

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Atucare 0,5 mg/0,4 mg tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

#### Pomocné látky so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje:

- 112 mg propylénglykolu
- stopy lecitínu (ktorý môže obsahovať sójový olej)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Podlhovastá, tvrdá želatínová kapsula 24,2 mm x 7,7 mm s hnedým telom a béžovým uzáverom kapsuly so znakom C001 vytlačeným čiernym atramentom.

Každá tvrdá kapsula obsahuje jednu mäkkú želatínovú kapsulu dutasteridu a tamsulozíniumchlorid v peletách s riadeným uvoľňovaním.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba je indikovaná u pacientov už liečených tamsulozínom a dutasteridom podávaných súbežne na rovnakej úrovni, aby sa zodpovedajúcim spôsobom zvládli príznaky stredne závažných až závažných príznakov benígnej hyperplázie prostaty (BPH).

Zníženie rizika akútnej retencie moču (AUR) a chirurgického zákroku u pacientov so stredne ťažkými až ťažkými symptómami BPH.

Informácie o účinkoch liečby a populáciách pacientov skúmaných v klinických skúšaniach pozri časť 5.1.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

*Dospelí (vrátane starších osôb)*

Odporúčaná dávka Atucaru je jedna kapsula (0,5 mg/0,4 mg) jedenkrát denne.

Ak je to vhodné, Atucare možno použiť na nahradenie súbežného užívania dutasteridu a tamsulozíniumchloridu pri prebiehajúcej duálnej terapii, aby sa liečba zjednodušila.

Ak je to klinicky vhodné, možno zvážiť priamy prechod z monoterapie dutasteridom alebo tamsulozíniomchloridom na Atucare.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku dutasteridu-tamsulozíniomchloridu sa neskúmal. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nepredpokladá potreba úpravy dávkovania (pozri časť 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

Vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku dutasteridu-tamsulozíniomchloridu sa neskúmal, ale je potrebná opatrnosť u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.4 a časť 5.2). U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je použitie Atucaru kontraindikované (pozri časť 4.3).

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Pacienti majú byť poučení, aby kapsuly prehltali celé, približne 30 minút po jedle v rovnakom čase každý deň. Kapsuly sa nemajú žuvať ani otvárať. Kontakt s obsahom kapsuly, ktorá obsahuje dutasterid v kapsule s tvrdým obalom, môže vyvolať podráždenie orofaryngálnej sliznice. Neužívajte tento liek s alkoholom (pozri časť 4.5).

### **4.3 Kontraindikácie**

Atucare je kontraindikovaný u:

- žien, detí a dospelých (pozri časť 4.6).
- pacientov s precitlivosťou na dutasterid, na iné inhibítory 5-alfa-reduktázy, tamsulozín (vrátane angioedému vyvolaného tamsulozínom), na sóju, arašidy, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- pacientov s ortostatickou hypotenziou v anamnéze.
- pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

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

Kombinovaná liečba sa má vzhľadom na potenciálne zvýšené riziko nežiaducich príhod (vrátane srdcového zlyhávania) predpísať po starostlivom vyhodnotení pomeru rizika k prínosu a po zohľadnení alternatívnych liečebných možností vrátane monoterapií.

#### Srdcové zlyhanie

V dvoch štvorročných klinických štúdiách bola incidencia srdcového zlyhávania (kombinácia termínov hlásených udalostí, predovšetkým srdcové zlyhanie a kongestívne srdcové zlyhanie) nepatrne vyššia medzi jedincami, ktorí užívali kombináciu dutasteridu a alfa blokátora, predovšetkým tamsulozínu, než medzi jedincami, ktorí kombináciu neužívali. V týchto dvoch štúdiách bol výskyt srdcového zlyhávania nízky ( $\leq 1\%$ ) a medzi jednotlivými štúdiami bol variabilný (pozri časť 5.1).

#### Účinky na prostatický špecifický antigén (PSA) a detekcia rakoviny prostaty

Pred začatím liečby Atucarom sa má pacient vyšetriť, aby sa vylúčila prítomnosť iných stavov, ktoré môžu spôsobovať rovnaké príznaky ako benígna hyperplázia prostaty. Pred liečbou a potom v pravidelných intervaloch sa má vykonať rektálne vyšetrenie a podľa potreby stanovenie prostatického špecifického antigénu (PSA).

