Sp. zn. sukls134767/2023
a k sp. zn. sukls136862/2023

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dutasterid/tamsulosin FMK 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 stopové množství lecithinu (může obsahovat sójový olej), 299,46 mg propylenglykol-monooktanoátu typu II a sodík (méně než 23 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Přípravek Dutasterid/tamsulosin FMK je ve formě podlouhlých tvrdých želatinových tobolek velikosti 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 nutnosti 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 Dutasterid/tamsulosin FMK je jedna tobolka (0,5 mg/0,4 mg) jednou denně.

Je-li to vhodné, může se přípravek Dutasterid/tamsulosin FMK použít ke zjednodušení léčby jako náhrada souběžného podávání dutasteridu a tamsulosin-hydrochloridu.

Je-li to z klinického hlediska vhodné, je možné zvážit přímou změnu z monoterapie dutasteridem nebo tamsulosin-hydrochloridem na léčbu přípravkem Dutasterid/tamsulosin FMK.

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetické vlastnosti dutasteridu/tamsulosinu nebyl zkoumán. U pacientů s poruchou funkce ledvin se nepředpokládá žádná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetické vlastnosti dutasteridu/tamsulosinu nebyl zkoumán, 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 Dutasterid/tamsulosin FMK kontraindikován (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Perorální podání.

Pacienty je třeba poučit, aby tobolky polykali celé, přibližně 30 minut vždy po stejném jídle daného dne. Tobolky se nemají žvýkat ani otevírat. Kontakt s obsahem tobolky s dutasteridem, obsažené uvnitř tvrdé tobolky, může způsobit podráždění orofaryngeální sliznice.

4.3. Kontraindikace

Přípravek Dutasterid/tamsulosin FMK je kontraindikován u:
- žen, dětí a dospívajících (viz bod 4.6),
- pacientů s hypersenzitivitou na dutasterid, další inhibitory 5-alfa-reduktázy, tamsulosin (včetně angioedému indukovaného tamsulosinem), sóju, arašídy nebo na kteroukoli jinou pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- pacientů s ortostatickou hypotenzí v anamnéze,
- pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kombinovaná léčba má být předepsána po důkladném vyhodnocení přínosů a rizik z důvodu potencionálního 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 vliv dutasteridu v dávce 0,5 mg denně u pacientů s vysokým rizikem karcinomu prostaty (zahrnovala muže ve věku 50 až 75 let s hodnotou PSA 2,5 až 10 ng/ml a negativní biopsií prostaty 6 měsíců před zařazením do studie), ve srovnání s placebem. Výsledky této studie odhalily vyšší incidenci karcinomu 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 je nejasný. Muži užívající přípravek Dutasterid/tamsulosin FMK proto mají pravidelně podstupovat vyšetření s ohledem na karcinom prostaty (viz bod 5.1.).

Prostatický specifický antigen (PSA)

Koncentrace prostatického specifického antigenu (PSA) v séru je důležitým ukazatelem průkazu karcinomu prostaty. Dutasterid/tamsulosin způsobuje po 6 měsících léčby pokles střední hodnoty PSA v séru přibližně o 50 %.

Pacientům užívajícím přípravek Dutasterid/tamsulosin FMK má být po 6 měsících léčby přípravkem Dutasterid/tamsulosin FMK stanovena nová výchozí hodnota PSA. Poté se doporučuje pravidelně monitorovat hodnoty PSA. Jakékoli potvrzené zvýšení koncentrace PSA v séru od nejnižší hodnoty v průběhu užívání přípravku Dutasterid/tamsulosin FMK může signalizovat přítomnost karcinomu prostaty nebo noncompliance pacienta při léčbě přípravkem Dutasterid/tamsulosin FMK a je třeba jej pečlivě vyhodnotit, a to i v případě, kdy jsou hodnoty stále ještě v rozmezí hodnot normálních pro muže, kteří neužívají inhibitor 5-alfa-reduktázy (viz bod 5.1). Při interpretaci hodnot PSA u pacienta, který užívá dutasterid, se má provádět srovnání s jeho předchozími hodnotami PSA.

Léčba přípravkem Dutasterid/tamsulosin FMK není na překážku při použití PSA jako pomocného nástroje k určení diagnózy karcinomu prostaty, poté co byla stanovena jeho nová výchozí hodnota.

Celkové hodnoty PSA v séru se vrátí k výchozím hodnotám do 6 měsíců od přerušení léčby. Poměr volného k celkovému PSA zůstává konstantní i pod vlivem přípravku Dutasterid/tamsulosin FMK. Jestliže se lékaři rozhodnou použít procento volného PSA jako prostředek při stanovení karcinomu prostaty u mužů, kteří podstupují léčbu přípravkem Dutasterid/tamsulosin FMK, tuto hodnotu není nutné upravovat.

Vyšetření *per rectum,* stejně jako další vyšetření na karcinom prostaty nebo jiného onemocnění, které může mít stejné příznaky jako BHP, musí být u pacientů provedena před zahájením léčby přípravkem Dutasterid/tamsulosin FMK a poté v pravidelných intervalech.

Kardiovaskulární nežádoucí účinky

Ve dvou 4letých klinických studiích byl výskyt srdečního selhání (souhrnný termín zahrnující hlášené příhody, zejména srdečního selhání a městnavého srdečního selhání) hraničně vyšší u subjektů užívajících kombinaci dutasteridu a antagonisty alfa$_1$-adrenoceptoru, především tamsulosinu, než u subjektů, které tuto kombinaci neužívaly. Výskyt srdečního selhání byl však v těchto studiích u všech aktivně léčených skupin nižší než u skupiny, která užívala placebo, a další data, která jsou k dispozici pro dutasterid nebo antagonisty alfa$_1$-adrenoceptoru nepotvrzují závěr zvýšeného kardiovaskulárního rizika (viz bod 5.1).

