

Sp. zn. sukls262669/2020

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dubelotam 0,5 mg/0,4 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje dutasteridum 0,5 mg a tamsulosini hydrochloridum 0,4 mg (což odpovídá tamsulosinum 0,367 mg).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tobolka obsahuje 299,46 mg propylenglykol-monoooktanoátu, typu II a stopy propylenglykolu v černém inkoustu. Jedna tobolka obsahuje také lecithin (může obsahovat sójový olej).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Podlouhlé tvrdé tobolky o rozměrech přibližně 24,2 mm x 7,7 mm s hnědým tělem a béžovým víčkem s černým potiskem „C001“.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pelety tamsulosin-hydrochloridu s řízeným uvolňováním a jednu měkkou želatinovou tobolku dutasteridu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba středně těžkých až těžkých příznaků benigní hyperplazie prostaty (BHP).

Snížení rizika akutní retence moči (ARM) a chirurgického výkonu u pacientů se středně těžkými až těžkými příznaky BHP.

Informace o účincích léčby a souborech pacientů zkoumaných v klinických studiích viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí (včetně starších pacientů)

Doporučená dávka přípravku Dubelotam je jedna tobolka (0,5 mg/0,4 mg) jednou denně.

Je-li to vhodné, může se přípravek Dubelotam použít ke zjednodušení léčby jako náhrada současné duální

lčby dutasteridem a tamsulosin-hydrochloridem.

Je-li to klinicky vhodné, je možné zvážít přímou změnu z monoterapie dutasteridem nebo tamsulosin-hydrochloridem na přípravek Dubelotam.

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku dutasteridu/tamsulosinu nebyl studován. Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin se nepředpokládá (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku dutasteridu/tamsulosinu nebyl studován, a proto je u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nutná opatrnost (viz bod 4.4 a bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je přípravek Dubelotam kontraindikován (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Dutasterid/tamsulosin je u pediatrické populace (mladší 18 let věku) kontraindikován (viz bod 4.3).

Způsob podání

Perorální podání.

Pacienti mají být poučeni, aby polykali tobolky celé, přibližně 30 minut po stejném jídle daného dne. Tobolky se nesmí žvýkat ani otevírat. Kontakt s obsahem tobolky s dutasteridem obsažené uvnitř tvrdé tobolky může způsobit podráždění orofaryngeální sliznice.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Dubelotam je kontraindikován:

u žen, dětí a dospívajících (viz bod 4.6)

u pacientů s hypersenzitivitou na dutasterid, další inhibitory 5-alfa-reduktázy, tamsulosin (včetně angioedému indukovaného tamsulosinem), sóju, arašídý nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

u pacientů s anamnézou ortostatické hypotenze

u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kombinovaná léčba má být předepsána pouze po pečlivém zvážení přínosu a rizika z důvodu potenciálního zvýšení rizika nežádoucích účinků (včetně srdečního selhání) a po zvážení možností alternativní léčby, včetně monoterapie.

Karcinom prostaty a high-grade tumory

Studie REDUCE, 4letá, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, zkoumala účinek dutasteridu v dávce 0,5 mg denně u pacientů s vysokým rizikem karcinomu prostaty (zahrnovala muže ve věku 50 až 75 let s hladinou PSA 2,5 až 10 ng/ml a negativní biopsií prostaty 6 měsíců před zařazením do studie) ve srovnání s placebem. Výsledky této studie ukázaly vyšší incidenci karcinomů prostaty s Gleasonovým skóre 8-10 u mužů léčených dutasteridem (n = 29, 0,9 %) ve srovnání s placebem (n = 19, 0,6 %). Vztah mezi dutasteridem a karcinomem prostaty s Gleasonovým skóre 8-10 není zatím objasněn. Muži užívající přípravek Dubelotam proto mají být pravidelně vyšetřováni s ohledem na karcinom prostaty (viz bod 5.1).

Prostatický specifický antigen (PSA)

Koncentrace prostatického specifického antigenu (PSA) v séru je významnou součástí průkazu karcinomu prostaty. Přípravek Dubelotam způsobuje pokles střední koncentrace PSA v séru po šesti měsících léčby přibližně o 50 %.

Pacienti užívající přípravek Dubelotam mají mít stanovenou novou výchozí hodnotu PSA po 6 měsících léčby přípravkem Dubelotam. Poté se doporučuje hodnoty PSA pravidelně monitorovat. Každé potvrzené zvýšení koncentrace PSA v séru od nejnižší hodnoty během léčby přípravkem Dubelotam může signalizovat přítomnost karcinomu prostaty nebo non-compliance pacienta při léčbě přípravkem Dubelotam a je třeba jej pečlivě vyhodnotit, a to i v případě, kdy jsou hodnoty stále ještě v rozmezí hodnot normálních pro muže neužívající inhibitor 5-alfa-reduktázy (viz bod 5.1). Při interpretaci hodnot PSA u pacientů užívajících dutasterid je třeba zkontrolovat předchozí hodnoty PSA pro porovnání.

Léčba přípravkem Dubelotam nenarušuje použití PSA jako pomocného nástroje při stanovení diagnózy karcinomu prostaty po stanovení nových výchozích hodnot PSA.

Celkové koncentrace PSA v séru se do 6 měsíců po přerušení terapie přípravkem Dubelotam vrací k výchozím hodnotám před začátkem této terapie. Poměr volného k celkovému PSA zůstává konstantní i pod vlivem přípravku Dubelotam. Jestliže lékaři zvolí jako prostředek k odhalení karcinomu prostaty u mužů léčených přípravkem Dubelotam procento volného PSA, tuto hodnotu není nutno upravovat.

Před zahájením léčby přípravkem Dubelotam a pak pravidelně v jejím průběhu je u pacientů nutné provádět vyšetření *per rectum*, stejně jako další vyšetření na karcinom prostaty a stavy, které mohou mít stejné příznaky jako BHP.

Kardiovaskulární nežádoucí účinky

Ve dvou čtyřletých klinických studiích byl výskyt srdečního selhání (souhrnný termín zahrnující hlášené příhody zejména srdečního selhání a kongestivního srdečního selhání) hraničně vyšší u jedinců užívajících kombinaci dutasteridu a antagonisty alfa₁-adrenoceptoru, především tamsulosinu, než u jedinců, kteří tuto kombinaci neužívali. Nicméně výskyt srdečního selhání v těchto studiích byl nižší u všech aktivně léčených skupin ve srovnání se skupinou s placebem, a další data, která jsou k dispozici pro dutasterid nebo alfa₁-adrenergní antagonisty, nepodporují závěr o zvýšených kardiovaskulárních rizicích (viz bod 5.1).

Neoplazie prsu

U mužů užívajících dutasterid byl v klinických studiích a v postmarketingovém období vzácně hlášen výskyt karcinomu prsu u mužů. Nicméně, epidemiologické studie neprokázaly žádné zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu u mužů při použití inhibitorů 5-alfa-reduktázy (viz bod 5.1). Lékaři mají poučit své pacienty, aby jakékoli změny prsní tkáně, jako jsou bulky nebo výtok z bradavky, neprodleně nahlásili.

Porucha funkce ledvin

K léčbě pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 10 ml/min) se má přistupovat s opatrností, protože tyto pacienti nebyli studováni.

Hypotenze

Ortostatická:

Stejně jako u ostatních antagonistů alfa₁-adrenoceptoru se může v průběhu léčby tamsulosinem objevit snížení krevního tlaku, jehož následkem může být vzácně i synkopa. Pacienti, kteří začínají léčbu přípravkem Dubelotam, mají být poučeni, aby se v případě prvních známek ortostatické hypotenze (závrať, slabost) posadili nebo si lehli, dokud tyto příznaky neodezní.

Aby se minimalizovala možnost vzniku posturální hypotenze, má být pacient při léčbě antagonisty alfa₁-adrenoceptoru před zahájením používání inhibitorů PDE5 hemodynamicky stabilní.

