

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

ADATAM 0,5 mg/0,4 mg  
tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje dutasterid 0,5 mg a tamsulozíniumchlorid 0,4 mg (čo zodpovedá tamsulozínu 0,367 mg).

#### Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tvrdá kapsula obsahuje sójový lecitín a propylénglykol.

Tento liek obsahuje 299,46 mg propylénglykolu v každej tvrdej kapsule, čo zodpovedá 4,27 mg/kg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

ADATAM sú podlhovasté tvrdé želatínové kapsuly s približnými rozmermi 24,2 mm x 7,7 mm, s hnedým telom a béžovým vrchnákom s čiernou potlačou C001.

Každá tvrdá kapsula obsahuje pelety tamsulozíniumchloridu s riadeným uvoľňovaním a jednu mäkkú želatínovú kapsulu dutasteridu.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba stredne ťažkých až ťažkých príznakov benígnej hyperplázie prostaty (BHP).

Zníženie rizika akútnej retencie moču (ARM) a chirurgického výkonu u pacientov so stredne ťažkými až ťažkými príznakmi BHP.

Pre informácie o účinkoch liečby a súboroch pacientov skúmaných v klinických štúdiách pozri časť 5.1.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### *Dospelí (vrátane starších pacientov)*

Odporúčané dávkovanie ADATAMU je jedna kapsula (0,5 mg/0,4 mg) jedenkrát denne.

Ak je to vhodné, môže sa ADATAM použiť na zjednodušenie liečby ako náhrada súčasnej duálnej liečby dutasteridom a tamsulozíniumchloridom.

Ak je to klinicky vhodné, možno zvážiť priamu zmenu z monoterapie dutasteridom alebo tamsulozínumchloridom na ADATAM.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku kombinácie dutasterid/tamsulozín sa neskúmal. Úprava dávkovania u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nepredpokladá (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

Vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku kombinácie dutasterid/tamsulozín sa neskúmal, a preto je u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4 a časť 5.2). U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je ADATAM kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

#### *Pediatrická populácia*

Použitie kombinácie dutasterid/tamsulozín je v pediatrickej populácii (mladšej ako 18 rokov veku) kontraindikované (pozri časť 4.3).

#### Spôsob podávania

Perorálne podávanie.

Pacienti majú byť poučení, aby prehltli kapsuly celé, približne 30 minút po jedle, každý deň v rovnakom čase. Kapsuly sa nesmú žuť ani otvárať. Kontakt s obsahom dutasteridovej kapsuly nachádzajúcej sa vo vnútri tvrdej kapsuly by mohol viesť k podráždeniu orofaryngeálnej sliznice.

### **4.3 Kontraindikácie**

ADATAM je kontraindikovaný u:

- žien, detí a dospelých (pozri časť 4.6),
- pacientov s precitlivosťou na liečivo, ďalšie inhibítory 5-alfa-reduktázy, sóju, arašidy, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.,
- pacientov s anamnézou ortostatickej hypotenzie,
- pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Kombinovaná liečba sa má predpísať iba po starostlivom zvážení prínosu a rizika z dôvodu potenciálneho zvýšenia rizika nežiaducich účinkov (vrátane zlyhávania srdca) a po zvážení možností alternatívnej liečby vrátane monoterapie.

#### *Rakovina prostaty a nádory vysokého stupňa*

Štúdia REDUCE, 4-ročná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, skúmala účinok dutasteridu 0,5 mg podávaného denne pacientom s vysokým rizikom karcinómu prostaty (zahŕňala mužov vo veku 50 až 75 rokov s hladinou PSA 2,5 až 10 ng/ml a negatívnou biopsiou prostaty 6 mesiacov pred zaradením do štúdie) v porovnaní s placebom. Výsledky tejto štúdie ukázali vyššiu incidenciu karcinómov prostaty s Gleasonovým skóre 8-10 u mužov liečených dutasteridom (n = 29, 0,9 %) v porovnaní s placebom (n = 19, 0,6 %). Vzťah medzi dutasteridom a karcinómom prostaty s Gleasonovým skóre 8-10 nie je zatiaľ objasnený. Muži užívajúci ADATAM sa majú pravidelne podrobovať vyšetreniu kvôli karcinómu prostaty (pozri časť 5.1).

#### *Prostatický špecifický antigén (PSA)*

Koncentrácia prostatického špecifického antigénu (PSA) v sére je významnou súčasťou preukázania karcinómu prostaty. ADATAM spôsobuje pokles priemernej koncentrácie PSA v sére po šiestich mesiacoch liečby približne o 50 %.

Pacienti užívajúci ADATAM majú mať stanovenú novú východiskovú hodnotu PSA po 6 mesiacoch liečby ADATAMOM. Potom sa odporúča pravidelne monitorovať hodnoty PSA. Každé potvrdené zvýšenie koncentrácie PSA v sére od najnižšej hodnoty počas liečby ADATAMOM môže signalizovať prítomnosť karcinómu prostaty alebo nedodržanie liečby ADATAMOM a je treba ho starostlivo vyhodnotiť, a to aj v prípade, keď sú hodnoty stále ešte v rozmedzí normálnych hodnôt pre mužov neužívajúcich inhibítor 5-alpha reductázy (pozri časť 5.1). Pri interpretácii hodnôt PSA u pacientov užívajúcich dutasterid je potrebné skontrolovať predchádzajúce hodnoty PSA pre porovnanie.

Liečba ADATAMOM nenarušuje použitie PSA ako pomocného nástroja pri stanovení diagnózy karcinómu prostaty po stanovení nových východiskových hodnôt PSA.

Celkové sérové hladiny PSA sa do 6 mesiacov po prerušení liečby vracajú k východiskovým hodnotám pred začiatkom tejto terapie. Pomer voľného k celkovému PSA zostáva konštantný aj pod vplyvom ADATAMU. Ak lekári zvolia ako prostriedok na odhalenie karcinómu prostaty u mužov liečených ADATAMOM percento voľného PSA, túto hodnotu nie je nutné upravovať.

Pred začatím liečby ADATAMOM a potom pravidelne v jej priebehu je u pacientov potrebné vykonávať vyšetrenie konečníka, rovnako ako ďalšie vyšetrenia na karcinóm prostaty a stavy, ktoré môžu mať rovnaké príznaky ako BHP.

#### *Kardiovaskulárne nežiaduce udalosti*

V dvoch štvorročných klinických štúdiách bol výskyt zlyhávania srdca (súhrnný termín zahŕňajúci hlásené príhody najmä zlyhávania srdca a kongestívneho zlyhávania srdca) nepatrne vyšší medzi jednotlivcami užívajúcimi kombináciu dutasteridu a antagonistu alfa<sub>1</sub>-adrenergických receptorov, predovšetkým tamsulozínu, ako medzi jednotlivcami, ktorí túto kombináciu neužívali. Avšak výskyt zlyhávania srdca v týchto štúdiách bol nižší vo všetkých aktívne liečených skupinách v porovnaní so skupinou s placebom, a ďalšie údaje, ktoré sú k dispozícii pre dutasterid alebo antagonistov alfa<sub>1</sub>-adrenergických receptorov, nepodporujú záver o zvýšených kardiovaskulárnych rizikách (pozri časť 5.1).

#### *Neoplázia prsníka*

U mužov užívajúcich dutasterid v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh bol zriedkavo hlásený výskyt karcinómu prsníka. Avšak epidemiologické štúdie nepreukázali žiadne zvýšenie rizika vzniku karcinómu prsníka u mužov pri použití inhibítorov 5-alfa-reductázy (pozri časť 5.1). Lekári majú poučiť svojich pacientov, aby akékoľvek zmeny tkaniva prsníka, ako sú hrčky alebo výtok z bradavky, bezodkladne nahlásili.

#### *Porucha funkcie obličiek*

K liečbe pacientov so závažnou poruchou obličiek (klírens kreatinínu nižší ako 10 ml/min) sa má pristupovať s opatrnosťou, pretože s týmito pacientmi sa nevykonali žiadne štúdie.

#### *Hypotenzia*

Ortostatická: Rovnako ako u ostatných antagonistov alfa<sub>1</sub>-adrenergických receptorov sa môže počas liečby tamsulozínom objaviť zníženie krvného tlaku, ktorého následkom môže byť zriedkavé aj synkopa. Pacienti, ktorí začínajú liečbu ADATAMOM, majú byť poučení, aby sa v prípade prvých príznakov ortostatickej hypotenzie (závrat, slabosť) posadili, alebo si ľahli, kým tieto príznaky neodznejú.