Neoplazie prsu

Vzácně byly hlášeny případy mužského karcinomu prsu, které byly hlášeny u mužů užívajících dutasterid v klinických studiích a v postmarketingovém období. Epidemiologické studie nicméně neprokázaly zvýšené riziko rozvoje karcinomu prsu u mužů v souvislosti s užíváním inhibitorů 5-alfa-reduktázy (viz bod 5.1). Lékaři mají své pacienty poučit, aby okamžitě nahlásili jakékoli změny prsní tkáně, jako například bulky nebo výtok z bradavek.

Porucha funkce ledvin

K léčbě pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 10 ml/min) je zapotřebí postupovat s opatrností, protože tito pacienti nebyli studováni.

Hypotenze

Ortostatická: Stejně jako u dalších antagonistů alfa$_1$-adrenoceptoru se může v průběhu léčby tamsulosinem objevit snížení krevního tlaku, jehož následkem může být vzácně i synkopa. Pacienti, kteří začínají užívat přípravek Dutasterid/tamsulosin FMK, mají být poučeni, aby se při prvních příznacích ortostatické hypotenze (závrať, slabost) posadili nebo si lehli, dokud příznaky neodezní.
Aby se minimalizovala možnost rozvoje posturální hypotenze, má být pacient při léčbě antagonisty alfa$_1$-adrenoceptoru před zahájením používání inhibitorů PDE5 hemodynamicky stabilní.

Symptomatická: Opatrnost se doporučuje při společném užívání alfa-adrenergních blokátorů včetně tamsulosinu a PDE5 inhibitorů (např. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Antagonisté alfa$_1$-adrenoceptoru i PDE5 inhibitory jsou vazodilatancia, která mohou snižovat krevní tlak. Současné užívání těchto dvou lékových skupin může potenciálně vyvolat symptomatickou hypotenzi (viz bod 4.5).

Syndrom intraoperativní plovoucí duhovky

Syndrom intraoperativní plovoucí duhovky (IFIS, varianta syndromu malé zornice) byl pozorován v průběhu chirurgického odstranění katarakty u některých pacientů, kteří užívají tamsulosin, nebo ho dříve užívali. IFIS může zvýšit riziko očních komplikací během operace a po ní. Zahájení léčby přípravkem Dutasterid/tamsulosin FMK u pacientů, kteří mají naplánované chirurgické odstranění katarakty, se proto nedoporučuje.

Během předoperačního vyšetření musí oční chirurg odstraňující kataraktu a oftalmolog vzít v úvahu, že pacient s plánovaným chirurgickým odstraněním katarakty je v současnosti léčen

nebo byl v minulosti léčen přípravkem Dutasterid/tamsulosin FMK, aby mohlo být zajištěno provedení příslušných opatření k léčbě IFIS během operace katarakty.

Přerušení léčby tamsulosinem 1–2 týdny před chirurgickým odstraněním katarakty je považováno za užitečné, nicméně přínos a doba požadovaného přerušení léčby před operací katarakty nebyly stanoveny.

Prosakující tobolky

Dutasterid se vstřebává kůží, a proto se ženy, děti a dospívající musí vyvarovat kontaktu s prosakujícími tobolkami (viz bod 4.6). Pokud dojde ke kontaktu s prosakujícími tobolkami, zasaženou oblast je nutno ihned umýt vodou a mýdlem.

Inhibitory CYP3A4 a CYP2D6

Současné podávání tamsulosin-hydrochloridu a silných inhibitorů CYP3A4 (např. ketokonazolu), nebo v menší míře silných inhibitorů CYP2D6 (např. paroxetinu) může zvýšit expozici tamsulosinu (viz bod 4.5). Tamsulosin-hydrochlorid se proto nedoporučuje u pacientů užívajících silný inhibitor CYP3A4 a má být užíván s opatrností u pacientů užívajících středně silný inhibitor CYP3A4, silný nebo středně silný inhibitor CYP2D6, kombinaci inhibitorů CYP3A4 a CYP2D6, nebo u pacientů, známých jako pomalí metabolizátoři CYP2D6.

Porucha funkce jater

Dutasterid/tamsulosin nebyl zkoumán u pacientů s onemocněním jater. Při podávání přípravku Dutasterid/tamsulosin FMK pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je nutná opatrnost (viz bod 4.2, bod 4.3 a bod 5.2).

Pomocné látky
Tento léčivý přípravek obsahuje 299,46 mg propylenglykolu v jedné tobolce.
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 dutasteridem/tamsulosinem nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí. Následující tvrzení odráží dostupné informace o jednotlivých léčivých látkách přípravku.

Dutasterid

Informace o poklesu koncentrace PSA v séru v průběhu léčby dutasteridem a pokyny pro detekci karcinomu prostaty viz bod 4.4.

Účinky jiných léků na farmakokinetiku dutasteridu

Dutasterid je eliminován především metabolizací. Studie *in vitro* naznačují, že tuto metabolizaci urychlují inhibitory CYP3A4 a CYP3A5. Nebyly provedeny žádné formální studie interakcí se silnými inhibitory CYP3A4. 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 užívání dutasteridu s léky, které jsou silnými inhibitory enzymu CYP3A4 (např. ritonavir, indinavir, nefazodon, itrakonazol, perorálně podávaný ketokonazol) může zvýšit sérové koncentrace dutasteridu. Další inhibice 5-alfa-reduktázy při zvýšené expozici dutasteridu není pravděpodobná. Při zaznamenání nežádoucích účinků se však má zvážit snížení frekvence dávkování dutasteridu. Je třeba poznamenat, že v případě inhibice enzymu se může již tak dlouhý poločas ještě prodloužit a že k dosažení nového ustáleného stavu může být zapotřebí více než 6 měsíců souběžné léčby.

Podání 12 g kolestyraminu jednu hodinu po užití 5mg jednorázové dávky dutasteridu nemělo vliv na farmakokinetiku dutasteridu.