Symptomatická:

Opatrnost se doporučuje, pokud jsou alfa blokátory, včetně tamsulosinu, podávány společně s inhibitory PDE5 (např. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Antagonisté alfa₁-adrenoceptoru a inhibitory PDE5 jsou oba

vazodilatancia, která mohou snížit krevní tlak. Současné užívání těchto dvou skupin léčiv může potenciálně způsobit symptomatickou hypotenzi (viz bod 4.5).

Syndrom interoperativní plovoucí duhovky (IFIS)

V průběhu operace katarakty byl u některých pacientů současně nebo v minulosti léčených tamsulosinem pozorován syndrom interoperativní plovoucí duhovky (Intraoperative Floppy Iris Syndrom, IFIS, varianta syndromu malé zornice). IFIS může zvýšit riziko očních komplikací v průběhu chirurgického výkonu i po něm. Zahájení léčby přípravkem Dubelotam u pacientů plánovaných k operaci katarakty se proto nedoporučuje.

Při předoperačním vyšetření musí chirurg a oftalmolog vzít v úvahu, zda pacient plánovaný k operaci katarakty je v současnosti léčen nebo byl v minulosti léčen přípravkem Dubelotam, aby mohlo být zajištěno provedení příslušných opatření k léčbě IFIS během operace katarakty.

Přerušení léčby tamsulosinem 1-2 týdny před operací katarakty je považováno za užitečné, ale přínos a délka přerušení terapie před operací katarakty nebyly stanoveny.

Prosakující tobolky

Dutasterid se vstřebává kůží, proto je nutno zabránit styku žen, dětí a dospívajících s prosakujícími tobolkami (viz bod 4.6). Dojde-li ke styku s prosakujícími tobolkami, zasaženou oblast je nutno ihned umýt vodou a mýdlem.

Inhibitory CYP3A4 a CYP2D6

Současné podávání tamsulosin-hydrochloridu se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol) nebo v menší míře se silnými inhibitory CYP2D6 (např. paroxetin) může zvýšit expozici tamsulosinu (viz bod 4.5). Tamsulosin-hydrochlorid se proto nedoporučuje u pacientů užívajících silné inhibitory CYP3A4 a má být užíván s opatrností u pacientů, kteří užívají středně silné inhibitory CYP3A4, silné nebo středně silné inhibitory CYP2D6, kombinaci inhibitorů CYP3A4 a CYP2D6, nebo u pacientů známých jako pomalí metabolizátoři CYP2D6.

Porucha funkce jater

Přípravek Dubelotam nebyl studován u pacientů s onemocněním jater. Při podávání přípravku Dubelotam pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je nutná opatrnost (viz bod 4.2, bod 4.3 a bod 5.2).

Přípravek Dubelotam obsahuje propylenglykol a sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje v 1 tobolce 299,46 mg propylenglykol-monoooktanoátu, typu II (odpovídá více než 1 mg/kg/den, ale méně než 50 mg/kg/den propylenglykolu) a stopy propylenglykolu v černém inkoustu.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě bez sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S kombinací dutasteridu/tamsulosinu nebyly provedeny žádné studie interakcí. Následující tvrzení odrážejí dostupné informace o jednotlivých léčivých látkách přípravku.

Dutasterid

Informace o poklesu koncentrace PSA v séru během léčby dutasteridem a pokyny týkající se průkazu karcinomu prostaty viz bod 4.4.

Vlivy jiných léčiv na farmakokinetiku dutasteridu

Dutasterid je eliminován hlavně metabolizací. Studie *in vitro* naznačují, že tato metabolizace je katalyzována izoenzymy CYP3A4 a CYP3A5. Formální interakční studie se silnými inhibitory CYP3A4 nebyly provedeny. V populační farmakokinetické studii však byly u malého počtu pacientů léčených souběžně verapamilem nebo diltiazemem (středně silnými inhibitory CYP3A4 a inhibitory P-glykoproteinu) zaznamenány průměrně 1,6násobně (při současném podávání s verapamilem) až 1,8násobně (při současném podávání s diltiazemem) vyšší koncentrace dutasteridu v séru než u ostatních pacientů.

Dlouhodobé souběžné podávání dutasteridu s léčivými látkami, která jsou silnými inhibitory izoenzymu CYP3A4 (např. ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol, perorálně podávaný ketokonazol), může zvýšit sérové koncentrace dutasteridu. Při zvýšené expozici dutasteridu není větší inhibice 5-alfa-reduktázy pravděpodobná. Zaznamenají-li se však nežádoucí účinky, má se zvážit snížení frekvence dávkování dutasteridu. Je třeba poznamenat, že v případě inhibice enzymu se dlouhý poločas může ještě více prodloužit a může trvat více než 6 měsíců souběžné terapie, než se dosáhne nového ustáleného stavu.

Podání 12 g kolestyraminu jednu hodinu po užití 5mg jednorázové dávky dutasteridu neovlivnilo farmakokinetiku dutasteridu.

Vliv dutasteridu na farmakokinetiku jiných léčiv

V malé (n=24) dvoutýdenní studii u zdravých mužů dutasterid (0,5 mg denně) neovlivňoval farmakokinetiku tamsulosinu nebo terazosinu. Rovněž v této studii nebyly pozorovány žádné známky farmakodynamické interakce.

Dutasterid nemá vliv na farmakokinetiku warfarinu ani digoxinu. To svědčí o tom, že dutasterid neinhibuje/neindukuje izoenzym CYP2C9 ani transportér P-glykoprotein. Interakční studie *in vitro* svědčí o tom, že dutasterid neinhibuje izoenzymy CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP3A4.

Tamsulosin

Společné podávání tamsulosin-hydrochloridu s léky, které mohou snižovat krevní tlak, včetně anestetik, inhibitorů PDE5 a dalších antagonistů alfa1-adrenoceptoru, může vést ke znásobení hypotenzních účinků. Dutasterid/tamsulosin nemá být užíván v kombinaci s dalšími antagonisty alfa1-adrenoceptoru.

Současné podávání tamsulosin-hydrochloridu s ketokonazolem (silný inhibitor CYP3A4) vedlo ke zvýšení C_{max} a AUC tamsulosin-hydrochloridu o faktor 2,2, resp. 2,8. Současné podávání tamsulosin-hydrochloridu s paroxetinem (silným inhibitorem CYP2D6) vedlo ke zvýšení C_{max} a AUC tamsulosin-hydrochloridu o faktor 1,3, resp. 1,6. Podobné zvýšení expozice se očekává u pomalých metabolizátorů CYP2D6 ve srovnání s rychlými metabolizátory, pokud je tamsulosin podáván se silným inhibitorem CYP3A4. Účinky současného podávání obou inhibitorů, jak CYP3A4 tak i CYP2D6 s tamsulosin-hydrochloridem nebyly klinicky hodnoceny, nicméně je zde potenciál pro významné zvýšení expozice tamsulosinu (viz bod 4.4).

Současné podávání tamsulosin-hydrochloridu (0,4 mg) a cimetidinu (400 mg každých 6 hodin po dobu 6 dnů) vedlo ke snížení clearance (26 %) a zvýšení AUC (44 %) tamsulosin-hydrochloridu.

Při podávání dutasteridu/tamsulosinu v kombinaci s cimetidinem je nutná opatrnost.

Konečná studie lékových interakcí mezi tamsulosin-hydrochloridem a warfarinem nebyla provedena. Závěry z omezených *in vitro* a *in vivo* studií nejsou průkazné. Diklofenak a warfarin však mohou zvýšit rychlost eliminace tamsulosinu. Při společném podávání warfarinu a tamsulosin-hydrochloridu je nutná opatrnost.