Aby sa minimalizovala možnosť vzniku posturálnej hypotenzie, má byť pacient pri liečbe antagonistami alfa<sub>1</sub>-adrenergických receptorov pred začatím používania inhibítorov PDE5 hemodynamicky stabilizovaný.

Symptomatická: Opatrnosť sa odporúča, ak sa antagonisty alfa<sub>1</sub>-adrenergických receptorov vrátane tamsulozínu, podávajú spolu s inhibítormi PDE5 (napr. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Antagonisty alfa<sub>1</sub>-adrenergických receptorov a inhibítory PDE5 sú vazodilatanciá, ktoré môžu znížiť krvný tlak. Súbežné užívanie týchto dvoch liekových skupín môže potenciálne spôsobiť symptomatickú hypotenziu (pozri časť 4.5).

#### *Peroperačný syndróm vlajúcej dúhovky (IFIS)*

V priebehu operácie katarakty sa u niektorých pacientov súčasne alebo v minulosti liečených tamsulozínom pozoroval peroperačný syndróm vlajúcej dúhovky (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS, variant syndrómu úzkej zrenice). IFIS môže zvýšiť riziko očných komplikácií počas chirurgického výkonu i po ňom. Začatie liečby ADATAMOM u pacientov s plánovanou operáciou katarakty sa preto neodporúča.

Pri predoperačnom vyšetrení musí chirurg a oftalmológ vziať do úvahy, či pacient plánovaný na operáciu katarakty sa v súčasnosti lieči alebo sa v minulosti liečil ADATAMOM, aby mohlo byť zabezpečené vykonanie príslušných opatrení na liečbu IFIS počas operácie katarakty.

Prerušenie liečby tamsulozínom 1 až 2 týždne pred operáciou katarakty sa považuje za užitočné, ale prínos a dĺžka požadovaného zastavenia terapie pred operáciou katarakty neboli stanovené.

#### *Vytekajúce kapsuly*

Dutasterid sa vstrebáva kožou, preto je nutné zabrániť kontaktu žien, detí a dospievajúcich s vytekajúcimi kapsulami (pozri časť 4.6). Ak dôjde ku kontaktu s vytekajúcimi kapsulami, zasiahnutú oblasť je nutné ihneď umyť vodou a mydlom.

#### *Inhibítory CYP3A4 a CYP2D6*

Súbežné podávanie tamsulozíniumchloridu so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazol) alebo v menšej miere so silnými inhibítormi CYP2D6 (napr. paroxetín) môže zvýšiť expozíciu tamsulozínu (pozri časť 4.5). Tamsulozíniumchlorid sa preto neodporúča pre pacientov užívajúcich silné inhibítory CYP3A4 a majú ho s opatrnosťou užívať pacienti, ktorí užívajú stredne silné inhibítory CYP3A4, silné alebo stredne silné inhibítory CYP2D6, kombináciu inhibítorov CYP3A4 a CYP2D6, alebo pacienti známi ako pomalí metabolizátori CYP2D6.

#### *Porucha funkcie pečene*

Dutasterid/tamsulozín sa neskúmal u pacientov s ochorením pečene. Pri podávaní ADATAMU pacientom s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.2, časť 4.3 a časť 5.2).

#### *Sodík*

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

S kombináciou dutasterid/tamsulozín sa neuskutočnili žiadne štúdie interakcií. Nasledujúce údaje vyjadrujú informácie dostupné o jednotlivých zložkách.

#### *Dutasterid*

Pre informácie o poklese koncentrácie PSA v sére počas liečby dutasteridom a pokyny týkajúce sa preukázania karcinómu prostaty, pozri časť 4.4.

#### *Účinky iných liekov na farmakokinetiku dutasteridu*

Dutasterid je eliminovaný prevažne metabolizáciou. Štúdie *in vitro* naznačujú, že táto metabolizácia je katalyzovaná izoenzýmami CYP3A4 a CYP3A5. Formálne interakčné štúdie so silnými inhibítormi CYP3A4 sa nevykonali. V populačnej farmakokinetickej štúdií však boli u malého počtu pacientov liečených súbežne verapamilom alebo diltiazemom (stredne silné inhibítory CYP3A4 a inhibítory P-glykoproteínu) zaznamenané priemerne 1,6-násobne (pri súčasnom podávaní s verapamilom) až 1,8-násobne (pri súbežnom podávaní s diltiazemom) vyššie koncentrácie dutasteridu v sére než u ostatných pacientov.

Dlhodobé súbežné podávanie dutasteridu s liekmi, ktoré sú silnými inhibítormi izoenzýmu CYP3A4 (napr. ritonavir, indinavir, nefazodón, itrakonazol, perorálne podávaný ketokonazol), môže zvýšiť sérové koncentrácie dutasteridu. Pri zvýšenej expozícii dutasteridu nie je väčšia inhibícia 5-alfa-reduktázy pravdepodobná. Ak sa však zaznamenajú nežiaduce účinky, má sa zväziť zníženie frekvencie dávkovania dutasteridu. Treba podotknúť, že v prípade inhibície enzýmu sa dlhý polčas môže ešte viac predĺžiť a môže trvať viac ako 6 mesiacov súbežnej terapie, kým sa dosiahne nový ustálený stav.

Podanie 12 g kolestyramínu jednu hodinu po užití jednorazovej dávky 5 mg dutasteridu neovplyvnilo farmakokinetiku dutasteridu.

#### *Účinky dutasteridu na farmakokinetiku iných liekov*

V malej (n=24) dvojtýždňovej štúdií na zdravých mužoch dutasterid (0,5 mg denne) neovplyvnil farmakokinetiku tamsulozínu ani terazosínu. Rovnako v tejto štúdií neboli pozorované žiadne náznaky farmakodynamickéj interakcie.

Dutasterid nemá vplyv na farmakokinetiku warfarínu ani digoxínu. To svedčí o tom, že dutasterid neinhibuje/neindukuje CYP2C9 izoenzým ani transportér P-glykoproteín. Interakčné štúdie *in vitro* svedčia o tom, že dutasterid neinhibuje izoenzýmy CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP3A4.

#### *Tamsulozín*

Súbežné podávanie tamsulozíniumchloridu s liekmi, ktoré môžu znižovať krvný tlak, vrátane anestetík, inhibítorov PDE5 a ďalších antagonistov alfa<sub>1</sub>-adrenergických receptorov, môže viesť k znásobeniu hypotenzných účinkov. Dutasterid/tamsulozín sa nemá užívať v kombinácii s ďalšími antagonistami alfa<sub>1</sub>-adrenergických receptorov.

Súbežné podávanie tamsulozíniumchloridu s ketokonazolom (silný inhibítory CYP3A4) viedlo k 2,2-násobnému zvýšeniu C<sub>max</sub> a k 2,8-násobnému zvýšeniu AUC tamsulozíniumchloridu. Súbežné podávanie tamsulozíniumchloridu s paroxetínom (silným inhibítory CYP2D6) viedlo k 1,3-násobnému zvýšeniu C<sub>max</sub> a k 1,6-násobnému zvýšeniu AUC tamsulozíniumchloridu. Podobné zvýšenie účinku sa očakáva u pomalých metabolizátorov CYP2D6 v porovnaní s rýchlymi metabolizátormi, ak sa tamsulozín podáva so silným inhibítory CYP3A4. Účinky súbežného podávania oboch inhibítorov, CYP3A4 ako aj CYP2D6 s tamsulozíniumchloridom neboli klinicky hodnotené, avšak existuje potenciál pre významné zvýšenie expozície tamsulozínu (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie tamsulozíniumchloridu (0,4 mg) a cimetidínu (400 mg každých 6 hodín počas 6 dní) viedlo k zníženiu klírensu (26 %) a zvýšeniu AUC (44 %) tamsulozíniumchloridu. Pri podávaní dutasteridu/tamsulozínu v kombinácii s cimetidínom je potrebná opatrnosť.

Konečná štúdia liekových interakcií medzi tamsulozíniumchloridom a warfarínom nebola vykonaná. Závbery z obmedzených *in vitro* a *in vivo* štúdií nie sú preukazné. Diklofenak a warfarín však môžu zvýšiť rýchlosť eliminácie tamsulozínu. Pri súbežnom podávaní warfarínu a tamsulozíniumchloridu je potrebná opatrnosť.

Pri podávaní tamsulozíniumchloridu spolu s atenololom, enalaprilom, nifedipínom alebo teofylínom neboli pozorované žiadne interakcie. Súbežné podávanie furosemidu viedlo k poklesu plazmatických hladín tamsulozínu, ale hladiny zostali aj naďalej v rozmedzí normálneho dávkovania a nevyžadovala sa úprava dávky.

