeben és 6 normális egyénben hasonlították össze ($CL_{cr} > 90$ ml/perc/1,73m²). Miközben a megváltozott AAG-kötődés eredményeképp változást figyeltek meg a tamszulozin plazmakoncentrációjában, a tamszulozin-hidroklorid szabad (aktív) koncentrációja és a tényleges clearance viszonylagosan állandó maradt. Ezért vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges a tamszulozin-hidroklorid kapszulák adagolásának a módosítása. Viszont végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeket ($CL_{cr} < 10$ ml/perc/1,73m²) nem vizsgálták.

Májkárosodás

Dutaszterid

A májkárosodás hatását a dutaszterid farmakokinetikájára nem vizsgálták (lásd 4.3 pont). Tekintettel arra, hogy a dutaszterid főleg metabolizmus útján eliminálódik, magasabb dutaszterid plazmaszintek és hosszabb féléletidő várható az ilyen betegeknél (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Tamszulozin

A tamszulozin-hidroklorid farmakokinetikáját 8 közepesen súlyos májfunkciós zavarban szenvedő (Child-Pugh A és B stádium) betegeben és 8 egészséges egyénben hasonlították össze. Miközben a megváltozott AAG-kötődés eredményeként változást figyeltek meg a tamszulozin teljes plazmakoncentrációjában, a tamszulozin-hidroklorid szabad (aktív) koncentrációja nem változott jelentősen, csupán a szabad tamszulozin-hidroklorid tényleges clearance-e változott kis mértékben (32%). Ezért közepesen súlyos májfunkciós zavarban szenvedő betegek esetében nem szükséges a tamszulozin-hidroklorid adagolás módosítása. A tamszulozint nem vizsgálták súlyos májfunkciós zavarban szenvedő betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A Duodart-tal nem végeztek preklinikai vizsgálatokat. A dutaszteridet és a tamszulozin-hidrokloridot külön-külön széleskörben vizsgálták állatokon végzett toxicitási vizsgálatokban, és az eredmények összhangban álltak az 5-alfa-reduktáz gátlók és alfa₁-adrenoreceptor antagonisták ismert farmakológiai hatásaival. Az alábbi állítások az egyes összetevőkkel kapcsolatos ismereteket tükrözik.

Dutaszterid

A jelenleg rendelkezésre álló általános toxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási vizsgálatok emberre vonatkozó különös veszélyt nem mutattak.

Hím patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok a prosztatata és a mellékhere súlycsökkenését, a járulékos nemi mirigyek csökkent kiválasztását és a fertilitási index csökkenését mutatták (ez a dutaszterid farmakológiai hatásának következménye). Ezeknek az észleléseknek a klinikai jelentősége nem ismert.

Mint általában az 5-alfa-reduktáz gátlók esetében, a hím magzatok feminizálódását figyelték meg patkányoknál és nyulaknál, amikor dutaszteridet adtak nekik a gestatio alatt. A dutaszteridet kimutatták olyan nőstény patkányok vérében, amelyek dutaszteriddel kezelt hím patkányokkal közösültek. Vemhes főemlősöknek dutaszteridet adva nem észlelték a hím magzatok feminizálódásának a jeleit, még a humán ondóban előforduló vérszinteknél jóval magasabb vérszintek

mellett sem. Nem valószínű, hogy egy hím magzat fejlődését kórosan befolyásolja az ondóval átvitt dutaszterid.

Tamszulozin

Az általános toxicitási, genotoxicitási vizsgálatok a tamszulozin farmakológiai tulajdonságával összefüggő kockázatokon kívül különös veszélyt nem mutattak az emberre nézve.

Patkányokon és egereken végzett karcinogenitási vizsgálatokban a tamszulozin-hidroklorid növelte a proliferatív elváltozások gyakoriságát a nőstények emlőmirigyjeiben. Ezeket az észleléseket, amelyeket valószínűleg a hyperprolactinaemia közvetít és csak magas dózisokban fordulnak elő, nem tekintik klinikailag jelentősnek.

A tamszulozin-hidroklorid nagy dózisokban reverzibilisen csökkentette a hím patkányok termékenységét, amelynek hátterében az ondótérfogot megváltozása, illetve az ejakulációs zavar áll. A tamszulozin spermiumszámra és spermium-funkcióra gyakorolt hatását nem vizsgálták.

Vemhes nőstény patkányoknak és nyulaknak a terápiás dózisonál magasabb adagokban adva tamszulozin-hidrokloridot, magzati károsodás nem igazolódott.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kemény kapszula héj:

- Hipromellóz
- Karragén (E407)
- Kálium-klorid
- Titán-dioxid (E171)
- Vörös vas-oxid (E172)
- Sunset yellow (E110)
- Karnauba pálmaviasz
- Kukorica keményítő

A Dutaszterid lágy kapszula tartalma:

- Kaprilsav/kaprinsav mono-di-gliceridjei
- Butil-hidroxitoluol (E321)

Lágy kapszula héj:

- Zselatin
- Glicerin
- Titán-dioxid (E171)
- Sárga vas-oxid (E172)
- Közepes szénláncú trigliceridek
- Lecitin (szójaolajat tartalmazhat)

Tamszulozin pellet:

- Mikrokristályos cellulóz
- Metakrilsav-etilakrilát kopolimer (1:1) 30 % diszperzió (poliszorbát 80-at és nátrium-laurilszulfátot is tartalmaz)
- Talkum
- Trietil-citrát

Fekete jelölő festék (SW-9010 vagy SW-9008):

- Sellak
- Propilén-glikol

Fekete vas-oxid (E172)
Kálium-hidroxid (csak az SW-9008 fekete festékben)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Kemény kapszulák fehér, átlátszatlan HDPE tartályban PE bevonatú zárófóliával és PP gyermekbiztos zárótetővel.

7 kemény kapszula 40 ml-es tartályban,
30 kemény kapszula 100 ml-es tartályban,
90 kemény kapszula 200 ml-es tartályban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A dutaszterid a bőrön keresztül felszívódik, ezért a szivárgó kapszula megérintését kerülni kell. A szivárgó kapszula megérintése esetén az érintett területet szappannal és vízzel azonnal le kell mosni (lásd 4.6 pont).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Megjegyzés: ✖✖ (két keresztes)

Osztályozás: II./1. csoport

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi/kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban alkalmazható gyógyszer (J).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

GlaxoSmithKline Kft., 1124 Budapest, Csörsz u. 43., Magyarország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

OGYI-T-21305/01 - 30x

OGYI-T-21305/02 - 90x

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. 05. 28.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015.08.18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2015.08.18