Při podávání tamsulosin-hydrochloridu společně s atenololem, enalaprilem, nifedipinem nebo teofylinem nebyly pozorovány žádné interakce. Společné podávání furosemidu vedlo k poklesu plazmatických hladin tamsulosinu, ale hladiny zůstaly i nadále v rozmezí normálního dávkování a nevyžadovaly tak úpravu dávky.

In vitro neměnil diazepam, propranolol, trichlormethiazid, chlormadinon, amitriptylin, diklofenak, glibenklamid ani simvastatin volnou frakci tamsulosinu v plazmě. Stejně tak tamsulosin neměnil volné frakce diazepamu, propranololu, trichlormethiazidu ani chlormadinonu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Podávání přípravku Dubelotam ženám je kontraindikováno. Studie hodnotící účinky kombinace dutasteridu/tamsulosinu na těhotenství, kojení ani fertilitu nebyly provedeny. Následující tvrzení odrážejí informace dostupné ze studií s jednotlivými léčivými látkami přípravku (viz bod 5.3).

Těhotenství

Stejně jako ostatní inhibitory 5alfa-reduktázy inhibuje dutasterid přeměnu testosteronu na dihydrotestosteron, a je-li podán těhotné ženě s plodem mužského pohlaví, může inhibovat vývoj zevního mužského pohlavního ústrojí plodu (viz bod 4.4). U subjektů užívajících dutasterid bylo jeho malé množství nalezeno ve spermatu. Není známo, zda by došlo k nepříznivému ovlivnění plodu mužského pohlaví, jestliže jeho matka přišla do styku se spermatem pacienta léčeného dutasteridem (riziko tohoto je největší v průběhu prvních 16 týdnů těhotenství).

Stejně jako u všech inhibitorů 5alfa-reduktázy se doporučuje, je-li nebo může-li být pacientova partnerka těhotná, aby pacient zabránil kontaktu své partnerky se svým spermatem tím, že bude používat kondom.

Podávání tamsulosin-hydrochloridu březím samicím potkanů a králíků neprokázalo poškození plodu.

Informace týkající se preklinických údajů viz bod 5.3.

Kojení

Není známo, zda se dutasterid nebo tamsulosin vylučují do lidského mateřského mléka.

Fertilita

Bylo hlášeno, že dutasterid ovlivňuje vlastnosti spermatu u zdravých mužů (snížení počtu spermií, objemu spermatu a pohyblivosti spermií) (viz bod 5.1). Možnost snížení mužské fertility nelze vyloučit.

Účinky tamsulosin-hydrochloridu na počet spermií nebo jejich funkci nebyly hodnoceny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie účinků kombinace dutasterid/tamsulosin na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti však při užívání přípravku Dubelotam mají být informováni o možnosti objevení se příznaků souvisejících s ortostatickou hypotenzí, jako je závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Údaje zde uváděné se vztahují k analýze 4letého společného podávání dutasteridu a tamsulosinu ve studii CombAT (Combination of Dutasteride and Tamsulosin) porovnávající podávání dutasteridu v dávce 0,5 mg a tamsulosinu v dávce 0,4 mg jednou denně po dobu 4 let buď společně, nebo v monoterapii. Byla prokázána bioekvivalence dutasteridu+tamsulosinu v kombinaci se současným podáváním dutasteridu a tamsulosinu (viz bod 5.2). Zmíněny jsou rovněž informace o profilu nežádoucích účinků jednotlivých léčivých látek přípravku (dutasteridu a tamsulosinu). Poznámka: ne všechny nežádoucí účinky hlášené u jednotlivých léčivých látek byly hlášeny u kombinace dutasteridu/tamsulosinu. Tyto jsou zahrnuty pro informaci předepisujícího lékaře.

Údaje ze 4leté klinické studie CombAT ukázaly, že výskyt jakýchkoliv nežádoucích účinků posouzených zkoušejícím jako související s užíváním léčivého přípravku během prvního, druhého, třetího a čtvrtého roku léčby byl 22 %, 6 %, 4 % a 2 % při kombinované léčbě dutasteridem+tamsulosinem, 15 %, 6 %, 3 % a 2 % při monoterapii dutasteridem a 13 %, 5 %, 2 % a 2 % při monoterapii tamsulosinem.

Vyšší výskyt nežádoucích účinků ve skupině s kombinovanou léčbou během prvního roku léčby byl způsoben vyšším výskytem reprodukčních poruch, zvláště poruch ejakulace, pozorovaných v této skupině.

Nežádoucí účinky zkoušejícím posouzené jako související s léčivým přípravkem, které byly hlášeny s výskytem rovnajícím se 1 % a vyšším během prvního roku léčby ve studii CombAT, BPH monoterapeutické klinické studii a REDUCE studii, ukazuje následující tabulka níže.

Kromě toho nežádoucí účinky tamsulosinu uvedené níže jsou založeny na informacích veřejně dostupných. Frekvence výskytu nežádoucích účinků se může zvýšit, pokud se používá kombinovaná terapie.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků zaznamenaných v klinických studiích:

Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté: $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$, vzácné: $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$, velmi vzácné: $< 1/10\ 000$. V rámci jednotlivých tříd orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Dutasterid + tamsulosin^{a)}	Dutasterid	Tamsulosin^{c)}
Poruchy nervového systému	synkopa závrať bolest hlavy	- časté -	- - -	vzácné časté méně časté
Srdeční poruchy	srdeční selhání (souhrnný termín ¹⁾) palpitace	méně časté -	méně časté ^{d)} -	- méně časté
Cévní poruchy	ortostatická hypotenze	-	-	méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	rinitida	-	-	méně časté
Gastrointestinální poruchy	zácpa průjem nauzea zvracení	- - - -	- - - -	méně časté méně časté méně časté méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	angioedém Stevensův-Johnsonův syndrom kopřívka vyrážka pruritus	- - - -	- - - -	vzácné velmi vzácné méně časté méně časté méně časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu	priapismus impotence ³⁾ ovlivnění (snížení) libida ³⁾ poruchy ejakulace ^{3) ^)} poruchy prsu ²⁾	- časté časté časté časté	- časté ^{b)} časté ^{b)} časté ^{b)} časté ^{b)}	velmi vzácné - - časté -

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	astenie	-	-	méně časté
---	---------	---	---	------------

a) Dutasterid+tamsulosin: ze studie CombAT - frekvence těchto nežádoucích účinků se snižuje v průběhu léčby, od 1. roku do 4. roku.

b) Dutasterid: z klinických monoterapeutických studií BPH.

c) Tamsulosin: z EU Core Safety Profile tamsulosinu.

d) Studie REDUCE (viz bod 5.1).

¹⁾ Souhrnný termín srdeční selhání zahrnuje kongestivní srdeční selhání, srdeční selhání, selhání levé srdeční komory, akutní srdeční selhání, kardiogenní šok, akutní selhání levé srdeční komory, selhání pravé srdeční komory, akutní selhání pravé srdeční komory, selhání srdeční komory, kardiopulmonální selhání, kongestivní kardiomyopatii.

²⁾ Včetně citlivosti prsů a jejich zvětšení.

³⁾ Tyto sexuální nežádoucí účinky jsou spojeny s léčbou dutasteridem (včetně monoterapie a kombinace s tamsulosinem). Tyto nežádoucí účinky mohou přetrvávat po ukončení léčby. Role dutasteridu v jejich přetrvávání není známa.

⁴⁾ Včetně snížení objemu spermatu.

Další údaje

REDUCE studie prokázala vyšší výskyt rakoviny prostaty s Gleason skóre 8-10 u mužů léčených dutasteridem ve srovnání s placebem (viz body 4.4 a 5.1). Zda byl výsledek studie ovlivněn účinkem dutasteridu na snížení objemu prostaty, nebo jinými se studií souvisejícími faktory, nebylo stanoveno.