Sérová koncentrácia prostatického špecifického antigénu (PSA) je dôležitou súčasťou pri detekcii rakoviny prostaty. Atucare spôsobuje zníženie priemerných sérových hladín PSA o približne 50% po 6 mesiacoch liečby.

U pacientov, ktorí užívajú Atucare sa má stanoviť nová bazálna hodnota PSA po 6 mesiacoch liečby Atucarom. Potom sa odporúča monitorovať hodnoty PSA v pravidelných intervaloch. Akékoľvek potvrdené zvýšenie z najnižšej hladiny PSA počas liečby Atucarom môže signalizovať prítomnosť rakoviny prostaty (najmä karcinóm vysokého stupňa) alebo nedodržiavanie liečby Atucarom zo strany pacienta a musí sa starostlivo vyhodnotiť aj vtedy, keď sú tieto hodnoty stále v rozpätí referenčných hodnôt pre mužov, ktorí neužívajú inhibitor 5 $\alpha$ -reduktázy (pozri časť 5.1). U pacienta užívajúceho dutasterid sa má hodnota PSA interpretovať na základe porovnania s jeho predchádzajúcimi hodnotami PSA.

Liečba Atucarom nebráni používať PSA ako pomôcku pri diagnostikovaní rakoviny prostaty po stanovení novej bazálnej hodnoty (pozri časť 5.1).

Celkové sérové hladiny PSA sa vrátia do bazálnych hodnôt do 6 mesiacov po ukončení liečby. Pomer voľného k celkovému PSA zostáva nemenný aj napriek vplyvu Atucaru. Ak lekári zvolia použitie voľného PSA ako pomôcku pri detekcii rakoviny prostaty u mužov, ktorí podstupujú liečbu Atucarom, úprava jeho hodnoty sa nejaví ako potrebná.

#### Rakovina prostaty a nádory vysokého stupňa

Výsledky klinickej štúdie (štúdia REDUCE) u mužov so zvýšeným rizikom rakoviny prostaty odhalili vyššiu incidenciu karcinómov prostaty s Gleasonovým skóre 8 - 10 u mužov liečených dutasteridom (n = 29, 0,9 %) v porovnaní s mužmi užívajúcimi placebo (n = 19, 0,6 %). Súvislosť medzi dutasteridom a karcinómami prostaty s Gleasonovým skóre 8 - 10 nie je jasná. Mužov užívajúcich Atucare je preto potrebné pravidelne vyšetrovať na prítomnosť rakoviny prostaty (pozri časť 5.1).

#### Porucha funkcie obličiek

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

#### Hypotenzia

Tak ako pri iných antagonistoch alfa<sub>1</sub>-adrenergických receptorov, aj počas liečby tamsulozínom sa môže znížiť krvný tlak, následkom čoho sa môže zriedkavo vyskytnúť synkopa. Pacienti, ktorí začínajú liečbu Atucarom, majú byť upozornení, aby si pri začiatočných príznakoch ortostatickej hypotenzie (závrat, slabosť) sadli alebo ľahli, kým príznaky nevyzmižnú.

Odporúča sa obozretnosť, keď sa antagonista alfa<sub>1</sub>-adrenergických receptorov vrátane tamsulozínu podávajú súbežne s fosfodiesterázy 5 inhibítorom (PDE5 inhibítor napr. sildenafil), pretože účinky týchto dvoch liekových skupín môžu potenciálne spôsobiť hypotenziu (pozri časť 4.5).

#### Peroperačný syndróm vlajúcej dúhovky

U niektorých pacientov teraz alebo v minulosti liečených tamsulozínom sa počas operácie sivého zákalu pozoroval peroperačný syndróm vlajúcej dúhovky (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS, variant syndrómu úzkej zrenice). IFIS môže zvýšiť riziko očných komplikácií počas operácie.

Neodporúča sa začínať liečbu Atucarom u pacientov, u ktorých je naplánovaná operácia sivého zákalu. Počas predoperačného vyšetrenia majú oftalmochirurgovia a operačné tímy stanoviť, či pacienti určení na operáciu sivého zákalu sú alebo boli liečení Atucarom, aby sa zabezpečili príslušné opatrenia, ktoré budú vhodné na manažment IFIS počas operácie.

Prerušenie užívania tamsulozínu 1-2 týždne pred operáciou sivého zákalu sa v zásade považuje za prospešné, no prínos a dĺžka požadovaného ukončenia liečby pred operáciou sivého zákalu sa dosiaľ nestanovili.