*In vitro* nemenili diazepam, propranolol, trichlórmetiazid, chlórمدadinón, amitriptylín, diklofenak, glibenklamid ani simvastatín voľnú frakciu tamsulozínu v plazme. Rovnako tak tamsulozín nemenil voľné frakcie diazepamu, propranololu, trichlórmetiazidu ani chlórمدadinónu.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Podávanie ADATAMU ženám je kontraindikované. Štúdie o účinkoch dutasteridu/tamsulozínu na tehotenstvo, dojčenie ani fertilitu neboli vykonané. Nasledujúce údaje vyjadrujú informácie dostupné zo štúdií s jednotlivými zložkami lieku (pozri časť 5.3).

##### Gravidita

Rovnako ako ostatné inhibítory 5-alfa-reduktázy inhibuje dutasterid premenu testosterónu na dihydrotestosterón, a ak sa podá tehotnej žene s plodom mužského pohlavia, môže zabrániť vývinu vonkajšieho mužského pohlavného ústrojenstva plodu (pozri časť 4.4). U subjektov užívajúcich dutasterid sa jeho malé množstvo našlo v sperme. Nie je známe, či by došlo k nepriaznivému ovplyvneniu plodu mužského pohlavia, ak jeho matka prišla do styku so spermou pacienta liečeného dutasteridom (toto riziko je najväčšie počas prvých 16 týždňov tehotenstva).

Rovnako ako v prípade všetkých inhibítorov 5-alfa-reduktázy sa odporúča, ak je alebo ak môže byť pacientova partnerka tehotná, aby pacient zabránil kontaktu svojej partnerky so spermou tak, že bude používať kondóm.

Podávanie tamsulozíniumchloridu gravidným samiciam potkanov a králikov nepreukázalo poškodenie plodu.

Pre informácie týkajúce sa predklinických údajov si pozri časť 5.3.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa dutasterid alebo tamsulozín vylučujú do ľudského mlieka.

##### Fertilita

Bolo hlásené, že dutasterid ovplyvňuje vlastnosti spermií u zdravých mužov (zníženie počtu spermií, objemu spermy a pohyblivosti spermií) (pozri časť 5.1). Možnosť zníženia mužskej fertility nie je možné vylúčiť.

Účinky tamsulozíniumchloridu na počet spermií alebo ich funkciu sa nehodnotili.

#### **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie účinkov kombinácie dutasterid/tamsulozín na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti však pri užívaní ADATAMU majú byť informovaní o možnosti objavenia sa príznakov súvisiacich s ortostatickou hypotenziou, ako je závrat.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Tu uvedené údaje sa vzťahujú na analýzu 4-ročného súbežného podávania dutasteridu a tamsulozínu v štúdií CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin) porovnávajúcej podávanie dutasteridu v dávke 0,5 mg a tamsulozínu v dávke 0,4 mg jedenkrát denne počas 4 rokov buď súbežne, alebo v monoterapii. Bola preukázaná bioekvivalencia ADATAMU pri súbežnom podávaní dutasteridu a tamsulozínu (pozri časť 5.2). Poskytnuté sú aj informácie o profile nežiaducich účinkov jednotlivých zložiek lieku (dutasteridu a tamsulozínu). Treba poznamenať, že nie všetky nežiaduce účinky hlásené pre jednotlivé zložky boli hlásené pre kombináciu dutasterid/tamsulozín. Tieto sú zahrnuté pre informáciu predpisujúceho lekára.

Údaje zo 4-ročnej klinickej štúdie CombAT ukázali, že výskyt akýchkoľvek nežiaducich udalostí posúdených skúšajúcim ako súvisiace s užívaním lieku počas prvého, druhého, tretieho a štvrtého roka liečby bol 22 %, 6 %, 4 % a 2 % pri kombinovanej liečbe dutasterid/tamsulozín, 15 %, 6 %, 3 % a 2 % pri monoterapii dutasteridom a 13 %, 5 %, 2 % a 2 % pri monoterapii tamsulozínom. Vyšší výskyt nežiaducich udalostí v skupine s kombinovanou liečbou počas prvého roka liečby bol spôsobený vyšším výskytom reprodukčných porúch, zvlášť porúch ejakulácie, pozorovaných v tejto skupine.

Nežiaduce udalosti skúšajúcim posúdené ako súvisiace s liekom, ktoré boli hlásené s výskytom rovnajúcim sa 1 % a vyšším počas prvého roka liečby v štúdií CombAT, v klinickej štúdií monoterapie BHP a štúdií REDUCE, ukazuje nižšie uvedená tabuľka.

Okrem toho sú nežiaduce reakcie tamsulozínu založené na informáciách dostupných verejne. Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov sa môže zvýšiť, ak sa používa kombinovaná liečba.

Frekvencia nežiaducich reakcií zaznamenaných v klinických štúdiách:

Časté;  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ , menej časté;  $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ , zriedkavé;  $\geq 1/10,000$  až  $< 1/1000$ , veľmi zriedkavé;  $< 1/10,000$ . V rámci každého zoskupenia triedy orgánových systémov sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduce účinky</b>	<b>Dutasterid+ tamsulozín<sup>a</sup></b>	<b>Dutasterid</b>	<b>Tamsulozín<sup>c</sup></b>
Poruchy nervového systému	synkopa	-	-	zriedkavé
	závrat	časté	-	časté
	bolesť hlavy	-	-	menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	zlyhávanie srdca (súhrnný pojem <sup>1</sup> )	menej časté	Menej časté <sup>d</sup>	-
	palpitácie	-	-	menej časté
Poruchy ciev	ortostatická hypotenzia	-	-	menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	rinitída	-	-	menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	zápcha	-	-	menej časté
	hnačka	-	-	menej časté
	nevoľnosť	-	-	menej časté
	vracanie	-	-	menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	angioedém	-	-	zriedkavé
	Stevensov-Johnsonov syndróm	-	-	veľmi zriedkavé
	žihľavka	-	-	menej časté

	vyrážka	-	-	menej časté
	Pruritus	-	-	menej časté
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	priapismus	-	-	veľmi zriedkavé
	impotencia <sup>3</sup>	časté	časté <sup>b</sup>	-
	ovplyvnenie (zníženie) libida <sup>3</sup>	časté	časté <sup>b</sup>	-
	poruchy ejakulácie <sup>3^</sup>	časté	časté <sup>b</sup>	časté
	ochorenia prsníkov <sup>2</sup>	časté	časté <sup>b</sup>	-
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia	-	-	menej časté

<sup>a</sup> Dutasterid + tamsulozín: zo štúdie CombAT - frekvencia týchto nežiaducich účinkov sa znižuje s časom liečby, od 1. roka do 4. roka

<sup>b</sup> Dutasterid: z klinických štúdií monoterapie BHP

<sup>c</sup> Tamsulozín: z EÚ hlavného bezpečnostného profilu tamsulozínu.

<sup>d</sup> Štúdia REDUCE (pozri časť 5.1).

<sup>1</sup> Súhrnný pojem zlyhávanie srdca zahŕňa kongestívne zlyhávanie srdca, zlyhávanie srdca, zlyhávanie ľavej srdcovej komory, akútne zlyhanie srdca, kardiogénny šok, akútne zlyhanie ľavej srdcovej komory, zlyhávanie pravej srdcovej komory, akútne zlyhanie pravej srdcovej komory, zlyhanie srdcovej komory, kardiopulmonálne zlyhanie, kongestívnu kardiomyopatiu.

<sup>2</sup> Vrátane citlivosti prsníkov a ich zväčšenia.

<sup>3</sup> Tieto sexuálne nežiaduce udalosti sú spojené s liečbou dutasteridom (vrátane monoterapie a kombinácie s tamsulozínom). Tieto nežiaduce udalosti môžu pretrvávajúť po ukončení liečby. Úloha dutasteridu v ich pretrvávaní nie je známa.

<sup>^</sup> Vrátenie zníženia objemu spermy.

## ĎALŠIE ÚDAJE

Štúdia REDUCE preukázala vyšší výskyt rakoviny prostaty s Gleasonovým skóre 8-10 u mužov liečených dutasteridom v porovnaní s placebom (pozri časti 4.4 a 5.1). Nebolo stanovené, či bol výsledok štúdie ovplyvnený účinkom dutasteridu na zníženie objemu prostaty, alebo inými so štúdiou súvisiacimi faktormi.

Pri používaní dutasteridu v klinických skúšaníach a v období po uvedení lieku na trh bol hlásený nasledujúci nežiaduci účinok: rakovina prsníka u mužov (pozri časť 4.4).