Vliv dutasteridu na farmakokinetiku jiných léčiv

V malé (n = 24) dvoutýdenní studii u zdravých mužů neovlivňoval dutasterid (0,5 mg denně) 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 CYP2C9 ani transportér P-glykoprotein. Interakční studie *in vitro* ukazuje, že dutasterid neinhibuje enzymy CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 nebo CYP3A4.

Tamsulosin

Současné podávání tamsulosin-hydrochloridu s léky, které mohou snižovat krevní tlak, včetně anestetik, inhibitorů PDE5 a dalších antagonistů $alfa_1$-adrenoceptoru, může vést ke zvýšení hypotenzních účinků. Dutasterid/tamsulosin nemá být užíván současně s dalšími antagonisty $alfa_1$-adrenoceptoru.

Současné podávání tamsulosin-hydrochloridu a ketokonazolu (silný inhibitor CYP3A4) způsobilo zvýšení C_{max} a AUC tamsulosin-hydrochloridu o faktor 2,2 respektive 2,8. Současné podávání tamsulosin-hydrochloridu a paroxetinu (silný inhibitor CYP2D6) způsobilo zvýšení C_{max} a AUC tamsulosin-hydrochloridu o faktor 1,3 respektive 1,6. Podobné zvýšení expozice se očekává u pomalých metabolizátorů CYP2D6 ve srovnání s rychlými metabolizátory při současném podávání se silným inhibitorem CYP3A4. Účinky současného podávání obou inhibitorů CYP3A4 a CYP2D6 s tamsulosin-hydrochloridem nebyly klinicky vyhodnoceny, nicméně je zde potenciál pro výrazné zvýšení expozice tamsulosinu (viz bod 4.4).

Při současném podávání tamsulosin-hydrochloridu (0,4 mg) a cimetidinu (400 mg každých šest hodin po dobu šesti dnů) došlo ke snížení clearance (26 %) a ke zvýšení AUC (44 %) tamsulosin-hydrochloridu. Při podávání dutasteridu/tamsulosinu 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 nicméně mohou zvýšit rychlost eliminace tamsulosinu. Při současném podávání warfarinu a tamsulosin-hydrochloridu je nutná opatrnost.

Nebyly zaznamenány žádné interakce při současném podávání tamsulosin-hydrochloridu a atenololu, enalaprilu, nifedipinu nebo teofylinu. Současné podávání furosemidu způsobuje pokles hodnot tamsulosinu v plazmě, ale protože hodnoty zůstávají v rozmezí normálního dávkování, nevyžadují tak úpravu dávky.

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

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Užívání přípravku Dutasterid/tamsulosin FMK je kontraindikováno u žen. Studie hodnotící účinky dutasteridu/tamsulosinu na těhotenství, kojení a fertilitu nebyly provedeny. Následující tvrzení odráží 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, pokud by jeho matka přišla do styku se spermatem pacienta léčeného dutasteridem (riziko 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 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

Byly hlášeny účinky dutasteridu na vlastnosti spermatu (snížení množství spermií, objemu spermatu a pohyblivosti spermií) zdravých mužů (viz bod 5.1). Nelze vyloučit možnost snížení mužské fertility.

Účinky tamsulosin-hydrochloridu na množství spermií nebo jejich funkčnost nebyly hodnoceny.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie účinků dutasteridu/tamsulosinu na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti užívající přípravek Dutasterid/tamsulosin FMK však mají být informováni o možnosti výskytu příznaků spojených s ortostatickou hypotenzí, jako je například závrať.

4.8. Nežádoucí účinky

Údaje zde uváděné se vztahují k analýze 4letého společného podávání dutasteridu a tamsulosinu ve studii CombAT (Combination of Avodart 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/ tamsulosin se současným podáváním dutasteridu a tamsulosinu (viz bod 5.2). Jsou také uvedeny informace o profilu nežádoucích účinků jednotlivých léčivých látek (dutasteridu a tamsulosinu). Poznámka: ne všechny nežádoucí účinky hlášené u jednotlivých léčivých látek byly hlášeny u dutasteridu/tamsulosinu a jsou uvedeny pro informaci předepisujícího lékaře. Data ze 4leté studie CombAT ukázala, že výskyt jakýchkoliv nežádoucích účinků posouzených zkoušejícím jako související s užíváním léčivého přípravku byl v prvním, druhém, třetím a čtvrtém roce léčby 22 %, 6 %, 4 % a 2 % při kombinované léčbě dutasteridem + tamsulosinem a 15 %, 6 %, 3 % a 2 % při monoterapii dutasteridem a 13 %, 5 %, 2 % a 2 % při monoterapii tamsulosinem. Vyšší výskyt nežádoucích účinků ve skupině užívající kombinovanou léčbu v prvním roce léčby byl kvůli vyššímu výskytu poruch reprodukce pozorovaných v této skupině, konkrétně poruch ejakulace.

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, monoterapeutické klinické studii BHP a REDUCE studii, ukazuje následující tabulka níže.
Níže uvedené nežádoucí účinky tamsulosinu jsou založeny na veřejně dostupných informacích. Frekvence nežádoucích účinků se může zvýšit při užívání kombinované terapie.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků zjištěných v klinických studiích:
Časté: ≥ 1/100 až < 1/10, Méně časté: ≥ 1/1000 až < 1/100, Vzácné: ≥ 1/10 000 až < 1/1000, Velmi vzácné: < 1/10 000. V rámci jednotlivých tříd orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Dutasterid + tamsulosin[a]	Dutasterid	Tamsulosin[c]
Poruchy nervového systému	Synkopa	-	-	Vzácné
	Závrať	Časté	-	Časté
	Bolest hlavy	-	-	Méně časté
Srdeční poruchy	Srdeční selhání (souhrnný termín[1])	Méně časté	Méně časté[d]	-
	Palpitace			Méně časté
Cévní poruchy	Ortostatická hypotenze			Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Rinitida			Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Zácpa			Méně časté
	Průjem			Méně časté
	Nauzea			Méně časté
	Zvracení			Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Angioedém			Vzácné
	Stevens-Johnsonův syndrom			Velmi vzácné
	Kopřivka			Méně časté
	Vyrážka			Méně časté
	Pruritus			Méně časté
Poruchy reprodukčního systému a onemocnění prsu	Priapismus			Velmi vzácné
	Impotence[3]	Časté	Časté[b]	
	Změna (snížení) libida[3]	Časté	Časté[b]	
	Poruchy ejakulace[3] ^	Časté	Časté[b]	Časté
	Onemocnění prsu[2]	Časté	Časté[b]	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie			Méně časté

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

[b.] Dutasterid: z klinických studií monoterapie BHP.