### Vytekajúce kapsuly

Dutasterid sa vstrebáva cez kožu, a preto sa ženy, deti a dospelávajúci musia vyhnúť kontaktu s vytekajúcimi kapsulami (pozri časť 4.6). Ak došlo ku kontaktu s vytekajúcimi kapsulami, miesto kontaktu sa musí okamžite umyť mydlom a vodou.

### Inhibítory CYP3A4 a CYP2D6

Súbežné podávanie tamsulozíniumchloridu so silnými inhibítormi CYP3A4 a CYP2D6 môže zvýšiť expozíciu tamsulozínu (pozri časť 4.5).

### Porucha funkcie pečene

Atucare sa neskúmal u pacientov s ochorením pečene. Atucare sa má podávať s opatrnosťou pacientom s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2, časť 4.3 a časť 5.2).

### Neoplázia prsníkov

U mužov, ktorí užívali dutasterid v klinických skúšaníach a v období po uvedení lieku na trh, bola zriedkavo hlásená rakovina prsníka. Lekári majú poučiť svojich pacientov, aby okamžite hlásili akékoľvek zmeny v tkanive prsníka, ako sú hrčky alebo výtok z bradaviek. V súčasnosti nie je jasné, či existuje príčinná súvislosť medzi výskytom rakoviny prsníka u mužov a dlhodobým užívaním dutasteridu.

### Pomocné látky

Tento liek obsahuje 112 mg propylénglykolu v každej kapsule (čo odpovedá 1,6 mg/kg/deň).

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Pre Atucare sa nevykonali žiadne štúdie interakcií. Nasledovné údaje odrážajú informácie dostupné pre jednotlivé zložky.

### Dutasterid

Informáciu o znížení sérových hladín PSA počas liečby dutasteridom a odporúčania týkajúce sa detekcie rakoviny prostaty, pozri časť 4.4.

### *Účinky iných liekov na farmakokinetiku dutasteridu*

Súbežné užívanie s inhibítormi CYP3A4 a / alebo inhibítormi P-glykoproteínu:

Dutasterid je vylučovaný prevažne metabolizmom. *In vitro* štúdie ukazujú, že tento metabolizmus je katalyzovaný prostredníctvom CYP3A4 a CYP3A5. Neuskutočnili sa žiadne formálne interakčné štúdie s potentnými inhibítormi CYP3A4. V populačnej farmakokinetickej štúdii však boli sérové koncentrácie dutasteridu v priemere 1,6- až 1,8-násobne vyššie u malého počtu pacientov liečených súčasne verapamilom alebo diltiazemom (stredne silné inhibítory CYP3A4 a inhibítory P-glykoproteínu) ako u iných pacientov.

Dlhodobá kombinácia dutasteridu a iných liekov, ktoré sú silnými inhibítormi enzýmu CYP3A4 (napr. ritonavir, indinavir, nefazodón, itrakonazol, ketokonazol podávané perorálne) môže zvýšiť sérové koncentrácie dutasteridu. Ďalšia inhibícia 5-alfa-reduktázy pri zvýšenej expozícii dutasteridu nie je pravdepodobná. Zníženie frekvencie dávok dutasteridu sa však môže zväziť, ak sa spozorujú vedľajšie účinky.

Je potrebné vziať na vedomie, že v prípade inhibície enzýmu sa môže dlhý polčas ďalej predĺžiť a môže trvať viac ako 6 mesiacov súbežnej liečby, kým sa dosiahne nový rovnovážny stav.

Podávanie 12 g kolestyramínu hodinu po podaní 5 mg jednorazovej dávky dutasteridu nemá vplyv na farmakokinetiku dutasteridu.

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

V malej dvojtýždňovej štúdií (n = 24) u zdravých mužov dutasterid (0,5 mg denne) nemal žiaden účinok na farmakokinetiku tamsulozínu alebo terazosínu. V tejto štúdií neboli ani žiadne znaky farmakodynamickej interakcie.

Dutasterid nemá žiadny účinok na farmakokinetiku warfarínu alebo digoxínu. To svedčí o tom, že dutasterid neinhibuje/neindukuje CYP2C9 alebo transportér P-glykoproteínu. *In vitro* interakčné štúdie ukazujú, že dutasterid neinhibuje enzýmy CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 alebo CYP3A4.