Údaje po uvedení lieku na trh

Nežiaduce udalosti zaznamenané z celosvetových skúseností po uvedení lieku na trh pochádzajú zo spontánnych hlásení, preto ich skutočná incidencia nie je známa.

### *Dutasterid*

Poruchy imunitného systému

Neznáme: alergické reakcie vrátane vyrážky, svrbenia, žihľavky, lokalizovaného opuchu a angioedému.

Psychické poruchy



Neznáme: depresia

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: alopecía (najmä strata telesného ochlpenia), hypertrichóza.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Neznáme: bolesť semenníkov a opuch semenníkov

### *Tamsulozín*

Počas sledovania po uvedení lieku na trh bol v súvislosti s liečbou antagonistami alfa<sub>1</sub>-adrenergických receptorov, vrátane tamsulozínu, zaznamenaný v priebehu operácie katarakty syndróm vlajúcej dúhovky (IFIS), variant syndrómu úzkej zrenice (pozri časť 4.4).

Navyše boli v súvislosti s užívaním tamsulozínu hlásené fibrilácie predsiení, arytmia, tachykardia, dyspnoe, epistaxa, rozmazané videnie, zhoršenie zraku, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída, poruchy ejakulácie, retrográdna ejakulácia, zlyhanie ejakulácie a sucho v ústach. Frekvenciu udalostí a úlohu tamsulozínu v ich príčinnej súvislosti nemožno spoľahlivo určiť.

### Hlásenie podozrenia na nežiaduce účinky

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

## **4.9 Predávkovanie**

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o predávkovaní kombináciou dutasterid/tamsulozín. Nasledujúce údaje vyjadrujú dostupné informácie o jednotlivých zložkách.

### *Dutasterid*

V štúdiách na dobrovoľníkoch sa podávali jednorazové denné dávky dutasteridu až do 40 mg/deň (80-násobek terapeutickkej dávky) počas 7 dní bez toho, aby sa vyskytli významné problémy s bezpečnosťou. V klinických štúdiách sa subjektom podávali 5 mg dávky denne počas 6 mesiacov, bez toho aby sa vyskytli nejaké ďalšie vedľajšie účinky, než aké boli pozorované pri terapeutických dávkach 0,5 mg denne. Dutasterid nemá špecifické antidotum, a preto sa pri podozrení na predávkovanie má poskytovať náležitá symptomatická a podporná liečba.

### *Tamsulozín*

Bolo hlásené akútne predávkovanie 5 mg tamsulozíniumchloridom. Bola pozorovaná akútna hypotenzia (systolický krvný tlak 70 mm Hg), vracanie a hnačka, ktoré sa liečili náhradou tekutín, a pacient mohol byť prepustený do domácej starostlivosti ešte v ten istý deň. V prípade, keď sa po predávkovaní objaví akútna hypotenzia, je potrebné poskytnúť podpornú liečbu kardiovaskulárneho systému. Normálne hodnoty krvného tlaku a frekvencie srdca sa môžu obnoviť, keď sa pacient dá do polohy ležmo. Ak uloženie pacienta nepomôže, môžu sa podať lieky na expanziu objemu a v prípade potreby vazopresory. Musia sa monitorovať renálne funkcie a zaviesť všeobecná podporná liečba. Pretože sa tamsulozín veľmi silno viaže na proteíny krvnej plazmy, nie je pravdepodobné, že by mohla pomôcť dialýza.

Aby sa zabránilo vstrebaniu lieku, je možné vykonať určité opatrenia, ako napr. vyvolať vracanie. Ak došlo k požitiu veľkého množstva lieku, je možné vykonať výplach žalúdka a podať aktívne uhlie a osmotické laxatíva, napr. síran sodný.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: urologiká, antagonisty alfa-adrenergických receptorov, ATC kód: G04CA52

Dutasterid/tamsulozín je kombinácia dvoch liečivých látok: dutasteridu, duálneho inhibítora 5- $\alpha$ -reduktázy (5 ARI) a tamsulozíniumchloridu, antagonistu  $\alpha_{1a}$  a  $\alpha_{1d}$  adrenergických receptorov. Tieto dve účinné látky majú komplementárny mechanizmus účinku, ktorý rýchlo zlepšuje príznaky ochorenia, prietok moču a znižuje riziko akútnej retencie moču (ARM) a nutnosť chirurgického výkonu v súvislosti s BHP.

Dutasterid inhibuje oba izoenzýmy 5- $\alpha$ -reduktázy (typ 1 a typ 2), ktoré sú zodpovedné za premenu testosterónu na dihydrotestosterón (DHT). DHT je androgén primárne zodpovedný za rast prostaty a rozvoj BHP. Tamsulozín inhibuje  $\alpha_{1a}$  a  $\alpha_{1d}$  adrenergické receptory v hladkej svalovine prostaty a hrdle močového mechúra. Približne 75 %  $\alpha_1$ -receptorov v prostate je subtyp  $\alpha_{1a}$ .

#### *Súbežné podávanie dutasteridu s tamsulozínom*

Nasledovné údaje vyjadrujú informácie dostupné z liečby súčasne podávaného dutasteridu a tamsulozínu.

Vo štvorročnej multicentrickej medzinárodnej randomizovanej dvojito zaslepenej štúdií prebiehajúcej v paralelných skupinách bol hodnotený dutasterid 0,5 mg/deň (n = 1 623), tamsulozín 0,4 mg/deň (n = 1 611) alebo kombinácia dutasteridu 0,5 mg s tamsulozínom 0,4 mg (n = 1 610) u mužských pacientov so stredne závažnými až závažnými príznakmi BHP, s objemom prostaty  $\geq 30$  ml a hodnotami PSA v rozmedzí 1,5-10 ng/ml. Približne 53 % pacientov bolo už skôr liečených inhibítorom 5-alfa reduktázy alebo antagonistom alfa<sub>1</sub>-adrenergických receptorov. Primárnym koncovým parametrom účinnosti počas prvých dvoch rokov štúdie bola zmena v Medzinárodnej stupnici symptómov prostaty (International Prostate Symptom Score, IPSS), v 8-položkovom dotazníku založenom na AUA-SI s dopĺňujúcou otázkou na kvalitu života.

Sekundárne parametre účinnosti po 2 rokoch liečby zahŕňali rýchlosť maximálnu rýchlosť prietoku moču ( $Q_{max}$ ) a objem prostaty. V hodnotení zmeny v skóre IPSS dosiahla kombinovaná liečba signifikantné zlepšenie oproti dutasteridu od 3. mesiaca a oproti tamsulozínu od 9. mesiaca. V hodnotení zmeny  $Q_{max}$  dosiahla kombinovaná liečba signifikantné zlepšenie od 6. mesiaca v porovnaní s dutasteridom aj tamsulozínom.

Kombinácia dutasteridu a tamsulozínu vedie k výraznejšiemu zlepšeniu príznakov ako jednotlivé samostatné zložky lieku. Po dvoch rokoch liečby bolo u súbežného podávania preukázané štatisticky významné priemerné zlepšenie skóre symptómov od pôvodnej hodnoty o -6,2 jednotky.

Adjustované priemerné zlepšenie rýchlosti prietoku moču oproti východiskovej hodnote bolo 2,4 ml/s pri súčasnom podávaní, 1,9 ml/s v prípade dutasteridu a 0,9 ml/s v prípade tamsulozínu. Adjustované priemerné zlepšenie BHP Impact Indexu (BII) z východiskovej hodnoty bolo -2,1 jednotky pri súčasnom podávaní, -1,7 v prípade dutasteridu a -1,5 v prípade tamsulozínu. Pri súčasnom podávaní bolo toto zlepšenie rýchlosti prietoku moču a BII v porovnaní s oboma liekmi v monoterapii štatisticky významné.

Zníženie celkového objemu prostaty a objemu prechodnej zóny po 2 rokoch liečby bolo štatisticky významné pri súčasnom podávaní v porovnaní s monoterapiou tamsulozínom.

Primárnym koncovým parametrom účinnosti v 4 rokoch liečby bol čas do prvého výskytu ARM alebo potreby chirurgického výkonu z dôvodu BHP. Po 4 rokoch liečby znižovala kombinovaná liečba štatisticky významne riziko ARM alebo chirurgického výkonu z dôvodu BHP (65,8 % zníženie rizika  $p < 0,001$  [95 % CI 54,7 % až 74,1 %]) v porovnaní s monoterapiou tamsulozínom. Incidencia ARM alebo chirurgického výkonu v dôsledku BHP do 4. roku liečby bola 4,2 % v skupine s kombinovanou liečbou a 11,9 % pri liečbe tamsulozínom ( $p < 0,001$ ). V porovnaní s monoterapiou dutasteridom znižovala kombinovaná liečba riziko ARM alebo chirurgického výkonu v dôsledku BHP o 19,6 % ( $p = 0,18$  [95 % CI -10,9 % až 41,7 %]). Incidencia ARM alebo chirurgického výkonu v dôsledku BHP do 4. roka bola pri liečbe dutasteridom 5,2 %.