Následující bylo hlášeno v klinických studiích a po uvedení na trh: rakovina prsu u mužů (viz bod 4.4).

Postmarketingové údaje

Nežádoucí účinky zaznamenané z celosvětových zkušeností z postmarketingu pocházejí ze spontánních hlášení, proto není jejich skutečná incidence známa.

Dutasterid

Poruchy imunitního systému

Není známo: alergické reakce, včetně vyrážky, svědění, kopřivky, lokalizovaného edému a angioedému.

Psychiatrické poruchy

Není známo: deprese.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté: alopecie (zejména ztráta tělesného ochlupení), hypertrichóza.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Není známo: bolest varlat a otok varlat.

Tamsulosin:

Během postmarketingového sledování byl v souvislosti s léčbou antagonisty alfa₁-adrenoceptoru, včetně tamsulosinu, zaznamenan v průběhu operace katarakty syndrom interoperativní plovoucí duhovky (IFIS), varianty syndromu malé zornice (viz bod 4.4).

Navíc byly v souvislosti s užíváním tamsulosinu hlášeny fibrilace síní, arytmie, tachykardie, dyspnoe, epistaxe, rozmazané vidění, zhoršení zraku, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, poruchy ejakulace, retrogradní ejakulace, selhání ejakulace a sucho v ústech. Frekvenci nežádoucích účinků a příčinnou souvislost s tamsulosinem nelze spolehlivě určit.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

O předávkování dutasteridem/tamsulosinem nejsou k dispozici žádné údaje. Následující tvrzení odrážejí informace dostupné k jednotlivým léčivým látkám přípravku.

Dutasterid

Ve studiích u dobrovolníků byly podávány jednorázové denní dávky dutasteridu až do 40 mg/den (80násobek terapeutické dávky) po dobu 7 dnů, aniž by se vyskytly významné problémy s bezpečností. V klinických studiích byly subjektům podávány dávky 5 mg denně po dobu 6 měsíců, aniž by se vyskytly nějaké další nežádoucí účinky, než jaké byly pozorovány při terapeutických dávkách 0,5 mg denně. Dutasterid nemá specifické antidotum, a proto se při suspektním předávkování má poskytovat náležitá symptomatická a podpůrná léčba.

Tamsulosin

Bylo hlášeno akutní předávkování 5 mg tamsulosin-hydrochloridu. Byla pozorována akutní hypotenze (systolický krevní tlak 70 mm Hg), zvracení a průjem, které byly léčeny náhradou tekutin, a pacient mohl být propuštěn do domácí péče ještě týž den. V případě, kdy se po předávkování objeví akutní hypotenze, je potřeba poskytnout podpůrnou léčbu kardiovaskulárního systému. Normální hodnoty krevního tlaku a srdeční frekvence mohou být obnoveny při uložení pacienta do polohy vleže. Pokud uložení pacienta nepomůže, mohou být podány přípravky na expanzi objemu a v případě nutnosti vazopresory. Musí být monitorovány renální funkce a zavedena obecná podpůrná opatření. Protože se tamsulosin velmi silně váže na proteiny krevní plazmy, není pravděpodobné, že by mohla pomoci dialýza.

K zabránění vstřebání přípravku je možné provést určitá opatření, jako např. vyvolání zvracení.

Pokud došlo k požití velkého množství přípravku, je možné provést gastrickou laváž a podat aktivní uhlí a osmotická projímadla, např. síran sodný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: urologika, antagonisté alfa-adrenergických receptorů, ATC kód: G04CA52.

Dutasterid/tamsulosin je kombinace dvou léčivých látek: dutasteridu, duálního inhibitoru 5- α -reduktázy (5 ARI) a tamsulosin-hydrochloridu, antagonisty α_{1a} a α_{1d} adrenoreceptorů. Tyto dvě léčivé látky mají komplementární mechanismus účinku, který rychle zmírňuje příznaky onemocnění, zlepšuje proud moči a snižuje riziko akutní retence moči (ARM) a nutnost chirurgického výkonu v souvislosti s BHP.

Dutasterid inhibuje oba izoenzymy 5- α -reduktázy (typ 1 a typ 2), které jsou zodpovědné za přeměnu testosteronu na dihydrotestosteron (DHT). DHT je androgen primárně odpovědný za růst prostaty a rozvoj BHP. Tamsulosin inhibuje α_{1a} a α_{1d} adrenergní receptory v hladké svalovině prostaty a hrdle močového

měchýře. Přibližně 75 % α_1 -receptorů v prostatě je subtyp α_{1a} .

Společné podávání dutasteridu a tamsulosinu

Následující tvrzení odrážejí informace dostupné ze společné léčby dutasteridem a tamsulosinem.

Ve čtyřleté multicentrické mezinárodní randomizované dvojitě zaslepené studii paralelních skupin byly hodnoceny dutasterid 0,5 mg/den (n = 1 623), tamsulosin 0,4 mg/den (n = 1 611) nebo kombinace dutasteridu 0,5 mg s tamsulosinem 0,4 mg (n = 1 610) u mužských jedinců se středně těžkými až těžkými příznaky BHP, s objemem prostaty ≥ 30 ml a hodnotami PSA v rozmezí 1,5–10 ng/ml. Přibližně 53 % jedinců bylo již dříve léčeno inhibítorem 5-alfa reduktázy nebo antagonistou alfa₁-adrenoceptoru. Primárním cílovým parametrem účinnosti během prvních dvou let studie byla změna v Mezinárodní stupnici prostatických symptomů (International Prostate Symptom Score, IPSS), osmipoložkovém dotazníku založeném na AUA-SI s doplňující otázkou na kvalitu života.

Sekundární parametry účinnosti ve 2 letech zahrnovaly rychlost maximálního proudu moči (Q_{max}) a objem prostaty. V hodnocení změny ve skóre IPSS dosáhla kombinovaná léčba signifikantního zlepšení oproti dutasteridu od 3. měsíce a oproti tamsulosinu od 9. měsíce. V hodnocení změny Q_{max} dosáhla kombinovaná léčba signifikantního zlepšení oproti dutasteridu i tamsulosinu od 6. měsíce.

Kombinace dutasteridu a tamsulosinu vede k výraznějšímu zmírnění příznaků než jednotlivé léčivé látky přípravku samotné. Po dvou letech léčby bylo u společného podávání prokázáno statisticky významné průměrné zlepšení skóre příznaků od výchozích hodnot o -6,2 bodu.

Korigované průměrné zlepšení rychlosti proudu moče oproti výchozí hodnotě bylo 2,4 ml/s při společném podávání, 1,9 ml/s u dutasteridu a 0,9 ml/s u tamsulosinu. Korigované průměrné zlepšení BPH Impact Indexu (BII) z výchozí hodnoty bylo -2,1 bodu při současném podávání, -1,7 u dutasteridu a -1,5 u tamsulosinu. U společného podávání bylo zlepšení rychlosti proudu moče a BII v porovnání s oběma přípravky v monoterapii statisticky významné.

Snížení celkového objemu prostaty a objemu přechodové zóny po 2 letech léčby bylo statisticky významné u společného podávání v porovnání se samotnou monoterapií tamsulosinem.

Primárním cílovým parametrem účinnosti ve 4 letech léčby byla doba do prvního výskytu ARM nebo nutnosti chirurgického výkonu z důvodu BHP. Po 4 letech léčby snižovala kombinovaná léčba statisticky významně riziko ARM nebo chirurgického výkonu z důvodu BHP (65,8% snížení rizika $p < 0,001$ [95% CI 54,7 % až 74,1 %]) ve srovnání s monoterapií tamsulosinem. Incidence ARM nebo chirurgického výkonu v důsledku BHP do 4. roku léčby byla 4,2 % ve skupině s kombinovanou léčbou a 11,9 % při léčbě tamsulosinem ($p < 0,001$). Ve srovnání s monoterapií dutasteridem snižovala kombinovaná léčba riziko ARM nebo chirurgického výkonu v důsledku BHP o 19,6 % ($p = 0,18$ [95% CI -10,9 % až 41,7 %]). Incidence ARM nebo chirurgického výkonu v důsledku BHP do 4. roku byla při léčbě dutasteridem 5,2 %.