#### Tamsulozín

Opatrnosť je potrebná pri súčasnom podávaní tamsulozínu s inými liekmi s hypotenzívnym účinkom (napr. anestetiká, inhibítory PDE5 a iné antagonisty  $\alpha_1$  adrenerických receptorov). Dutasterid-tamsulozín sa nemá používať v kombinácii s inými antagonistami  $\alpha_1$  adrenoceptorov.

Súbežné podávanie tamsulozíniumchloridu a silných inhibítorov CYP3A4 môže viesť k zvýšeniu expozície tamsulozíniumchloridu. Súbežné podávanie s ketokonazolom (silný inhibítor CYP3A4) viedlo k 2,2-násobnému zvýšeniu  $C_{max}$  a k 2,8-násobnému zvýšeniu AUC tamsulozíniumchloridu.

Tamsulozíniumchlorid sa nemá podávať v kombinácii so silnými inhibítormi CYP3A4 pacientom s fenotypom CYP2D6 pomalého metabolizátora.

Tamsulozíniumchlorid sa má používať opatrne v kombinácii so silnými a stredne silnými inhibítormi CYP3A4. Súbežné podávanie tamsulozíniumchloridu s paroxetínom, silným inhibítorom CYP2D6, viedlo k 1,3-násobnému zvýšeniu  $C_{max}$  a 1,6-násobnému zvýšeniu AUC tamsulozínu, ale tieto zvýšenia sa nepovažujú za klinicky relevantné. Etanol môže zvýšiť množstvo tamsulozínu dostupného v tele a možnosť nepriaznivých účinkov. Preto sa neodporúča užívať tento liek s alkoholom.

Nepozorovali sa žiadne interakcie pri súbežnom podávaní tamsulozíniumchloridu s atenololom, enalaprilom, nifedipínom alebo teofylínom. Súbežné podávanie s cimetidínom viedlo k zvýšeniu sérových hladín tamsulozínu, zatiaľ čo furosemid znižuje sérové koncentrácie tamsulozínu, ale keďže koncentrácia tamsulozínu zostávajú v rozmedzí normálneho dávkovania, nie je potrebné upravovať dávkovanie.

Ani diazepam, ani propranolol, trichlórmetiazid, chlórمدadinón, amitriptylín, diklofenak, glibenklamid, simvastatín a warfarín *in vitro* nemenia voľnú frakciu tamsulozínu v ľudskej plazme. Ani tamsulozín nemení voľné frakcie diazepamu, propranololu, trichlórmetiazidu a chlórمدadinónu.

Diklofenak a warfarín však môžu zvýšiť rýchlosť eliminácie tamsulozínu.

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

Používanie Atucaru je u žien kontraindikované. Nie sú žiadne štúdie, ktoré skúmajú účinok Atucaru na graviditu, laktáciu a fertilitu. Nasledovné údaje odrážajú informácie dostupné zo štúdií pre jednotlivé zložky (pozri časť 5.3).

#### Gravidita

Dutasterid tak ako iné inhibítory 5-alfa-reduktázy inhibuje konverziu testosterónu na dihydrotestosterón, a ak je podávaný žene, ktorá nosí mužský plod, môže zabrániť vývoju vonkajších pohlavných orgánov plodu (pozri časť 4.4). Malé množstvá dutasteridu sa získali zo spermii jedincov užívajúcich dutasterid. Nie je známe, či bude mužský plod nepriaznivo postihnutý,

ak je jeho matka vystavená spermiami pacienta liečeného Atucarom (takéto riziko je vyššie počas prvých 16 týždňov gravidity).

Tak ako u iných inhibítorov 5-alfa-reduktázy sa odporúča v prípadoch, keď pacientova partnerka je alebo pravdepodobne môže byť gravidná, aby pacient zabránil expozícii partnerky spermiami použitím prezervatívu.

Podávanie tamsulozíniumchloridu gravidným samiciam potkanov a králikov neukázalo žiadne známky poškodenia plodu.

Informácie o predklinických údajoch si pozrite v časti 5.3.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa dutasterid alebo tamsulozín vylučujú do materského mlieka u ľudí.

#### Fertilita

Bolo hlásené, že dutasterid má vplyv na charakteristické vlastnosti spermy (zníženie počtu spermií, objem spermy a motilita spermií) u zdravých mužov (pozri časť 5.1). Možnosť zníženej mužskej fertility nie je možné vylúčiť.

Účinky tamsulozíniumchloridu na počet spermií alebo funkciu spermií sa nehodnotili.