Sekundárne koncové parametre účinnosti po 4 rokoch liečby zahŕňali čas do klinickej progresie (definovanej ako súhrn týchto parametrov: zhoršenie IPSS o  $\geq 4$  body, ARM súvisiacej s BHP, inkontinencia, infekcia močových ciest (IMC) a renálna insuficiencia), zmenu v IPSS (International Prostate Symptom Score), maximálna rýchlosť prietoku moču ( $Q_{max}$ ) a objem prostaty. IPSS je 8-položkový dotazník založený na AUA-SI s doplnujúcou otázkou na kvalitu života. Výsledky po 4 rokoch liečby sú zhrnuté nižšie:

Parameter	Časový úsek	Kombinácia	Dutasterid	Tamsulozín
ARM alebo chirurgický výkon v dôsledku BHP (%)	Incidenca v 48 mesiacoch	4,2	5,2	11,9a
Klinická progresia* (%)	48. mesiac	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (jednotky)	[východisková hodnota] 48. mesiac (zmena oproti východiskovej hodnote)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
$Q_{max}$ (ml/sec)	[východisková hodnota] 48. mesiac (zmena oproti východiskovej hodnote)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Objem prostaty (ml)	[východisková hodnota] 48. mesiac (zmena oproti východiskovej hodnote)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Objem tranzitórnej zóny prostaty (ml)#	[východisková hodnota] 48. mesiac (zmena oproti východiskovej hodnote)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
BHP Impact Index (BII) (jednotky)	[východisková hodnota] 48. mesiac (zmena oproti východiskovej hodnote)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
IPSS otázka 8 (zdravotný stav súvisiaci s BHP) (jednotky)	[východisková hodnota] 48. mesiac (zmena oproti východiskovej hodnote)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Východiskové hodnoty sú priemerné hodnoty a zmeny od východiskového stavu sú upravené priemerné zmeny.

- \* Klinická progresia bola definovaná ako súhrn týchto parametrov: zhoršenie IPSS o  $\geq 4$  body, ARM súvisiacej s BHP, inkontinencia, IMC a renálna insuficiencia.
- # Merané na vybraných pracoviskách skúšania (13 % randomizovaných pacientov)
  - a. Pri kombinácii sa dosiahlo významné zlepšenie ( $p < 0,001$ ) pri porovnaní s tamsulozínom v 48. mesiaci
  - b. Pri kombinácii sa dosiahlo významné zlepšenie ( $p < 0,001$ ) pri porovnaní s dutasteridom v 48. mesiaci

### *Dutasterid*

V troch dvojročných, multicentrických, medzinárodných, placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdiách, ktoré skúmali primárnu účinnosť, sa hodnotilo podávanie dutasteridu v dávke 0,5 mg denne alebo placebo 4 325 subjektom - mužom so stredne ťažkými alebo ťažkými príznakmi BHP, ktorí mali objem prostaty  $\geq 30$  ml a hodnotu PSA v rozmedzí 1,5-10 ng/ml. Tieto štúdie potom pokračovali ako otvorené, rozšírené na 4 roky so všetkými pacientmi, ktorí zostali v štúdiu a ktorí dostávali dutasterid v rovnakej dávke 0,5 mg<sup>^</sup> 37 % pacientov na začiatku randomizovaných do skupiny s placebom a 40 % pacientov randomizovaných do skupiny s dutasteridom zostalo v štúdiu až do 4. roka. Väčšina (71 %) z 2 340 subjektov v otvorenej štúdiu dokončila tieto ďalšie dva roky otvorenej liečby.

Najdôležitejšími klinickými parametrami účinnosti boli Index symptómov AUA-SI (American Urological Association Symptom Index), maximálna rýchlosť prietoku moču ( $Q_{max}$ ) a incidencia akútnej retencie moču (ARM) a chirurgického výkonu súvisiaceho s BHP.

AUA-SI je 7-položkový dotazník na príznaky súvisiace s BHP s maximálnym bodovým skóre 35. Východiskové priemerné skóre bolo približne 17. Po šiestich mesiacoch, po jednom roku a po dvoch rokoch boli v skupine užívajúcej placebo dosiahnuté priemerné zlepšenia o 2,5, 2,5 a 2,3 bodu, zatiaľ čo v skupine užívajúcej dutasterid boli dosiahnuté priemerné zlepšenia o 3,2, 3,8 a 4,5 bodu. Rozdiely medzi oboma skupinami boli štatisticky významné. Zlepšenie v AUA-SI pozorované počas prvých 2 rokov dvojito zaslepenej fázy liečby sa udržiavalo počas ďalších dvoch rokov v otvorenej rozšírenej štúdiu.

### $Q_{max}$ (maximálny prietok moču)

Priemerná východisková hodnota  $Q_{max}$  v štúdiách bola približne 10 ml /s (normálne hodnoty  $Q_{max}$  sú  $\geq 15$  ml/s). Po jednom roku a dvoch rokoch liečby sa prietok v skupine užívajúcej placebo zlepšil o 0,8 a 0,9 ml/s, v uvedenom poradí, zatiaľ čo v skupine užívajúcej dutasterid o 1,7 a 2,0 ml/s v uvedenom poradí. Rozdiel medzi skupinami bol štatisticky významný od 1. do 24. mesiaca. Zvýšenie maximálnej rýchlosti prietoku moču pozorované počas prvých 2 rokov dvojito zaslepenej liečby sa zachovalo v priebehu ďalších 2 rokov v rozšírenej otvorenej štúdiu.

### Akútna retencia moču a chirurgická intervencia

Po dvoch rokoch liečby bola incidencia ARM v skupine užívajúcej placebo 4,2 % a oproti tomu v skupine s dutasteridom 1,8 % (57 % zníženie rizika). Tento rozdiel je štatisticky významný a znamená, že 42 pacientov sa musí liečiť dva roky (95 % CI 30-73), aby sa zabránilo jednému prípadu ARM.

Incidencia chirurgického výkonu súvisiaceho s BHP po dvoch rokoch liečby bola v skupine užívajúcej placebo 4,1 % a v skupine s dutasteridom 2,2 % (48 % zníženie rizika). Tento rozdiel je štatisticky významný a znamená, že 51 pacientov sa musí liečiť dva roky (95 % CI 33-109), aby sa predišlo jednej chirurgickej intervencii.

#### Distribúcia vlasov

Účinok dutasteridu na distribúciu vlasov nebol v štúdiách fázy III klinického hodnotenia formálne študovaný, inhibítory 5- $\alpha$ -reduktázy by však mohli obmedziť vypadávanie vlasov a podporiť rast vlasov u subjektov s mužským typom vypadávania vlasov (mužskou androgenetickou alopeciou).

#### Funkcia štítnej žľazy

Funkcia štítnej žľazy sa hodnotila v jednoročnej štúdii u zdravých mužov. Pri užívaní dutasteridu boli hladiny voľného tyroxínu stabilné, ale na konci jednoročného podávania dutasteridu boli v porovnaní s placebo mierne zvýšené hladiny TSH (o 0,4 MCIU/ml). Hladiny TSH boli variabilné, ale mediány hladín TSH (1,4-1,9 MCIU/ml) zostali v normálnom rozmedzí hodnôt (0,5-5/6 MCIU/ml), hladiny voľného tyroxínu boli stabilné v normálnom rozmedzí hodnôt a boli podobné pri podávaní dutasteridu ako aj pri podávaní placebo, zmeny TSH neboli považované za klinicky významné. V klinických štúdiách sa nedokázal nepriaznivý vplyv dutasteridu na funkciu štítnej žľazy.

#### Neoplázia prsníka

V dvojrôčnych klinických štúdiách poskytujúcich 3 374 pacientorokov expozície dutasteridu a v čase registrácie v predĺženej dvojrôčnej otvorenej štúdii, boli hlásené 2 prípady rakoviny prsníka u mužov liečených dutasteridom a 1 prípad u pacienta, ktorý užíval placebo. V 4-ročných klinických štúdiách CombAT a REDUCE, ktoré poskytli 17 489 pacientorokov expozície dutasteridu a 5 027 pacientorokov expozície kombinácii dutasteridu a tamsulozínu, neboli hlásené žiadne prípady karcinómu prsníka v žiadnej z liečebných skupín.