Sekundární cílové parametry účinnosti po 4 letech léčby zahrnovaly dobu do klinické progresy (definované jako souhrn těchto parametrů: zhoršení IPSS ≥ 4 body, ARM související s BHP, inkontinence, infekce močových cest (IMC) a renální insuficience), změnu v IPSS (International Prostate Symptom Score), rychlost maximálního proudu moči (Q_{max}) a objem prostaty. IPSS je 8položkový dotazník založený na AUA-SI s doplňující otázkou na kvalitu života. Výsledky po 4 letech léčby jsou shrnuty níže:

Parametr	Časový úsek	Kombinace	Dutasterid	Tamsulosin
ARM nebo chirurgický výkon v důsledku BHP (%)	Incidence ve 48 měsících	4,2	5,2	11,9 ^{a)}
Klinická progresy	48. měsíc	12,6	17,8 ^{b)}	21,5 ^{a)}

(%)*)				
IPSS (jednotky)	[výchozí hodnota] 48. měsíc (změna z výchozí hodnoty)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^{b)}	[16,4] -3,8 ^{a)}
Q _{max} (ml/s)	[výchozí hodnota] 48. měsíc (změna z výchozí hodnoty)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^{a)}
Objem prostaty (ml)	[výchozí hodnota] 48. měsíc (% změna z výchozí hodnoty)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^{a)}
Objem tranzitorní zóny prostaty (ml) ^{#)}	[výchozí hodnota] 48. měsíc (% změna z výchozí hodnoty)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^{a)}
BHP Impact Index (BII) (jednotky)	[výchozí hodnota] 48. měsíc (změna z výchozí hodnoty)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^{b)}	[5,3] -1,2 ^{a)}
IPSS otázka 8 (zdravotní stav související s BHP) (jednotky)	[výchozí hodnota] 48. měsíc (změna z výchozí hodnoty)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^{b)}	[3,6] -1,1 ^{a)}

Výchozí hodnoty jsou průměrné hodnoty a změny od výchozích hodnot jsou upravené průměrné změny.

*) Klinická progresse byla definována jako souhrn těchto parametrů: zhoršení IPSS o ≥ 4 body, ARM související s BHP, inkontinence, IMC a renální insuficience.

#) Hodnocené ve vybraných centrech (13 % randomizovaných pacientů).

a) Kombinovaná léčba dosáhla signifikantní významnosti ($p < 0,001$) při srovnání s tamsulosinem ve 48. měsíci.

b) Kombinovaná léčba dosáhla signifikantní významnosti ($p < 0,001$) při srovnání s dutasteridem ve 48. měsíci.

Dutasterid

Ve třech dvouletých, primární účinnost zkoumajících, multicentrických, mezinárodních, placebem kontrolovaných, dvojité zaslepených studiích byl u 4 325 mužských subjektů se středně těžkými nebo těžkými příznaky BHP, kteří měli objem prostaty ≥ 30 ml a hodnotu PSA v rozmezí 1,5-10 ng/ml, hodnoceno podávání dutasteridu v dávce 0,5 mg denně nebo placebo. Tyto studie poté pokračovaly prodloužením na 4 roky v rámci otevřené fáze se všemi pacienty, kteří zůstali ve studii a kteří dostávali dutasterid ve stejné dávce 0,5 mg. 37 % pacientů na počátku randomizovaných do skupiny s placebem a 40 % pacientů randomizovaných do skupiny s dutasteridem zůstalo ve studii až do 4. roku. Většina (71 %) z 2 340 subjektů v otevřené rozšířené studii dokončila tyto dva další roky otevřené léčby.

Nejdůležitějšími klinickými parametry účinnosti byly AUA-SI (American Urological Association Symptom Index), maximální rychlost proudu moči (Q_{max}) a incidence akutní retence moči (ARM) a chirurgického výkonu souvisejícího s BHP.

AUA-SI je sedmipoložkový dotazník na příznaky související s BHP s maximálním dosažitelným skóre 35. Výchozí průměrné skóre bylo přibližně 17. Po šesti měsících, po jednom roce a po dvou letech byla ve skupině užívající placebo dosažena průměrná zlepšení o 2,5, 2,5 a 2,3 bodu, zatímco ve skupině užívající

dutasterid byla dosažena průměrná zlepšení o 3,2, 3,8 a 4,5 bodu. Rozdíly mezi oběma skupinami byly statisticky významné. Zlepšení v AUA-SI pozorované v průběhu prvních 2 let dvojité zaslepené fáze léčby bylo udržováno v průběhu dalších dvou let v otevřené rozšířené studii.

Q_{max} (maximální rychlost proudu moči)

Průměrná výchozí hodnota Q_{max} ve studiích byla přibližně 10 ml/s (normální hodnoty Q_{max} jsou ≥ 15 ml/s). Po jednom roce a dvou letech léčby se rychlost proudu v placebové skupině zlepšila o 0,8 a 0,9 ml/s, zatímco ve skupině s dutasteridem o 1,7 a 2,0 ml/s.

Rozdíl mezi placebovou skupinou a skupinou s dutasteridem byl statisticky významný od 1. do 24. měsíce. Zvýšení maximální rychlosti proudu moči pozorované v průběhu prvních 2 let dvojité zaslepené části studie bylo udrženo v průběhu dalších 2 let v rozšířených otevřených studiích.

Akutní retence moči a chirurgická intervence

Po dvou letech léčby byla incidence ARM v placebové skupině 4,2 % a naproti tomu ve skupině s dutasteridem 1,8 % (57% snížení rizika). Tento rozdíl je statisticky významný a znamená, že 42 pacientů musí být léčeno po dobu dvou let (95% CI 30-73), aby se zabránilo jednomu případu ARM.

Incidence chirurgického výkonu souvisejícího s BHP po dvou letech léčby byla v placebové skupině 4,1 % a ve skupině s dutasteridem 2,2 % (48% snížení rizika). Tento rozdíl je statisticky významný a znamená, že 51 pacientů musí být léčeno po dobu dvou let (95% CI 33-109), aby se předešlo jedné chirurgické intervenci.

Účinek na vlasový porost

Účinek dutasteridu na vlasový porost nebyl ve studiích fáze III klinického hodnocení formálně studován, inhibitory 5- α -reduktázy by však mohly omezit vypadávání vlasů a podpořit růst vlasů u subjektů s androgenní alopecii.

Funkce štítné žlázy

Funkce štítné žlázy byla hodnocena v jednoleté studii u zdravých mužů. Při užívání dutasteridu byly hladiny volného thyroxinu stabilní, ale na konci jednoletého podávání dutasteridu byly v porovnání s placebem mírně zvýšené hladiny TSH (o 0,4 MCIU/ml). Hladiny TSH byly variabilní, ale mediány hladin TSH (1,4-1,9 MCIU/ml) zůstaly v normálním rozmezí hodnot (0,5-5/6 MCIU/ml), hladiny volného thyroxinu byly stabilní v normálním rozmezí hodnot a byly podobné při podávání dutasteridu jako při podávání placeba, změny TSH nebyly pokládány za klinicky významné. V žádné z klinických studií nebyly zjištěny žádné známky svědčící o tom, že by dutasterid nepříznivě ovlivňoval funkci štítné žlázy.

Neoplazie prsu

Ve dvouletých klinických studiích poskytujících 3 374 paciento-roků expozice dutasteridu a v době registrace do dvouletého prodlouženého, otevřeně uspořádaného období studie, byly ohlášeny 2 případy karcinomu prsu u mužů léčených dutasteridem a 1 případ u pacienta, který užíval placebo.