[c.] Tamsulosin: z bezpečnostního profilu EU (Core Safety Profile) pro tamsulosin.

[d.] Studie REDUCE (viz bod 5.1).

[1] Souhrnný termín srdeční selhání zahrnuje městnavé 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, městnavou kardiomyopatii.
[2] Zahrnuje citlivost prsů a jejich zvětšení.
[3] Tyto sexuální nežádoucí účinky souvisí s léčbou dutasteridem (včetně monoterapie a kombinace s tamsulosinem). Tyto nežádoucí účinky mohou přetrvávat i po přerušení léčby. Role dutasteridu v jejich přetrvávání není známa.
[^] Zahrnuje snížení objemu spermatu.

DALŠÍ ÚDAJE

Studie REDUCE odhalila vyšší výskyt rakoviny prostaty s Gleasonovým skóre 8-10 u mužů léčených dutasterid oproti těm, kteří užívali placebo (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.

V klinických studiích a z postmarketingu byla hlášena: rakovina prsu u mužů (viz bod 4.4).

Postmarketingové údaje

Nežádoucí účinky na základě celosvětové zkušenosti z postmarketingu jsou zjištěny 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 tkáně
Méně časté: Alopecie (především ztráta tělesného ochlupení), hypertrichóza.

Poruchy reprodukčního systému a onemocnění prsu
Není známo: Bolest varlat a otok varlat

Tamsulosin

Během postmarketingového sledování byl v souvislosti s léčbou antagonisty alfa$_1$-adrenoceptoru, včetně tamsulosinu, zaznamenán v průběhu operace katarakty syndrom plovoucí duhovky (IFIS), varianta syndromu malé zornice (viz bod 4.4).

V souvislosti s užíváním tamsulosinu byly dále hlášeny fibrilace síní, arytmie, tachykardie, dyspnoe, epistaxe, rozmazané vidění, zhoršení zraku, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, poruchy ejakulace, retrográdní ejakulace, selhání ejakulace a sucho v ústech. Frekvenci účinků a příčinnou souvislost s tamsulosinem není možné spolehlivě stanovit.

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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9. Předávkování

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

Dutasterid

Ve studiích s dobrovolníky byly po dobu 7 dnů podávány jednorázové denní dávky dutasteridu až do 40 mg/den (80násobek terapeutické dávky) bez významných bezpečnostních rizik. V klinických studiích byly subjektům podávány dávky 5 mg denně po dobu 6 měsíců bez dalších nežádoucích účinků kromě těch, které byly zaznamenány u terapeutických dávek 0,5 mg. Dutasterid nemá specifické antidotum, při podezření na předávkování má být proto podávána symptomatická a podpůrná léčba.

Tamsulosin

Bylo hlášeno akutní předávkování 5 mg tamsulosin-hydrochloridu. Byla pozorována akutní hypotenze (systolický tlak krve 70 mm Hg), zvracení a průjem, což bylo řešeno náhradou tekutin a pacient mohl být propuštěn ten samý den. V případě akutní hypotenze v důsledku předávkování má být poskytnuta kardiovaskulární podpora. Uvedením pacienta do polohy vleže může dojít k obnovení normálních hodnot krevního tlaku a normalizaci srdeční frekvence. V případě, že toto nepomůže, je možné použít volumexpandéry a podle potřeby vazopresory. Je zapotřebí monitorovat renální funkce a poskytnout obecná podpůrná opatření. Dialýza pravděpodobně nepomůže, protože tamsulosin se velmi silně váže na proteiny plazmy.

Vstřebání je možné omezit pomocí různých opatření, například vyvoláním zvracení. Pokud došlo k požití velkého množství přípravku, je možné provést gastrickou laváž a podat aktivní uhlí a osmotické laxativum, jako například síran sodný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté alfa-adrenergních 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 léčivé látky mají komplementární mechanismus účinku, který rychle zmírňuje příznaky, zlepšuje proud moči a snižuje riziko akutní retence moči (ARM) a nutnosti chirurgického výkonu spojeného s BHP.

Dutasterid inhibuje oba izoenzymy 5-α-reduktázy (typ 1 a typ 2), které odpovídají za přeměnu testosteronu na dihydrotestosteron (DHT). DHT je androgen, který je primárně odpovědný za růst prostaty a rozvoj BHP. Tamsulosin inhibuje α_{1a} a α_{1d} adrenergní receptory ve stromální hladké svalovině prostaty a v hrdle močového měchýře. Přibližně 75 % α_1-receptorů prostaty je podtypu α_{1a}.

Společné podávání dutasteridu a tamsulosinu

Následující tvrzení odráží dostupné informace o společné léčbě dutasteridem a tamsulosinem.