Dve prípadové kontrolné epidemiologické štúdie, jedna vykonaná v USA (n = 339 prípadov karcinómu prsníka a n = 6 780 kontrol) a druhá zo zdravotníckej databázy vo Veľkej Británii (n = 398 prípadov karcinómu prsníka a n = 3 930 kontrol), nevykazovali zvýšenie rizika rozvoja karcinómu prsníka u mužov pri užívaní 5 ARI (pozri časť 4.4).

Výsledky prvej štúdie neidentifikovali pozitívnu súvislosť u karcinómu prsníka u mužov (relatívne rizik<sup>o</sup> poča<sup>o</sup>  $\geq 1$  roka užívania pred diagnózou karcinómu prsníka v porovnaní s  $<1$  rokom užívania: 0,70: 95 % CI 0,34, 1,45). V druhej štúdii bol odhadovaný pomer rizík u karcinómu prsníka v súvislosti s užívaním 5 ARI v porovnaní s neužívaním bol 1,08: 95 % CI 0,62, 1,87).

Medzi výskytom karcinómu prsníka u mužov a dlhodobým užívaním dutasteridu nebola preukázaná kauzálna súvislosť.

#### Vplyv na mužskú fertilitu

Účinky dutasteridu v dávke 0,5 mg/deň na vlastnosti spermy sa hodnotili na zdravých dobrovoľníkoch vo veku od 18 do 52 rokov (n = 27 pre dutasterid, n = 23 pre placebo) počas 52 týždňov liečby a 24 týždňov sledovania po liečbe. Po 52 týždňoch sa pozorovalo priemerné percentuálne zníženie od základnej hodnoty celkového počtu spermií, objemu spermy a pohyblivosti spermií o 23 %, 26 %, resp. 18 % v skupine s dutasteridom po porovnaní so zmenami od základných hodnôt skupiny užívajúcej placebo. Koncentrácia spermií a morfológia spermií neboli ovplyvnené. Po 24 týždňoch sledovania po liečbe zostala priemerná percentuálna zmena celkového počtu spermií v skupine s dutasteridom o 23 % nižšia ako východisková hodnota. Kým priemerné hodnoty pre všetky parametre vo všetkých časových bodoch zostali v normálnom rozsahu a nesplnili vopred definované kritérium pre klinicky významnú zmenu (30 %), dvaja pacienti v skupine s dutasteridom mali po 52 týždňoch liečby počet spermií znížený o viac ako 90 % oproti svojim východiskovým

hodnotám s tým, že v 24. týždni následného sledovania došlo k čiastočnej úprave hodnôt. Možnosť zníženia mužskej fertility nie je možné vylúčiť.

#### Kardiovaskulárne nežiaduce udalosti

V štvorročnej štúdií hodnotiacej dutasterid v kombinácii s tamsulozínom u 4 844 mužov s BHP (štúdiá CombAT) bola incidencia súhrnného pojmu zlyhávania srdca v skupine užívajúcej kombinovanú liečbu (14/1610; 0,9 %) vyššia ako v oboch skupinách s monoterapiou: dutasterid (4/1 623; 0, 2 %) a tamsulozín (10/1611, 0,6 %).

V samostatnej štvorročnej štúdií hodnotiacej 8 231 mužov vo veku 50 až 75 rokov s predchádzajúcou negatívnou biopsiou pre karcinóm prostaty a východiskovou hodnotou PSA v rozmedzí 2,5 ng/ml až 10,0 ng/ml u mužov vo veku 50 až 60 rokov, alebo 3 ng/ml až 10,0 ng/ml v prípade mužov starších ako 60 rokov (štúdiá REDUCE) bola vyššia incidencia súhrnného pojmu zlyhávania srdca u subjektov užívajúcich dutasterid v dávke 0,5 mg jedenkrát denne (30/4 105; 0,7 %) v porovnaní so subjektmi užívajúcimi placebo (16/4 126; 0,4 %). Post-hoc analýza tejto štúdie ukázala vyššiu incidenciu súhrnného pojmu zlyhávania srdca u subjektov užívajúcich dutasterid súčasne s antagonistom alfa<sub>1</sub>-adrenergických receptorov (12/1 152; 1,0 %) v porovnaní so subjektmi užívajúcimi dutasterid bez antagonistu alfa<sub>1</sub>-adrenergických receptorov (18/2 953; 0,6 %), placebo s antagonistom alfa<sub>1</sub>-adrenergických receptorov (1/1 399, <0,1 %), alebo placebo bez antagonistu alfa<sub>1</sub>-adrenergických receptorov (15/2727, 0,6 %).

Pri metaanalýze 12 randomizovaných, placebo alebo komparátorom kontrolovaných klinických štúdií (n = 18 802) hodnotiacich riziko vzniku kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí vyplývajúcich z užívania dutasteridu (v porovnaní s kontrolami) nebolo zistené žiadne konzistentné, štatisticky významné zvýšenie rizika zlyhania srdca (RR 1,05; 95 % CI: 0,71; 1,57), akútneho infarktu myokardu (RR 1,00, 95 % CI: 0,77; 1,30), alebo cievnej mozgovej príhody (RR 1,20; 95% CI: 0,88, 1,64).

#### Rakovina prostaty a nádory vysokého stupňa

V štvorročnom porovnaní placebo a dutasteridu u 8 231 mužov vo veku 50 až 75 rokov s predchádzajúcou negatívnou biopsiou pre karcinóm prostaty a východiskovou hodnotou PSA v rozmedzí 2,5 ng/ml až 10,0 ng/ml u mužov vo veku 50 až 60 rokov, alebo 3 ng/ml až 10 ng/ml v prípade mužov starších ako 60 rokov (štúdiá REDUCE) boli k dispozícii údaje z ihlovej biopsie (primárne vyžadovanej protokolom) u 6 706 subjektov na analýzu pre stanovenie Gleasonovho skóre. V tejto štúdií bol u 1 517 subjektov diagnostikovaný karcinóm prostaty. Väčšina karcinómov prostaty detegovateľných biopsiou v oboch liečebných skupinách bola diagnostikovaná ako karcinóm nízkeho stupňa (Gleasonovo skóre 5-6, 70%).

V skupine s dutasteridom (n = 29; 0,9 %) bola vyššia incidencia karcinómov prostaty s Gleasonovým skóre 8-10 v porovnaní so skupinou s placebom (n = 19; 0,6 %) (p = 0,15). V 1. a 2. roku bol počet subjektov s karcinómom s Gleasonovým skóre 8-10 podobný ako v skupine liečenej dutasteridom (n = 17; 0,5 %) a v skupine s placebom (n = 18; 0,5 %). V 3. a 4. roku bolo v skupine liečenej dutasteridom (n = 12; 0,5 %) diagnostikovaných viac karcinómov s Gleasonovým skóre 8-10 v porovnaní so skupinou s placebom (n = 1; <0,1 %) (p = 0,0035). K dispozícii nie sú žiadne dostupné údaje týkajúce sa vplyvu dutasteridu na riziko karcinómu prostaty u mužov po 4 rokoch. Percento subjektov, ktorým bol diagnostikovaný karcinóm prostaty s Gleasonovým skóre 8-10, bolo počas obdobia štúdie (1. a 2. rok a 3. a 4. rok) zhodné ako v skupine s dutasteridom (0,5 % v každom období liečby), zatiaľ čo v skupine s placebom bolo percento subjektov s diagnostikovaným karcinómom prostaty s Gleasonovým skóre 8-10 nižšie počas 3. a 4. roka v porovnaní s 1. a 2. rokom (<0,1 % vs. 0,5 %) (pozri časť 4.4). V incidencii karcinómov s Gleasonovým skóre 7-10 nebol žiadny rozdiel (p=0,81).

V dvojročnej predĺženej štúdii, ktorá dopĺňala štúdiu REDUCE, neboli identifikované žiadne nové prípady karcinómu prostaty s Gleasonovým skóre 8-10.

V 4-ročnej štúdii benígnej hyperplázie prostaty (CombAT), kde vykonanie biopsie nebolo vyžadované protokolom a všetky diagnózy karcinómov prostaty boli založené na odôvodnených biopsiách, bol výskyt karcinómu prostaty s Gleasonovým skóre 8-10 ( $n = 8$ ; 0,5%) v prípade dutasteridu, ( $n = 11$ ; 0,7 %), v prípade tamsulozínu a ( $n = 5$ ; 0,3 %) pri kombinovanej liečbe.