V 4letých klinických studiích CombAT a REDUCE, které poskytly 17 489 paciento-roků expozice dutasteridu a 5 027 paciento-roků expozice kombinací dutasteridu a tamsulosinu, nebyly hlášeny žádné případy karcinomu prsu v žádné z léčebných skupin.

Dvě případové kontrolní epidemiologické studie, jedna provedena v USA (n = 339 případů karcinomu prsu a n = 6 780 kontrol) a druhá ze zdravotnické databáze ve Velké Británii (n = 398 případů karcinomu prsu a n = 3 930 kontrol), nevykazovaly zvýšení rizika rozvoje karcinomu prsu u mužů při užívání 5 ARI (viz bod 4.4). Výsledky z první studie neidentifikovaly pozitivní souvislost u karcinomu prsu u mužů (relativní riziko u ≥ 1 roku užívání před diagnózou karcinomu prsu ve srovnání s < 1 rokem užívání: 0,70: 95% CI 0,34, 1,45). Ve druhé studii byl odhadovaný poměr rizik u karcinomu prsu v souvislosti s užíváním 5 ARI ve srovnání s neužíváním 1,08: 95% CI 0,62, 1,87.

Mezi výskytem karcinomu prsu u mužů a dlouhodobým užíváním dutasteridu nebyla prokázána kauzální

souvislost.

Vliv na mužskou fertilitu

Účinky dutasteridu v dávce 0,5 mg/den na vlastnosti spermatu byly hodnoceny u zdravých dobrovolníků ve věku od 18 do 52 let (n = 27 u dutasteridu, n = 23 u placebo) v průběhu 52 týdnů léčby a 24 týdnů sledování po léčbě. Po 52 týdnech bylo pozorováno průměrné procentuální snížení ze základní hodnoty celkového počtu spermií, objemu spermatu a pohyblivosti spermií o 23 %, 26 %, resp. 18 % ve skupině s dutasteridem po srovnání se změnami od základních hodnot placebové skupiny. Koncentrace spermií a morfologie spermií nebyly ovlivněny. Po 24 týdnech sledování po léčbě zůstala průměrná procentuální změna celkového počtu spermií ve skupině s dutasteridem o 23 % nižší než výchozí hodnota. Zatímco průměrné hodnoty pro všechny parametry ve všech časových úsecích zůstaly v normálním rozsahu a nedosáhly předem definovaného kritéria pro klinicky signifikantní změnu (30 %), dva pacienti ve skupině s dutasteridem měli po 52 týdnech léčby počet spermií snížen o více než 90 % oproti svým výchozím hodnotám s tím, že ve 24. týdnu následného sledování došlo k částečné úpravě hodnot. Možnost snížení mužské fertility nelze vyloučit.

Kardiovaskulární nežádoucí účinky

Ve čtyřleté studii hodnotící dutasterid v kombinaci s tamsulosinem u 4 844 mužů s BHP (studie CombAT) byla incidence souhrnného pojmu srdeční selhání ve skupině užívající kombinovanou léčbu (14/1610; 0,9 %) vyšší než v obou skupinách s monoterapií: dutasterid (4/1 623; 0,2 %) a tamsulosin (10/1 611; 0,6 %).

V samostatné čtyřleté studii hodnotící 8 231 mužů ve věku 50 až 75 let s předchozí negativní biopsií pro karcinom prostaty a výchozí hodnotou PSA v rozmezí 2,5 ng/ml až 10,0 ng/ml u mužů ve věku 50 až 60 let, nebo 3 ng/ml až 10,0 ng/ml v případě mužů starších 60 let (studie REDUCE) byla vyšší incidence souhrnného termínu srdeční selhání u subjektů užívajících dutasterid v dávce 0,5 mg jednou denně (30/4 105; 0,7 %) ve srovnání se subjekty užívajícími placebo (16/4 126; 0,4 %). Post-hoc analýza této studie ukázala vyšší incidenci souhrnného pojmu srdeční selhání u subjektů užívajících dutasterid společně s antagonistou alfa1-adrenoceptoru (12/1 152; 1,0 %) ve srovnání se subjekty užívajícími dutasterid bez antagonisty alfa1-adrenoceptoru (18/2 953; 0,6 %), placebo s antagonistou alfa1-adrenoceptoru (1/1 399, < 0,1 %), nebo placebo bez antagonisty alfa1-adrenoceptoru (15/2 727; 0,6 %).

V meta-analýze 12 randomizovaných, placebem nebo komparátorem kontrolovaných klinických studiích (n = 18 802) hodnotících riziko vzniku kardiovaskulárních nežádoucích účinků spojených s užíváním dutasteridu (ve srovnání s kontrolami) nebylo zjištěno žádné konzistentní, statisticky významné zvýšení rizika srdečního selhání (RR 1,05; 95% CI 0,71, 1,57), akutního infarktu myokardu (RR 1,00; 95% CI 0,77, 1,30), nebo cévní mozkové příhody (RR 1,20; 95% CI 0,88, 1,64).

Karcinom prostaty a high-grade tumory

Ve čtyřletém srovnání placebo a dutasteridu u 8 231 mužů ve věku 50 až 75 let s předchozí negativní biopsií pro karcinom prostaty a výchozí hodnotou PSA v rozmezí 2,5 ng/ml až 10,0 ng/ml u mužů ve věku 50 až 60 let, nebo 3 ng/ml až 10 ng/ml v případě mužů starších 60 let (studie REDUCE) byly k dispozici údaje z jehlové biopsie (primárně vyžadované protokolem) u 6 706 subjektů k analýze pro stanovení Gleasonova skóre. V této studii byl u 1 517 subjektů diagnostikován karcinom prostaty. Většina karcinomů prostaty detekovatelných biopsií v obou léčebných skupinách byla diagnostikována jako low-grade (Gleason skóre 5-6, 70 %).

Ve skupině s dutasteridem (n = 29; 0,9%) byla vyšší incidence karcinomů prostaty s Gleason skóre 8-10 ve srovnání se skupinou s placebem (n = 19; 0,6 %) (p = 0,15). V 1. a 2. roce byl počet subjektů s karcinomem s Gleason skóre 8-10 podobný ve skupině léčené dutasteridem (n = 17; 0,5 %) a ve skupině s placebem (n = 18; 0,5 %). Ve 3. a 4. roce bylo ve skupině léčené dutasteridem (n = 12; 0,5 %) diagnostikováno více karcinomů s Gleason skóre 8-10 ve srovnání se skupinou s placebem (n = 1; < 0,1 %) (p = 0,0035). K dispozici nejsou žádné dostupné údaje týkající se vlivu dutasteridu na riziko karcinomu prostaty u mužů po 4 letech. Procento subjektů, u kterých byl diagnostikován karcinom prostaty s Gleason skóre 8-10, bylo v průběhu období studie (1. a 2. rok a 3. a 4. rok) shodné ve skupině s dutasteridem (0,5 % v každém období

lčby), zatímco ve skupině s placebem bylo procento subjektů s diagnostikovaným karcinomem prostaty s Gleason skóre 8-10 nižší během 3. a 4. roku ve srovnání s 1. a 2. rokem (< 0,1 % vs. 0,5 %) (viz bod 4.4). V incidenci karcinomů s Gleason skóre 7-10 nebyl žádný rozdíl ($p = 0,81$).

Ve dvouleté follow-up studii doplňující studii REDUCE nebyly identifikovány žádné nové případy karcinomu prostaty s Gleasonovým skóre 8-10.

V 4leté studii benigní hyperplazie prostaty (CombAT), kde provedení biopsie nebylo vyžadováno protokolem a všechny diagnózy karcinomů prostaty byly založené na odůvodněných biopsiích, byl výskyt karcinomu prostaty Gleason skóre 8-10 ($n=8$; 0,5%) u dutasteridu, ($n = 11$; 0,7 %) u tamsulosinu a ($n = 5$; 0,3 %) při kombinované léčbě.