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

#### Dutasterid:

Na základe farmakodynamických vlastností dutasteridu sa neočakáva, že by liečba dutasteridom narušovala schopnosť viesť alebo obsluhovať stroje.

#### Tamsulozín:

Neuskutočnili sa žiadne štúdie účinkov na schopnosť viesť a obsluhovať stroje. Pacienti si však majú byť vedomí skutočnosti, že sa môže objaviť závrat.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Dutasterid v kombinácii s alfa-blokátorom tamsulozínom

Údaje zo štvorročnej štúdie CombAT, ktoré porovnávajú podávanie dutasteridu 0,5 mg (n=1623) a tamsulozínu 0,4 mg (n=1611) raz denne samostatne a v kombinácii (n=1610) preukázali, že výskyt všetkých skúšajúcimi posúdených nežiaducich udalostí súvisiacich s užívaním lieku počas prvého, druhého, tretieho a štvrtého roka liečby bola 22%, 6%, 4% a 2% pre kombinovanú terapiu dutasterid / tamsulozín, 15%, 6%, 3% a 2% pre monoterapiu dutasteridom a 13%, 5%, 2% a 2% pre monoterapiu tamsulozínom. Vyšší výskyt nežiaducich udalostí v skupine s kombinovanou liečbou počas prvého roka liečby bol spôsobený vyšším výskytom ochorení reprodukčného systému, osobitne porúch ejakulácie pozorovaných v tejto skupine.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené skúšajúcimi posudzované nežiaduce udalosti súvisiace s liekom, ktoré boli hlásené s incidenciou vyššou alebo rovnou 1 % počas prvého roka liečby v štúdiu CombAT; výskyt týchto udalostí počas štyroch rokov liečby je uvedený v nasledujúcej tabuľke.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Výskyt v priebehu liečebného obdobia			
		1 rok (n=1610)	2 rok (n=1428)	3 rok (n=1283)	4 rok (n=1200)
	Kombinácia <sup>a</sup> (n)				

	Dutasterid Tamsulozín	(n=1623) (n=1611)	(n=1464) (n=1468)	(n=1325) (n=1281)	(n=1200) (n=1112)
Poruchy nervového systému	Závrat				
	Kombinácia <sup>a</sup>	1,4%	0,1%	<0,1%	0,20%
	Dutasterid	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Tamsulozín	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Srdcové zlyhávanie (kombinovaný termín <sup>b</sup> )				
	Kombinácia <sup>a</sup>	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Dutasterid	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Tamsulozín	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Impotencia <sup>c</sup>				
	Kombinácia <sup>a</sup>	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Dutasterid	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Tamsulozín	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	Zmenené (znížené) libido <sup>c</sup>				
	Kombinácia <sup>a</sup>	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Dutasterid	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Tamsulozín	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
	Poruchy ejakulácie <sup>c</sup>				
	Kombinácia <sup>a</sup>	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
	Dutasterid	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Tamsulozín	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
Poruchy prsníkov <sup>d</sup>					
Kombinácia <sup>a</sup>	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%	
Dutasterid	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%	
Tamsulozín	0,8%	0,4%	0,2%	0%	

<sup>a</sup> Kombinácia – dutasterid 0,5 mg raz denne + tamsulozín 0,4 mg raz denne

<sup>b</sup> Kombinovaný termín srdcové zlyhávanie zahŕňa kongestívne srdcové zlyhanie, srdcové zlyhávanie, zlyhávanie ľavej srdcovej komory, akútne srdcové zlyhávanie, kardiogénny šok, akútne zlyhávanie ľavej srdcovej komory, zlyhávanie pravej srdcovej komory, akútne zlyhávanie pravej srdcovej komory, zlyhávanie oboch srdcových komôr, kardiopulmonálne zlyhanie, kongestívnu kardiomyopatiu

<sup>c</sup> Tieto sexuálne nežiaduce účinky sú spojené s liečbou dutasteridom (vrátane monoterapia a kombinácie s tamsulozínom). Tieto vedľajšie účinky môžu pretrvávajúť po ukončení liečby. Úloha dutasteridu v ich pretrvávajúci nie je známa.

<sup>d</sup> Zahŕňa citlivosť prsníkov a zväčšenie prs. Nežiaduce účinky jednotlivých zložiek sú založené na informáciách dostupných vo verejnej doméne. Frekvencia nežiaducich účinkov sa môže pri použití kombinovanej terapie zvýšiť.