V rámci 4leté multicentrické mezinárodní randomizované dvojitě zaslepené studie s paralelními skupinami byl hodnocen dutasterid 0,5 mg/den (n = 1 623), tamsulosin 0,4 mg/den (n = 1 611) nebo společné podávání dutasteridu 0,5 mg plus tamsulosinu 0,4 mg (n = 1 610) u mužských subjektů se středně závažnými až závažnými příznaky BHP, s objemem prostaty $\geq$ 30ml a hodnotou PSA v rozmezí 1,5-10 ng/ml. Přibližně 53 % subjektů mělo dřívější expozici inhibitoru 5-α-reduktázy nebo antagonisty alfa$_1$-adrenoceptoru. Primárním cílovým parametrem účinnosti v prvních 2 letech léčby 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 ve srovnání s jednotlivými samostatně užívanými látkami. Po dvou letech léčby bylo u společného podávání prokázáno statisticky významné průměrné zlepšení skóre příznaků od výchozích hodnot o -6,2 bodů.

Korigované průměrné zlepšení rychlosti proudu moče oproti výchozí hodnotě bylo 2,4 ml/s u kombinované léčby, 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. Toto zlepšení hodnot rychlosti proudu moči a BII bylo statisticky významné u kombinované léčby oproti oběma monoterapiím.

Snížení celkového objemu prostaty a objemu přechodové zóny po 2 letech léčby bylo statisticky významné u kombinované léčby 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 kombinovaná léčba statisticky významně snížila riziko ARM nebo chirurgického výkonu z důvodu BHP (65,8% snížení rizika p < 0,001 [95% CI 54,7 % na 74,1 %]) ve srovnání s monoterapii tamsulosinem. Incidence ARM nebo chirurgického výkonu v důsledku BHP do 4. roku léčby byla 4,2 % u kombinované léčby a 11,9 % u tamsulosinu (p < 0,001). Ve srovnání s monoterapií dutasteridem kombinovaná léčba snížila riziko ARM nebo chirurgického výkonu v důsledku BHP o 19,6 % (p = 0,18 [95 % CI -10,9 % na 41,7 %]). Incidence ARM nebo chirurgického výkonu v důsledku BHP do 4. roku byla u dutasteridu 5,2 %.

Sekundární cílové parametry účinnosti po 4 letech léčby zahrnovaly dobu do klinické progrese (definované jako souhrn parametrů: Zhoršení IPSS o ≥4 body, případy AMR spojené s BHP, inkontinence, infekce močových cest (IMC) a renální insuficience), změnu v IPSS (International Prostate Symptom Score), maximální rychlost 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. měsíci	4,2	5,2	11,9a
Klinická progrese* (%)	48. měsíc	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (jednotky)	[Vstupní hodnota] 48. měsíc (změna od vstupní hodnoty)	[16,6] - 6,3	[16,4] - 5,3b	[16,4] - 3,8a
Q_{max} (ml/s)	[Vstupní hodnota] 48. měsíc (změna od vstupní hodnoty)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Objem prostaty (ml)	[Vstupní hodnota] 48. měsíc (% změny od vstupní hodnoty)	[54,7] - 27,3	[54,6] - 28,0	[55,8] +4,6a
Objem tranzitorní zóny prostaty (ml)#	[Vstupní hodnota] 48. měsíc (% změny od vstupní hodnoty)	[27,7] - 17,9	[30,3] - 26,5	[30,5] 18,2a
BPH Impact Index (BII) (jednotky)	[Vstupní hodnota] 48. měsíc (změna od vstupní hodnoty)	[5,3] - 2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
IPSS otázka 8 (zdravotní stav spojený s BPH) (jednotky)	[Vstupní hodnota] 48. měsíc (změna od vstupní hodnoty)	[3,6] - 1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Vstupní hodnoty jsou průměrné hodnoty a změny od vstupních hodnot jsou korigované průměrné změny.

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

Stanoveno 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 2letých, primární účinnost zkoumajících, multicentrických, mezinárodních, placebem kontrolovaných, dvojitě 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. Studie poté pokračovaly prodloužením na 4 roky v rámci otevřené fáze, přičemž všichni pacienti, kteří zůstali ve studii, dostávali dutasterid ve stejné dávce 0,5 mg. 37 % původních pacientů randomizovaných do skupiny léčené placebem a 40 % pacientů randomizovaných do skupiny léčené 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 proud moči (Q_{max}), incidence akutní retence moči (ARM) a nutnost chirurgického výkonu spojeného s BHP.

AUA-SI je sedmibodový dotazník na příznaky spojené s BHP s maximálním skóre 35. Výchozí průměrné skóre bylo přibližně 17. Po 6 měsících, po 1 roce a po 2 letech prokázala skupina léčená placebem průměrné zlepšení o 2,5, 2,5 a 2,3 bodu, přičemž skupina užívající dutasteridu byla dosažena průměrná zlepšení o 3,2, 3,8 a 4,5 bodů. Rozdíly mezi oběma skupinami byly statisticky významné. Zlepšení v AUA-SI, které bylo pozorováno v průběhu prvních 2 let dvojitě zaslepené léčby, se udrželo v průběhu dalších 2 let otevřených rozšířených studií.

Q_{max} (maximální proud moči)

Průměrná výchozí hodnota Q_{max} ve studiích byla přibližně 10 ml/s (normální hodnoty Q_{max} ≥ 15 ml/s). Po jednom a dvou letech léčby prokázala skupina léčená placebem zlepšení proudu moči o 0,8 a 0,9 ml/s, přičemž skupina užívající dutasterid se zlepšila o 1,7 a 2,0 ml. Rozdíl mezi oběma skupinami byl statisticky významný od 1. měsíce do 24. měsíce. Zlepšení v rychlosti maximálního proudu moči, které bylo pozorováno v průběhu prvních 2 let dvojitě zaslepené části studie se udrželo v průběhu dalších 2 let v rozšířených otevřených studiích.

Akutní retence moči a chirurgická intervence

Po dvou letech léčby byla incidence ARM ve skupině léčené placebem 4,2 %, zatímco ve skupině s dutasteridem to bylo 1,8 % (57% snížení rizika). Rozdíl je statisticky významný a znamená, že 42 pacientů (95% CI 30-73) se musí léčit dva roky, aby se předešlo jednomu případu ARM.