Čtyři různé epidemiologické populační studie (z nichž dvě byly založeny na celkové populaci 174 895, jedna na populaci 13 892 a jedna na populaci 38 058) ukázaly, že použití inhibitorů 5-alfa-reduktázy není spojeno s výskytem high-grade karcinomu prostaty, úmrtí spojené s karcinomem prostaty nebo celkovou mortalitou.

Vztah mezi dutasteridem a high-grade karcinomem prostaty není zatím objasněn.

Vliv na sexuální funkce:

Vliv dutasteridu/tamsulosinu na sexuální funkce byl hodnocen ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u sexuálně aktivních mužů s BPH ($n = 243$ dutasterid/tamsulosin, $n = 246$ placebo). Statisticky významné ($p < 0,001$) vyšší snížení (zhoršení) v dotazníku Men's Sexual Health Questionnaire (MSHQ) bylo pozorováno během 12 měsíců ve skupině, které byla podávána kombinovaná léčba. Snížení skóre se týkalo především zhoršení v oblasti ejakulace a celkového uspokojení spíše než problémů týkajících se erekce. Tyto účinky neovlivnily vnímání účastníků studie, kterým byl podáván dutasterid/tamsulosin; byla u nich vyhodnocena statisticky významně větší spokojenost po dobu 12 měsíců ve srovnání s placebem ($p < 0,05$). V této studii se sexuální nežádoucí účinky vyskytly během 12 měsíců léčby a přibližně polovina z nich byla vyřešena během 6 měsíců po ukončení léčby.

Je známo, že kombinace dutasteridu/tamsulosinu a dutasterid v monoterapii způsobují nežádoucí účinky týkající se sexuálních funkcí (viz bod 4.8).

Jak bylo pozorováno v jiných klinických studiích, včetně CombAT a REDUCE, výskyt nežádoucích účinků spojených se sexuální funkcí se postupně snižuje s pokračující léčbou.

Tamsulosin

Tamsulosin zvyšuje maximální rychlost proudu moči. Ulevuje od příznaků obstrukce relaxací hladké svaloviny prostaty a močové trubice, čímž zlepšuje iritační příznaky. Rovněž zlepšuje jímací příznaky, ve kterých hraje významnou roli instabilita močového měchýře. Tyto účinky na jímací a iritační příznaky přetrvávají i při dlouhodobé léčbě, takže nutnost chirurgického řešení nebo katetrizace je významně oddálena.

Antagonisté alfa₁-adrenergních receptorů mohou snižovat krevní tlak snížením periferní rezistence. Ve studiích s tamsulosinem nebylo pozorováno klinicky významné snížení krevního tlaku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Mezi dutasteridem/tamsulosinem a společným podáváním jednotlivých tobolek dutasteridu a tamsulosinu byla prokázána bioekvivalence.

Studie bioekvivalence jednotlivé dávky byla provedena ve stavu nalačno i po jídle. Bylo pozorováno 30% snížení C_{max} tamsulosinové komponenty dutasteridu/tamsulosinu po jídle v porovnání se stavem nalačno. Na AUC tamsulosinu nemá jídlo žádný vliv.

Absorpce

Dutasterid

Po perorálním podání jednorázové dávky 0,5 mg dutasteridu činí čas dosažení maximálních sérových koncentrací 1 až 3 hodiny. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 60 %. Biologická dostupnost dutasteridu není ovlivňována potravou.

Tamsulosin

Tamsulosin se vstřebává ze střeva a jeho biologická dostupnost je téměř úplná. Rychlost i rozsah absorpce tamsulosinu jsou sníženy, pokud je tamsulosin podán v průběhu 30 minut po jídle. Stejněměrné absorpce lze dosáhnout tím, že pacient bude užívat přípravek Dubelotam stále po stejném jídle daného dne. Plazmatická expozice tamsulosinu je úměrná dávce.

Vrcholová plazmatická koncentrace je dosažena přibližně šest hodin po jedné dávce tamsulosinu, který byl podán po jídle. Ustáleného stavu se dosáhne pátého dne po opakovaném podání a C_{max} u pacientů je přibližně o dvě třetiny vyšší než po jedné dávce. Ačkoli toto bylo pozorováno u starších pacientů, stejné nálezy se předpokládají i u pacientů mladších.

Distribuce

Dutasterid

Dutasterid má velký distribuční objem (300 až 500 l) a je velkým dílem (> 99,5 %) vázán na plazmatické proteiny. Po každodenním podávání dosáhnou sérové koncentrace dutasteridu 65 % koncentrace v ustáleném stavu asi po 1 měsíci a 90 % koncentrace v ustáleném stavu asi po 3 měsících.

Sérové koncentrace v ustáleném stavu (C_{ss}) jsou přibližně 40 ng/ml a je jich dosaženo přibližně po 6 měsících podávání v dávce 0,5 mg jednou denně. Přestup dutasteridu ze séra do spermatu činí průměrně 11,5 %.

Tamsulosin

Tamsulosin je u lidí přibližně z 99 % vázán na bílkoviny plazmy. Distribuční objem je malý (přibližně 0,2 l/kg).

Biotransformace

Dutasterid

In vivo je dutasterid rozsáhle metabolizován. *In vitro* je metabolizován izoenzymy 3A4 a 3A5 cytochromu P450 na tři monohydroxylové a jeden dihydroxylový metabolit.

Po perorálním podávání 0,5 mg dutasteridu denně až do dosažení ustáleného stavu plazmatických koncentrací se 1,0 až 15,4 % (průměrně 5,4 %) podané dávky dutasteridu vyloučí v nezměněné formě stolicí. Zbytek je vylučován stolicí ve formě čtyř hlavních metabolitů (na něž připadá 39 %, 21 %, 7 % a 7 % materiálu pocházejícího z dutasteridu) a šesti vedlejších metabolitů (na každý z nich připadá méně než 5 %). Lidskou močí se vylučují jen stopová množství intaktního dutasteridu (méně než 0,1 % dávky).

Tamsulosin

U člověka není možná enantiomerní biokonverze z tamsulosin-hydrochloridu [R(-) izomeru] na S(+) izomer. Tamsulosin-hydrochlorid je významně metabolizován enzymy cytochromu P450 v játrech a močí je vyloučeno v nezměněné formě méně než 10 % dávky. Farmakokinetický profil metabolitů u člověka však nebyl ještě stanoven. Studie *in vitro* naznačují že CYP3A4 a CYP2D6 jsou zahrnuty do metabolismu tamsulosinu stejně jako z malé části i některé další izoenzymy CYP. Inhibice metabolických enzymů v játrech může vést ke zvýšení expozice tamsulosinu (viz body 4.4 a 4.5). Metabolity tamsulosin-

hydrochloridu procházejí před vyloučením ledvinami ve značné míře konjugací na glukuronid nebo sulfát.

Eliminace

Dutasterid

Eliminace dutasteridu je závislá na velikosti dávky a zdá se, že její průběh lze popsat současně dvěma eliminačními cestami, z nichž jedna je při klinicky relevantních koncentracích saturabilní a druhá nesaturabilní. Při nízkých sérových koncentracích (méně než 3 ng/ml) je dutasterid rychle odstraňován jak eliminační cestou závislou na koncentraci, tak eliminační cestou nezávislou na koncentraci. Jednorázové dávky 5 mg nebo nižší vykázaly rychlou clearance a krátký eliminační poločas 3 až 9 dnů.

Při terapeutických koncentracích, po opakovaném podávání 0,5 mg denně, převládá pomalejší, lineární eliminační cesta a eliminační poločas činí přibližně 3-5 týdnů.