Nežiaduce účinky jednotlivej zložky sú navyše založené na informáciách dostupných vo verejnej doméne. Frekvencia nežiaducich účinkov sa môže pri kombinovanej terapii zvýšiť

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií zistených v klinických skúšaníach:

Časté  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ , menej časté  $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ , zriedkavé  $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ , veľmi zriedkavé  $< 1/10\ 000$ . V rámci jednotlivých skupín frekvencií výskytu sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>	<b>Dutasterid<sup>a</sup></b>	<b>Tamsulozín<sup>b</sup></b>
Poruchy nervového systému	synkopa	-	zriedkavé
	závrat	-	časté
	bolesť hlavy		menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Srdcové zlyhávanie (kombinovaný termín <sup>1</sup> )	menej časté <sup>c</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
	nauzea		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	priapizmus		veľmi zriedkavé
	impotencia <sup>3</sup>	časté	-
	zmenené (znížené) libido <sup>3</sup>	časté	-
	poruchy ejakulácie <sup>3</sup>	časté	časté
	poruchy prsníkov <sup>2</sup>	časté	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia		menej časté

<sup>a</sup> Dutasterid: z klinických štúdií monoterapie BPH.

<sup>b</sup> Tamsulozín: z EU Core Safety Profile tamsulozínu.

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

<sup>1</sup> Srdcové zlyhávanie ako kombinovaný termín zahŕňalo kongestívne srdcové zlyhávanie, srdcové zlyhávanie, zlyhávanie ľavej srdcovej komory, akútne srdcové zlyhávanie, kardiogénny šok, akútne zlyhávanie ľavej srdcovej komory, zlyhávanie pravej srdcovej komory, akútne zlyhávanie pravej srdcovej komory, zlyhávanie oboch srdcových komôr, kardiopulmonálne zlyhanie, kongestívnu kardiomyopatiu.

<sup>2</sup> Zahŕňa citlivosť prsníkov a zväčšenie prsníkov.

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

### Ďalšie údaje

Štúdia REDUCE odhalila vyššiu incidenciu karcinómov prostaty s Gleasonovým skóre 8 – 10 u mužov liečených dutasteridom v porovnaní s mužmi užívajúcimi placebo (pozri časti 4.4 a 5.1). Nestanovilo sa, či účinok dutasteridu na zníženie objemu prostaty, alebo faktory súvisiace so štúdiou, ovplyvnili výsledky tejto štúdie.

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 po celosvetovom uvedení lieku na trh boli identifikované zo spontánných postmarketingových hlásení, preto presná incidencia nie je známa.

### Dutasterid

#### *Poruchy imunitného systému*

Neznáme: alergické reakcie zahŕňajúce vyrážku, pruritus, urtikáriu, lokalizovaný edém a angioedém.

#### *Psychické poruchy*

Neznáme: depresia

#### *Poruchy kože a podkožného tkaniva*

Menej časté: alopecia (predovšetkým strata telesného ochlpenia), hypertrichóza

#### *Poruchy reprodukčného systému a prsníkov*

Neznáme: bolesť semenníkov a opuch semenníkov

### Tamsulozín

Postmarketingové skúsenosti: Okrem nežiaducich účinkov uvedených vyššie boli hlásené v súvislosti s užívaním tamsulosínu aj fibrilácia predsiení, arytmia, tachykardia a dyspnoe. Pretože tieto spontánne hlásené udalosti pochádzajú z celosvetových skúseností po uvedení lieku na trh, nie je možné spoľahlivo určiť frekvenciu udalostí a úlohu tamsulosínu v ich príčinných súvislostiach.

Počas operácie sivého zákalu sa syndróm vlajúcej dúhovky (IFIS), variant syndrómu úzkej zrenice v postmarketingovom sledovaní, spájal s liečbou tamsulozínom (pozri časť 4.4).

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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 reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

## **4.9 Predávkovanie**

Čo sa týka predávkovanie Atucarom, nie sú dostupné žiadne údaje. Nasledovné údaje odrážajú informácie dostupné pre jednotlivé zložky.

### Dutasterid

V štúdiách s dobrovoľníkmi sa dutasterid podával v jednorazových denných dávkach až do 40 mg/deň (80-násobok terapeutickú dávku) počas 7 dní bez významných problémov ohľadom bezpečnosti. V klinických štúdiách, v ktorých boli osobám podávané 5 mg dávky denne počas 6 mesiacov, sa nezaznamenali ďalšie nežiaduce účinky okrem tých, ktoré sa pozorovali pri terapeutických dávkach 0,5 mg. Neexistuje žiadne špecifické antidotum pre dutasterid, a preto sa pri podozrení na predávkovanie musí podľa potreby poskytnúť symptomatická a podporná liečba.