Incidence chirurgického výkonu souvisejícího s BHP po dvou letech byla 4,1 % ve skupině placeba a 2,2 % ve skupině s dutasteridem (48% snížení rizika). Rozdíl je statisticky významný a znamená, že 51 pacientů (95% CI 33-109) se musí léčit dva roky, aby se předešlo jedné chirurgické intervenci.

Účinek na vlasový porost

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

Funkce štítné žlázy

Funkce štítné žlázy byla hodnocena v jednoleté studii u zdravých mužů. Hodnoty volného thyroxinu byly na konci jednoletého podávání dutasteridu stabilní, ale hodnoty TSH byly mírně zvýšené (o 0,4 MCIU/ml) ve srovnání se skupinou užívající placebo. 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 považovány za klinicky významné. Žádná klinická studie neprokázala, že by dutasterid měl nepříznivý vliv na 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 hlášeny 2 případy karcinomu prsu u mužů léčených dutasteridem a 1 případ u pacienta užívajícího placebo. Ve 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, z nichž jedna byla provedena ze zdravotnické databáze v USA (n = 339 případů karcinomu prsu a n = 6 780 kontrol) a druhá ve Velké Británii (n = 398 případů karcinomu prsu a n = 3 930 kontrol), neprokázaly zvýšené riziko rozvoje karcinomu prsu u mužů v souvislosti s užíváním 5 ARI (viz bod 4.4).
Výsledky první studie neodhalily pozitivní souvislost s karcinomem prsu u mužů (relativní riziko pro ≥ 1 rok užívání do diagnózy karcinomu prsu ve srovnání s < 1 rokem užívání: 0,70: 95% CI 0,34, 1,45). Ve druhé studii byl odhadovaný poměr rizik karcinomu prsu u mužů v souvislosti s užíváním 5 ARI 1,08 ve srovnání s jejich neužíváním: 95% CI 0,62, 1,87).

Příčinná souvislost mezi výskytem karcinomu prsu u mužů a dlouhodobým užíváním dutasteridu nebyla prokázána.

Účinky na mužskou fertilitu:

Účinky dutasteridu v dávce 0,5 mg/den na vlastnosti spermatu byly zkoumány u zdravých dobrovolníků ve věku 18 až 52 let (n = 27 u dutasteridu, n = 23 u placeba) po dobu 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 %), 2 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. Nelze vyloučit možnost snížení mužské fertility.

Kardiovaskulární nežádoucí účinky

Ve 4leté studii hodnotící dutasterid v kombinaci s tamsulosinem u 4 844 mužů s BHP (studie CombAT) byla incidence událostí se souhrnným označením srdeční selhání ve skupině

užívající kombinovanou léčbu (14/1610, 0,9 %) vyšší než v jednotlivých skupinách užívajících monoterapii: dutasterid (4/1623, 0,2 %) a tamsulosin (10/1611, 0,6 %).

V samostatné 4leté studii 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 10,0 ng/ml u mužů starších 60 let) (studie REDUCE), byla vyšší incidence souhrnného pojmu srdeční selhání u subjektů užívajících dutasterid v dávce 0,5 mg jedenkrát denně (30/4105, 0,7 %) oproti subjektům užívajícím placebo (16/4126, 0,4 %). Post-hoc analýza této studie ukázala vyšší incidence souhrnného pojmu srdeční selhání u subjektů užívajících současně dutasterid a antagonistu alfa$_1$-adrenoceptoru (12/1152, 1,0 %) ve srovnání se subjekty užívajícími dutasterid bez antagonisty alfa$_1$-adrenoceptoru (18/2953, 0,6 %), placebo a antagonistu alfa$_1$-adrenoceptoru (1/1399, < 0,1 %), nebo placebo bez antagonisty alfa$_1$-adrenoceptoru (15/2727, 0,6 %).

V metaanalýze 12 randomizovaných placebem nebo komparátorem kontrolovaných klinických studií (n = 18 802), které hodnotily riziko rozvoje nežádoucích kardiovaskulárních účinků spojených s užíváním dutasteridu (ve srovnání s kontrolami), nebyl zjištěn žádný soustavný statisticky významný nárůst 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

V 4leté srovnávací studii srovnávající placebo a dutasterid 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 10,0 ng/ml u 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 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 ve skupině užívající dutasterid (n = 17, 0,5 %) a ve skupině s placebem (n = 18, 0,5 %) podobný. 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 léčby), 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 studii následného sledování, doplňující studii REDUCE, nebyly identifikovány žádné nové případy karcinomu prostaty s Gleasonovým skóre 8-10.

V 4leté studii BHP (CombAT), kde provedení biopsie nebylo vyžadováno protokolem a všechny diagnózy karcinomů prostaty byly založené na odůvodněných biopsiích, byl výskyt

karcinomu prostaty s 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, ani karcinomu prostaty, nebo s celkovou mortalitou.

Vztah mezi dutasteridem a high-grade karcinomem prostaty je nejasný.

Vliv na sexuální funkce:

Vliv dutasteridu/tamsulosinu na sexuální funkce byl hodnocen ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii u sexuálně aktivních mužů s BHP (n = 243 dutasterid/tamsulosin, n = 246 placebo). Statisticky významné ($p < 0,001$) výraznější snížení (zhoršení) skóre v dotazníku Men's Sexual Health Questionnaire (MSHQ) bylo pozorováno během 12 měsíců ve skupině užívající kombinovanou léčbu. Snížení skóre bylo spojeno hlavně se zhoršením ejakulace a celkové spokojeností spíše než s otázkami týkajícími se erekce. Tyto účinky neměly vliv na vnímání dutasteridu/tamsulosinu účastníky studie, který byl hodnocen statisticky významnou vyšší mírou spokojenosti v průběhu 12 měsíců ve srovnání s placebem ($p < 0,05$). V této studii se nežádoucí sexuální účinky objevily v průběhu 12 měsíců léčby a přibližně polovina se vyřešila během 6 měsíců po ukončení léčby.