Štyri rôzne epidemiologické populačné štúdie (z ktorých dve boli založené na celkovej populácii 174 895, jedna na populáciu 13 892 a jedna na populáciu 38 058) ukázali, že použitie inhibítorov 5-alfa-reduktázy nie je spojené s výskytom high-grade karcinómu prostaty, s úmrtím spojeným s karcinómom prostaty alebo s celkovú úmrtnosťou.

Súvislosť medzi dutasteridom a rakovinou prostaty vysokého stupňa nie je jasná.

Vplyv na sexuálne funkcie

Vplyv kombinácie dutasterid/tamsulozín na sexuálne funkcie sa hodnotil v dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdii u sexuálne aktívnych mužov s BHP ( $n = 243$  dutasterid/tamsulozín,  $n = 246$  placebo). Štatisticky významné ( $p < 0,001$ ) vyššie zníženie (zhoršenie) v dotazníku Men's Sexual Health Questionnaire (MSHQ) sa pozorovalo počas 12 mesiacov v skupine, ktorej sa podávala kombinácia. Zníženie sa týkalo predovšetkým zhoršenia v oblasti ejakulácie a celkového uspokojenia skôr ako problémov v oblasti erekcie. Tieto účinky neovplyvnili vnímanie účastníkov štúdie, ktorým sa podávala kombinácia dutasteridu s tamsulozínom; bola u nich vyhodnotená štatisticky významne väčšia spokojnosť počas 12 mesiacov v porovnaní s placebo ( $p < 0,05$ ). V tejto štúdii sa sexuálne nežiaduce udalosti vyskytli počas 12 mesiacov liečby a približne polovica z nich odznela v priebehu 6 mesiacov po ukončení liečby.

Je známe, že kombinácia dutasteridu s tamsulozínom a dutasterid v monoterapii spôsobujú nežiaduce účinky týkajúce sa sexuálnych funkcií (pozri časť 4.8).

Ako bolo pozorované v iných klinických štúdiách, vrátane CombAT a REDUCE, výskyt nežiaducich udalostí spojených so sexuálnymi funkciami sa postupne znižuje s pokračujúcou liečbou.

*Tamsulozín*

Tamsulozín zvyšuje maximálny prietok moču. Zmierňuje obštrukciu tým, že uvoľňuje hladké svalstvo v prostate a močovej trubici, čím zlepšuje príznaky vyprázdňovania. Taktiež zlepšuje príznaky udržiavania moču, v ktorých hrá významnú úlohu nestabilita močového mechúra. Tieto účinky na príznaky udržiavania a vyprázdňovania pretrvávajú aj pri dlhodobej liečbe, takže nutnosť chirurgickej liečby alebo katetrizácie sa významne odďaľuje.

Antagonisty alfa<sub>1</sub>-adrenergických receptorov môžu znižovať krvný tlak znížením periférnej rezistencie. V štúdiách s tamsulozínom sa nepozorovalo klinicky významné zníženie krvného tlaku.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Medzi kombináciou dutasteridom-tamsulozínom a súčasným podávaním jednotlivých kapsúl dutasteridu a tamsulozínu bola preukázaná bioekvivalencia.

Bioekvivalenčná štúdia s jednorazovou dávkou sa vykonala nalačno aj v stave nasýtenia. Pozorovalo sa 30 % zníženie  $C_{max}$  tamsulozínu, zložku dutasteridu/tamsulozínu v stave nasýtenia v porovnaní so stavom nalačno. Jedlo nemá vplyv na AUC tamsulozínu.

## Absorpcia

### Dutasterid

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 0,5 mg dutasteridu je čas maximálnej koncentrácie v sére 1 až 3 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť je približne 60 %. Biologická dostupnosť dutasteridu nie je ovplyvňovaná potravou.

### Tamsulozín

Tamsulozín sa vstrebáva črevom a jeho biologická dostupnosť je takmer úplná. Rýchlosť aj rozsah absorpcie tamsulozínu sú znížené, ak sa tamsulozín podá do 30 minút po jedle. Rovnomernú absorpciu možno dosiahnuť tým, že pacient bude užívať ADATAM stále po rovnakom jedle. Plazmatická expozícia tamsulozínu je úmerná dávke.

Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne približne šesť hodín po jednorazovej dávke tamsulozínu, ktorý sa podal po jedle. Ustálený stav sa dosiahne piaty deň po opakovanom podaní a  $C_{max}$  u pacientov je približne o dve tretiny vyššia ako po jednorazovej dávke. Hoci sa to pozorovalo u starších pacientov, rovnaké nálezy sa predpokladajú aj u mladších pacientov.

## Distribúcia

### Dutasterid

Dutasterid má veľký distribučný objem (300 až 500 l) a veľkou časťou (> 99,5 %) sa viaže na plazmatické proteíny. Po každodennom podávaní dosiahnu sérové koncentrácie dutasteridu 65 % koncentrácie v ustálenom stave asi po 1 mesiaci a 90 % koncentrácie v ustálenom stave asi po 3 mesiacoch.

Koncentrácie v ustálenom stave (CSS) sú približne 40 ng/ml a dosiahnu sa približne po 6 mesiacoch pri dávke 0,5 mg jedenkrát denne. Prestup dutasteridu zo séra do spermií je priemerne 11,5 %.

### Tamsulozín

Tamsulozín sa u ľudí približne z 99 % viaže na bielkoviny plazmy. Distribučný objem je malý (približne 0,2 l/kg).

## Biotransformácia

### Dutasterid

*In vivo* sa dutasterid rozsiahle biotransformuje. *In vitro* sa biotransformuje izoenzýmami 3A4 a 3A5 cytochrómu P450 na tri monohydroxylové a jeden dihydroxylový metabolit.

Po perorálnom podávaní 0,5 mg dutasteridu denne až do dosiahnutia ustáleného stavu plazmatických koncentrácií sa 1,0 až 15,4 % (priemerne 5,4 %) podanej dávky dutasteridu vylúči v nezmenenej forme stolicou. Zvyšok sa vylučuje stolicou vo forme štyroch hlavných metabolitov (na ktoré pripadá 39 %, 21 %, 7 % a 7 % látok pochádzajúcich z dutasteridu) a šiestich vedľajších metabolitov (na každý z nich pripadá menej ako 5 %). Ľudským močom sa vylučujú len stopové množstvá nezmeneného dutasteridu (menej ako 0,1 % dávky).

### Tamsulozín

U ľudí nedochádza k enantiomerickému biokonverziu z tamsulozíniumhydrochloridu [R(-) izomér] na S(+) izomér. Tamsulozíniumchlorid sa rýchlo metabolizuje prostredníctvom enzýmov cytochrómu P450 v pečeni a menej než 10 % dávky sa vylučuje nezmenenej močom. Farmakokinetický profil metabolitov však nie je u ľudí stanovený. *In vitro* výsledky naznačujú, že CYP3A4 a CYP2D6 sú zahrnuté v metabolizme tamsulozínu, ako aj spoluúčasť určitých iných menej významných izoenzýmov CYP. Inhibícia pečenej enzýmov metabolizujúcich liečivá môže viesť k zvýšenej expozícii tamsulozínu (pozri časť 4.4 a 4.5). Metabolity tamsulozíniumchloridu podstupujú pred renálnou exkréciou rozsiahlu konjugáciu na glukuronidy alebo sulfáty.



## Eliminácia

### Dutasterid

Eliminácia dutasteridu závisí od veľkosti dávky a zdá sa, že jej priebeh sa dá opísať súčasne dvomi eliminačnými cestami, z ktorých jedna je pri klinicky relevantných koncentráciách saturateľná a druhá nesaturateľná. Pri nízkych sérových koncentráciách (menej ako 3 ng/ml) sa dutasterid rýchlo odstraňuje eliminačnou cestou závislou od koncentrácie, ako aj eliminačnou cestou nezávislou od koncentrácie. Jednorazové dávky 5 mg alebo nižšie vykázali rýchly klírens a krátky polčas 3 až 9 dní.

Pri terapeutických koncentráciách, po opakovanom podávaní 0,5 mg denne, prevláda pomalšia, lineárna eliminačná cesta a polčas je približne 3-5 týždňov.

### Tamsulozín

Tamsulozín a jeho metabolity sa vylučujú prevažne do moču, pričom približne 9 % dávky je v ňom prítomných v nezmenenej forme.

Po intravenóznom alebo perorálnom podaní lieku s okamžitým uvoľňovaním je eliminačný polčas tamsulozínu v plazme v rozmedzí od 5 do 7 hodín. Vzhľadom na farmakokineticky riadenú rýchlosť absorpcie kapsúl tamsulozínu s riadeným uvoľňovaním je zdanlivý eliminačný polčas tamsulozínu v stave nasýtenia približne 10 hodín a v rovnovážnom stave približne 13 hodín.