Tamsulosin

Tamsulosin a jeho metabolity se vylučují převážně do moči, přičemž přibližně 9 % dávky je v ní přítomno v nezměněné formě.

Po intravenózním podání nebo po perorálním podání přípravku s okamžitým uvolňováním je eliminační poločas tamsulosinu v plazmě v rozmezí od 5 do 7 hodin. Vzhledem k farmakokineticky řízené rychlosti absorpce tobolek tamsulosinu s modifikovaným uvolňováním je zjevný eliminační poločas tamsulosinu po jídle přibližně 10 hodin a v rovnovážném stavu přibližně 13 hodin.

Starší pacienti

Dutasterid

Farmakokinetika dutasteridu byla hodnocena u 36 zdravých mužských subjektů ve věku od 24 do 87 let po jednorázové dávce 5 mg dutasteridu. Nebyl pozorován významný vliv věku na expozici dutasteridu až na to, že u mužů mladších 50 let měl dutasterid kratší eliminační poločas. Při porovnání věkové skupiny 50-69 let s věkovou skupinou 70 a více let nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v eliminačním poločase dutasteridu.

Tamsulosin

Zkřížená studie porovnávající celkovou expozici (AUC) a poločas tamsulosin-hydrochloridu naznačila, že farmakokinetické dispozice tamsulosin-hydrochloridu mohou být u starších mužů mírně prodloužené v porovnání s mladými, zdravými dobrovolníky. Vlastní clearance je nezávislá na vazbě tamsulosin-hydrochloridu na AAG, ale snižuje se s věkem a vede až k celkové o 40 % vyšší expozici (AUC) u subjektů ve věku 55 až 75 let v porovnání se subjekty ve věku 20 až 32 let.

Porucha funkce ledvin

Dutasterid

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku dutasteridu nebyl studován. Nicméně, lidskou močí se vylučuje méně než 0,1 % dávky 0,5 mg v ustáleném stavu, takže se nepředpokládá, že by u pacientů s poruchou funkce ledvin mohlo dojít ke klinicky významnému zvýšení plazmatických koncentrací dutasteridu (viz bod 4.2).

Tamsulosin

Farmakokinetika tamsulosin-hydrochloridu byla porovnávána u 6 mužských subjektů s lehkou až středně těžkou ($30 \leq CL_{cr} < 70$ ml/min/1,73 m²) nebo středně těžkou až těžkou ($10 \leq CL_{cr} < 30$ ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin a u 6 normálních subjektů ($CL_{cr} > 90$ ml/min/1,73 m²). Zatímco změny celkové koncentrace tamsulosin-hydrochloridu v plazmě byly pozorovány jako následek změny vazby na AAG, koncentrace nevázaného (aktivního) tamsulosin-hydrochloridu stejně jako vlastní clearance zůstávaly relativně konstantní. Proto pacienti s poruchou funkce ledvin nevyžadují úpravu dávky tobolek tamsulosin-hydrochloridu. Pacienti v konečné fázi renálního selhání (end-stage renal disease) ($CL_{cr} < 10$ ml/min/1,73

m²) však nebyli ještě v klinických studiích hodnoceni.

Porucha funkce jater

Dutasterid

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku dutasteridu nebyl studován (viz bod 4.3). Protože je dutasterid eliminován hlavně biotransformací, očekává se, že u pacientů s poruchou funkce jater budou zvýšeny plazmatické koncentrace dutasteridu a prodloužen jeho eliminační poločas (viz bod 4.2 a bod 4.4).

Tamsulosin

Farmakokinetika tamsulosin-hydrochloridu byla porovnáována u 8 subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace stupeň A a B) a u 8 zdravých subjektů. Zatímco změna celkové plazmatické koncentrace tamsulosin-hydrochloridu byla pozorována jako následek změny vazby na AAG, koncentrace nevázaného (aktivního) tamsulosin-hydrochloridu zůstávala bez významných změn. Mírné změny (32 %) byly pozorovány pouze u vlastní clearance nevázaného tamsulosin-hydrochloridu. Proto pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater nevyžadují úpravu dávky tamsulosin-hydrochloridu. Tamsulosin-hydrochlorid nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S dutasteridem/tamsulosinem nebyly provedeny žádné neklinické studie. Dutasterid a tamsulosin-hydrochlorid byly jednotlivě rozsáhle hodnoceny ve studiích toxicity na zvířatech a nálezy byly shodné se známými farmakologickými účinky inhibitorů 5alfa-reduktázy a antagonistů alfa1-adrenoceptoru. Následující tvrzení odrážejí informace dostupné o jednotlivých léčivých látkách přípravku.

Dutasterid

Poslední studie obecné toxicity, genotoxicity a kancerogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie reprodukční toxicity na samcích potkanů prokázaly sníženou hmotnost prostaty a semenných váčků, sníženou sekreci přídatných pohlavních žláz a pokles indikátorů fertility (způsobený farmakologickým účinkem dutasteridu). Klinický význam těchto nálezů není znám.

Tak jako u jiných inhibitorů 5-alfa-reduktázy byla po podání dutasteridu potkaním a králičím samicím během gestace zaznamenána feminizace samčích plodů. Dutasterid byl nalezen v krvi potkaních samic po jejich spáření se samci, kterým byl podáván dutasterid. Po podání dutasteridu samicím primátů během gestace nebyla pozorována feminizace samčích plodů při krevních expozicích dostatečně překračujících expozice, jejichž výskyt je pravděpodobný u žen prostřednictvím mužského spermatu. Je nepravděpodobné, že by plody mužského pohlaví byly nepříznivě ovlivněny po přenosu dutasteridu semenem.

Tamsulosin

Studie obecné toxicity a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka jiné než to, které odpovídá farmakologickým vlastnostem tamsulosinu.

Ve studiích kancerogenity na potkanech a myších zvyšoval tamsulosin-hydrochlorid incidenci proliferativních změn prsní žlázy u samic. Tyto nálezy, které jsou pravděpodobně způsobeny hyperprolaktinemií a objevují se pouze při vysokých dávkách, nejsou považovány za klinicky významné.

Vysoké dávky tamsulosin-hydrochloridu vedou k reverzibilnímu snížení fertility u samců potkanů, což je pravděpodobně způsobeno změnami obsahu semene nebo poruchou ejakulace. Účinky tamsulosinu na počet spermií a jejich funkci nebyly hodnoceny.

Podávání tamsulosin-hydrochloridu březím samicím potkanů a králíků ve vyšších než terapeutických dávkách neprokázalo žádné poškození plodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tvrdá tobolka:

černý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)
žlutý oxid železitý (E172)
želatina

Obsah měkké tobolky s dutasteridem:

propylenglykol-monooktanoát, typ II
butylhydroxytoluen (E321)

Měkká tobolka:

želatina
glycerol
oxid titaničitý (E171)
triacylglyceroly se středním řetězcem
lecithin (může obsahovat sójový olej)

Tamsulosinové pelety:

kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu 1:1 30% disperze (obsahuje také natrium-lauryl-sulfát a polysorbát 80)
mikrokrytalická celulóza
dibutyl-sebakát
polysorbát 80
hydrát koloidního oxidu křemičitého
kalcium-stearát

Černý inkoust:

šelak
černý oxid železitý (E172)
propylenglykol
koncentrovaný roztok amoniaku
hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Používat pouze do 90 dnů po prvním otevření.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička se silikagelovým vysoušedlem v uzávěru.

30 tvrdých tobolek ve 100ml lahvičce
90 tvrdých tobolek ve 250ml lahvičce

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Dutasterid se vstřebává kůží, a proto je nutno zabránit kontaktu s prosakujícími tobolkami. Dojde-li ke kontaktu s prosakujícími tobolkami, zasaženou oblast je nutno ihned umýt vodou a mýdlem (viz bod 4.4).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48000 Koprivnica
Chorvatsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

87/415/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 10. 2019
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

02/2020