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

Jak bylo pozorováno v dalších 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. Zlepšuje také jímací příznaky, u nichž hraje důležitou roli instabilita močového měchýře. Tyto účinky na jímací a iritační příznaky při dlouhodobé léčbě přetrvávají. Nutnost chirurgického výkonu nebo katetrizace se výrazně oddálí.

Antagonisté $alfa_1$-adrenergních receptorů mohou snižovat krevní tlak snížením periferní rezistence. Ve studiích s tamsulosinem nebylo pozorováno žádné klinicky závažné snížení krevního tlaku.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Byla prokázána bioekvivalence mezi dutasteridem/tamsulosinem a společným podáváním samostatných tobolek dutasteridu a tamsulosinu.

Studie bioekvivalence jednotlivé dávky byla provedena nalačno i po jídle. Bylo pozorováno 30% snížení C_{max} tamsulosinové komponenty dutasteridu/tamsulosinu při užití po jídle oproti užití nalačno. Na AUC tamsulosinu nemělo jídlo žádný vliv.

Absorpce

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

Tamsulosin
Tamsulosin se vstřebává ze střev a je téměř úplně biologicky dostupný. Rychlost i rozsah absorpce tamsulosinu jsou sníženy, pokud je tamsulosin podán v průběhu 30 minut po jídle. Stejnoměrné absorpce lze dosáhnout tím, že pacient vždy užívá dutasterid/tamsulosin po stejném jídle daného dne. Plazmatická expozici tamsulosinu je úměrná dávce.

Vrcholová plazmatická koncentrace je dosažena přibližně 6 hodin po jedné dávce tamsulosinu podaného po jídle. Ustáleného stavu se dosáhne pátého dne po opakovaném podání a C_{max} u pacientů je přibližně o dvě třetiny vyšší než po jednotlivé dávce. Přestože toto bylo pozorováno u starších pacientů, stejné zjištění se očekává také u mladších pacientů.

Distribuce

Dutasterid
Dutasterid má velký distribuční objem (300 až 500 l) a je těsně vázán na plazmatické proteiny (> 99,5 %). Při denním dávkování koncentrace dutasteridu v séru dosáhne 65% koncentrace v ustáleném stavu po 1 měsíci a přibližně 90% koncentrace po 3 měsících.
Sérové koncentrace v ustáleném stavu (C_{ss}) jsou přibližně 40 ng/ml a jsou dosaženy po 6 měsících při dávkování 0,5 mg jednou denně. Přestup dutasteridu ze séra do spermatu činí průměrně 11,5 %.

Tamsulosin
U mužů se tamsulosin asi z 99 % váže na plazmatické proteiny. Distribuční objem je malý (přibližně 0,2 l/kg).

Biotransformace

Dutasterid
Dutasterid je rychle metabolizován *in vivo*. *In vitro* je dutasterid metabolizován izoenzymy 3A4 a 3A5 cytochromu P450 na tři monohydroxylované metabolity a jeden dihydroxylovaný metabolit.

Po perorálním podávání dávky dutasteridu 0,5 mg/den až do ustáleného stavu je 1,0 až 15,4 % (střední hodnota 5,4 %) podávané dávky vyloučeno stolicí v nezměněné formě. Zbytek je vyloučen stolicí v podobě 4 hlavních metabolitů složených z 39 %, 21 %, 7 % a 7 % materiálu pocházejícího z dutasteridu a 6 vedlejších metabolitů (na každý z nich připadá méně než 5 %). Pouze stopové množství dutasteridu v nezměněné formě (méně než 0,1 % dávky) je zjištěno v lidské moči.

Tamsulosin
U člověka neprobíhá enantiomerní biokonverze tamsulosin-hydrochloridu [R(–) izomeru] na S(+) izomer. Tamsulosin-hydrochlorid je významně metabolizován enzymy cytochromu P450 v játrech a méně než 10 % dávky se vyloučí v nezměněné podobě močí.

Farmakokinetický profil metabolitů u člověka však nebyl stanoven. Výsledky *in vitro* naznačují, že CYP3A4 a CYP2D6 se podílí na metabolismu tamsulosinu, stejně jako z malé části i některé další izoenzymy CYP. Inhibice enzymů metabolizujících léčiva v játrech může vést ke zvýšené expozici tamsulosinu (viz body 4.4 a 4.5). Metabolity tamsulosin-hydrochloridu prochází rychlou konjugací na glukuronid nebo sulfát před svým vyloučením ledvinami.

Eliminace

Dutasterid
Eliminace dutasteridu je závislá na velikosti dávky a zdá se, že její průběh lze popsat jako dvě paralelní eliminační cesty, jedna je při klinicky odpovídajících koncentracích saturabilní a jedna nesaturabilní. Při nízkých sérových koncentracích (méně než 3 ng/ml) se dutasterid rychle vylučuje jak eliminační cestou, která závisí na koncentrací, tak cestou nezávislou na koncentraci. Jednorázové dávky 5 mg nebo menší prokázaly rychlou clearance a krátký poločas 3 až 9 dnů.

Při terapeutických koncentracích po opakované dávce 0,5 mg/den převládá pomalejší, lineární eliminační cesta, a eliminační poločas je přibližně 3-5 týdnů.

Tamsulosin
Tamsulosin a jeho metabolity se vylučují převážně močí, přičemž přibližně 9 % dávky je přítomno v podobě nezměněné léčivé látky.

Po intravenózním nebo perorálním podání přípravku s okamžitým uvolňováním je eliminační poločas tamsulosinu v plazmě v rozmezí 5 až 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 24 až 87 let po podání jednorázové dávky 5 mg dutasteridu. Na expozici dutasteridu nebyl pozorován žádný významný vliv věku, ale poločas eliminace byl kratší u mužů do 50 let věku. Při porovnání skupin 50-69 let a více než 70 let nebyl patrný statistický rozdíl v eliminačním poločasu.