## Staršie osoby

### Dutasterid

Farmakokinetika dutasteridu sa hodnotila u 36 zdravých subjektov - mužov vo veku od 24 do 87 rokov po jednorazovej dávke 5 mg dutasteridu. Nebol pozorovaný významný vplyv veku na expozíciu dutasteridu až na to, že u mužov mladších ako 50 rokov mal dutasterid kratší eliminačný polčas. Pri porovnaní vekovej skupiny 50-69 rokov s vekovou skupinou 70 a viac rokov nebol zistený štatisticky významný rozdiel v eliminačnom polčase dutasteridu.

### Tamsulozín

Skrížená štúdia porovnávajúca celkovú expozíciu (AUC) a polčas tamsulozíniumchloridu naznačila, že farmakokinetické dispozície tamsulozíniumchloridu môžu byť u starších mužov mierne predĺžené v porovnaní s mladými, zdravými dobrovoľníkmi. Vlastný klírens je nezávislý od väzby tamsulozíniumchloridu na AAG, ale znižuje sa s vekom a vedie až k celkovo o 40 % vyššej expozícii (AUC) u subjektov vo veku 55 až 75 rokov v porovnaní so subjektmi vo veku 20 až 32 rokov.

## Porucha funkcie obličiek

### Dutasterid

Vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku dutasteridu sa neskúmal. Ľudským močom sa včas vylučuje menej ako 0,1 % dávky 0,5 mg v rovnovážnom stave, takže sa nepredpokladá, že by u pacientov s poruchou funkcie obličiek mohlo dôjsť ku klinicky významnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií dutasteridu (pozri časť 4.2).

### Tamsulozín

Farmakokinetika tamsulozíniumchloridu sa porovnávala u 6 subjektov - mužov s miernou až stredne závažnou ( $30 \leq CL_{cr} < 70$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) alebo stredne závažnou až závažnou ( $10 \leq CL_{cr} < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) poruchou funkcie obličiek a u 6 normálnych subjektov ( $CL_{cr} > 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Kým zmeny celkovej koncentrácie tamsulozíniumchloridu v plazme sa pozorovali ako dôsledok zmeny väzby na AAG, neviazaná (aktívna) koncentrácia tamsulozíniumchloridu rovnako ako vlastný klírens zostávali relatívne konštantné. Preto pacienti s poruchou funkcie obličiek nevyžadujú úpravu

dávky kapsúl tamsulozíniumchloridu. Pacienti s konečnou fázou zlyhania obličiek (end-stage renal disease) ( $CL_{cr} < 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) sa však ešte v klinických štúdiách nehodnotili.

### Porucha funkcie pečene

#### *Dutasterid*

Vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku dutasteridu sa neskúmal (pozri časť 4.3). Pretože sa dutasterid eliminuje hlavne biotransformáciou, očakáva sa, že u pacientov s poruchou funkcie pečene budú zvýšené plazmatické koncentrácie dutasteridu a predĺžený jeho eliminačný polčas (pozri časť 4.2 a časť 4.4).

#### *Tamsulozín*

Farmakokinetika tamsulozíniumchloridu sa porovnávala u 8 subjektov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova klasifikácia stupeň A a B) a u 8 zdravých subjektov. Kým zmena celkovej plazmatickej koncentrácie tamsulozíniumchloridu sa pozorovala ako dôsledok zmeny väzby na AAG, neviazaná (aktívna) koncentrácia tamsulozíniumchloridu zostávala bez významných zmien. Mierne zmeny (32 %) sa pozorovali iba pri vlastnom klírens neviazaného tamsulozíniumchloridu. Preto pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene nevyžadujú úpravu dávky tamsulozíniumchloridu. Tamsulozíniumchlorid nebol hodnotený u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

### **5.3 Preklinické údaje o bezpečnosti**

S kombináciou dutasterid/tamsulozín neboli vykonané žiadne predklinické štúdie. Dutasterid a tamsulozíniumchlorid sa jednotlivo značne hodnotili v testoch toxicity na zvieratách a nálezy zodpovedali známym farmakologickým účinkom inhibítorov 5-alfa-reduktázy a antagonistov alfa<sub>1</sub>-adrenergických receptorov. Nasledovné údaje odrážajú informácie dostupné o jednotlivých zložkách lieku.

#### *Dutasterid*

Súčasný štúdie všeobecnej toxicity, genotoxicity a karcinogenity nepreukázali žiadne konkrétne nebezpečenstvo pre človeka.

Štúdie reprodukčnej toxicity na samcoch potkanov preukázali zníženú hmotnosť prostaty a semenných mechúrikov, zníženú sekréciu prídavných pohlavných žliaz a pokles ukazovateľov fertility (spôsobený farmakologickým účinkom dutasteridu). Klinická relevancia týchto zistení nie je známa.

Tak ako pri iných inhibítoroch 5-alfa-reduktázy bola zaznamenaná feminizácia samčích plodov u potkanov a králikov, keď bol dutasterid podávaný počas gestácie. Dutasterid bol zistený v krvi zo samičích potkanov po párení so samcami liečenými dutasteridom. Keď bol dutasterid podávaný počas gestácie primátom, nebola pozorovaná žiadna feminizácia samčích plodov pri krvných expozíciách, ktoré značne prevyšovali tie, ktorých výskyt je pravdepodobný v spermiiach človeka. Nie je pravdepodobné, že mužský plod bude nepriaznivo postihnutý po transfere dutasteridu spermiami.

#### *Tamsulozín*

Štúdie celkovej toxicity a genotoxicity nepreukázali žiadne osobitné riziko pre ľudí iné než to, ktoré sa spájalo s farmakologickými vlastnosťami tamsulozínu.

V štúdiách karcinogenity na potkanoch a myšiach viedol tamsulozíniumchlorid k zvýšenému výskytu proliferatívnych zmien na mliečnych žľazách samíc. Tieto nálezy, ktoré sa pravdepodobne spájali

so zvýšenými hladinami prolaktínu a vyskytli sa iba pri vysokých dávkových hladinách, sa nepovažujú za klinicky významné.

Vysoké dávky tamsulozíniumchloridu viedli k reverzibilnému zníženiu fertility u samcov potkanov, čo sa predpokladá pravdepodobne z dôvodu zmien zloženia spermy alebo zníženej ejakulácie. Účinky tamsulozínu na počet spermií alebo funkciu spermií sa neskúmal.

Podávanie tamsulozíniumchloridu brezivým samiciam potkanov a králikov v dávkach vyšších než terapeutické dávky neukázalo žiadne náznaky poškodenia plodu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Vrechnák tvrdej kapsuly:

čierny oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)  
oxid titaničitý (E171)  
žltý oxid železitý (E172)  
želatína

#### Obsah mäkkej kapsuly dutasteridu:

propylénglykol monokaprylát, typ II  
butylhydroxytoluén (E321)

#### Obal mäkkej kapsuly:

želatína  
glycerol  
oxid titaničitý (E171)  
triglyceridy (stredný reťazec)  
lecitín (môže obsahovať sójový olej) (pozri časť 2)

#### Pelety tamsulozínu:

30 % disperzia kopolyméru kyseliny metakrylovej s etylakrylátom 1:1 (obsahuje laurylsíran sodný, polysorbát 80)  
mikrokryštalická celulóza  
dibutylsebakát  
polysorbát 80  
koloidný hydratovaný oxid kremičitý  
stearát vápenatý

#### Čierny atrament:

šelak (E904)  
čierny oxid železitý (E172)  
propylénglykol (E1520)  
koncentrovaný roztok amoniaku (E527)  
hydroxid draselný (E525)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky uchovávania.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

HDPE fľaštička so silikagelovým vysúšačom v polypropylénovom uzávere.

7 tvrdých kapsúl v 35 ml fľaštičke

30 tvrdých kapsúl v 100 ml fľaštičke

90 tvrdých kapsúl v 250 ml fľaštičke

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Dutasterid sa vstrebáva kožou, preto sa treba vyhnúť kontaktu s vytekajúcimi kapsulami. Ak dôjde ku kontaktu s vytekajúcimi kapsulami, plocha, ktorá s nimi prišla do kontaktu, by sa mala okamžite umyť mydlom a vodou (pozri časť 4.4).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Adamed Pharma S.A.  
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A  
05-152 Czosnów  
Poľsko

### **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

77/0303/19-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/OBNOVENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 15. októbra 2019

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2021