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

Porucha funkce ledvin

Dutasterid

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku dutasteridu nebyl zkoumán. Nicméně méně než 0,1 % dávky 0,5 mg dutasteridu v ustáleném stavu se vyloučí v nezměněné podobě močí, takže se neočekává klinicky významné zvýšení plazmatických koncentrací dutasteridu u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2).

Tamsulosin
Farmakokinetika tamsulosin-hydrochloridu byla srovnávána u 6 subjektů s lehkou až středně těžkou ($30 \leq CL_{cr} < 70$ ml/min/1,73m^2) nebo středně těžkou až těžkou ($10 \leq CL_{cr} < 30$ ml/min/1,73m^2) poruchou funkce ledvin a u 6 normálních subjektů ($CL_{cr} > 90$ ml/min/1,73m^2). Zatímco byla pozorována změna celkové plazmatické koncentrace tamsulosin-hydrochloridu v důsledku změny vazby na AAG, koncentrace nevázaného (aktivního) tamsulosin-hydrochloridu stejně jako skutečná clearance byly relativně konstantní. U pacientů s poruchou funkce ledvin proto není nutná změna dávkování tobolek tamsulosin-hydrochloridu. Nicméně pacienti v konečné fázi renálního selhání ($CL_{cr} < 10$ ml/min/1,73m^2) nebyli zkoumáni.

Porucha funkce jater

Dutasterid
Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku dutasteridu nebyl zkoumán (viz bod 4.3). Protože je dutasterid eliminován především biotransformací, očekává se, že plazmatické hodnoty dutasteridu budou u těchto pacientů zvýšené a eliminační poločas dutasteridu bude prodloužený (viz bod 4.2 a bod 4.4).

Tamsulosin
Farmakokinetika tamsulosin-hydrochloridu byla porovnávána u 8 subjektů se středně těžkou dysfunkcí jater (Child-Pughova klasifikace stupeň A a B) a 8 normálních subjektů. Zatímco byla pozorována změna celkové plazmatické koncentrace tamsulosin-hydrochloridu v důsledku změny vazby na AAG, koncentrace nevázaného (aktivního) tamsulosin-hydrochloridu se výrazně nemění, dochází pouze k mírné změně (32 %) vlastní clearance nevázaného tamsulosin-hydrochloridu. U pacientů se středně těžkou dysfunkcí jater proto není nutná změna dávkování tamsulosin-hydrochloridu. Tamsulosin-hydrochlorid nebyl zkoumán u pacientů s těžkou dysfunkcí jater.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S dutasteridem/tamsulosin nebyly provedeny žádné neklinické studie. Dutasterid a tamsulosin-hydrochlorid byly jednotlivě rozsáhle zkoumány ve studiích toxicity na zvířatech a výsledky byly konzistentní se známým farmakologickým působením inhibitorů 5-alfa-reduktázy a antagonistů $alfa_1$-adrenoceptorů. Následující tvrzení odráží dostupné informace o jednotlivých léčivých látkách přípravku.

Dutasterid

Současné studie obecné toxicity, genotoxicity a kancerogenity neprokázaly žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie reprodukční toxicity u samců potkanů prokázaly snížení hmotnosti prostaty a semenných váčků, snížení sekrece z přídavných pohlavních žláz a pokles indikátorů fertility

(způsobené farmakologickým účinkem dutasteridu). Klinická relevance těchto závěrů je neznámá.

Stejně jako u dalších inhibitorů 5-alfa-reduktázy byla pozorována feminizace samčích plodů potkanů a králíků, jestliže byl dutasterid podáván v době gestace. Dutasterid byl zjištěn v krvi samic potkanů po páření 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 spermatem.

Tamsulosin

Studie obecné toxicity a genotoxicity neprokázaly žádné zvláštní riziko pro člověka kromě rizik spojených s farmakologickými vlastnostmi tamsulosinu.

Ve studiích kancerogenity na potkanech a myších tamsulosin-hydrochlorid zvyšoval incidenci proliferativních změn mléčných žláz u samic. Tyto nálezy, které jsou pravděpodobně způsobené hyperprolaktinemií a objevily se pouze při podání vysokých dávek, se nepovažují za klinicky relevantní.

Vysoké dávky tamsulosin-hydrochloridu způsobily reverzibilní snížení fertility u potkaních samců potkanů, což bylo pravděpodobně způsobeno změnami obsahu semene nebo poruchou ejakulace. Účinky tamsulosinu na množství spermií nebo jejich funkci nebyly hodnoceny.

Podávání tamsulosin-hydrochloridu březím samicím potkanů a králíků ve vyšší než terapeutické dávce neprokázalo 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 dutasteridové měkké tobolky:
- 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)
- Mikrokrystalická celulóza
- Dibutyl-sebakát
- Polysorbát 80
- Hydrát koloidního oxidu křemičitého
- Kalcium-stearát

Černý inkoust:
- Šelak (E904)
- Černý oxid železitý (E172)
- Propylenglykol
- Koncentrovaný roztok amoniaku
- Hydroxid draselný

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

2 roky
Spotřebujte do 90 dní od prvního otevření.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička s vysoušedlem silikagel v uzávěru.

7 tvrdých tobolek v lahvičce o obsahu 35 ml
30 tvrdých tobolek v lahvičce o obsahu 100 ml
90 tvrdých tobolek v lahvičce o obsahu 250 ml
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a další zacházení s přípravkem

Dutasterid se vstřebává kůží, a proto je nutné zabránit kontaktu s prosakujícími tobolkami. Pokud dojde 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

Farmak International Sp. z o. o.
Aleja Jana Pawła II 22
00-133 Warszawa
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

87/245/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 8. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 8. 2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách www.sukl.cz.