### Tamsulozín

#### *Príznaky*

Predávkovanie tamsulozíniumchloridom môže mať za následok vážne hypotenzívne účinky. Pri rôznych úrovniach predávkovania sa pozorovali závažné hypotenzívne účinky.

#### *Liečba*

V prípade výskytu akútnej hypotenzie po predávkovaní sa má poskytnúť podpora kardiovaskulárnym funkciám. Krvný tlak možno upraviť a srdcovú frekvenciu vrátiť do normálu uložením pacienta do ležiacej polohy. Ak to nepomôže, možno použiť lieky na zväčšenie intravazálneho objemu a, ak je to nutné, možno nasadiť vazopresory. Má sa sledovať renálna funkcia a zaviesť celkové podporné

opatrenia. Dialýza pravdepodobne nepomôže, pretože tamsulozín sa vo vysokej miere viaže na plazmatické proteíny. Na zabránenie absorpcie možno zvážiť opatrenia, ako je vyvolanie vracania. Po požití veľkých dávok lieku možno vykonať výplach žalúdka a podať aktívne uhlie a osmotické laxatívum, ako je síran sodný.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologiká, Lieky na liečbu benígnej hyperplázie prostaty, tamsulozín a dutasterid, ATC kód: G04CA52.

Dutasterid-tamsulozín je kombinácia dvoch liečiv: dutasteridu, duálny inhibítor 5-alfa-reduktázy (5 ARI) a tamsulozíniumchloridu, antagonistu  $\alpha_{1a}$  a  $\alpha_{1d}$  adrenergických receptorov. Tieto liečivá majú komplementárny mechanizmus účinku, ktorý rýchlo zlepšuje symptómy, prietok moču a znižuje riziko akútnej retencie moču (AUR) a potrebu operácie v súvislosti s BPH.

Dutasterid inhibuje typ 1 aj typ 2 izoenzýmov 5-alfa-reduktázy, ktoré sú zodpovedné za konverziu testosterónu na dihydrotestosterón (DHT). Tamsulozín sa viaže selektívne a kompetitívne na postsynaptické  $\alpha_1$ -adrenoceptory, najmä na podtypy  $\alpha_{1A}$  a  $\alpha_{1D}$ . Spôsobuje uvoľnenie hladkého svalstva prostaty a močovej trubice.

#### Súbežné podávanie dutasteridu s tamsulozínom

Neuskutočnili sa žiadne neklinické ani klinické štúdie u pacientov užívajúcich Atucare.

Nasledovné údaje odrážajú informácie dostupné zo súbežného podávania dutasteridu s tamsulozínom. Klinické štúdie, ktoré skúmali kombinovanú liečbu s inhibítorom 5 $\alpha$ -reduktázy, dutasteridom a  $\alpha_1$ -adrenergickým antagonistom tamsulozínom, preukázali významné zlepšenie oproti východiskovým hodnotám v porovnaní so samostatnými liekmi.

Dutasterid 0,5 mg/deň (n = 1 623), tamsulozín 0,4 mg/deň (n = 1 611) alebo kombinácia dutasteridu 0,5 mg plus tamsulozín 0,4 mg (n = 1 610) sa vyhodnocovala u mužov so stredne závažnými až závažnými symptómami benígnej hyperplázie prostaty (BHP), ktorí mali prostatu  $\geq 30$  ml a hodnotu PSA v rozmedzí 1,5 - 10 ng/ml v štvorročnej multicentrickej, medzinárodnej, randomizovanej dvojito zaslepenej štúdií s paralelnými skupinami. Približne 53 % jedincov bolo predtým liečených inhibítorom 5-alfa-reduktázy alebo antagonistom  $\alpha_1$ -adrenergických receptorov. Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti počas prvých dvoch rokov liečby bola zmena medzinárodného skóre symptómov prostaty (International Prostate Symptom Score, IPSS), čo je dotazník s ôsmymi otázkami vychádzajúci z AUA-SI s dodatočnou otázkou o kvalite života. Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti po 2 rokoch liečby zahŕňali maximálnu rýchlosť prietoku moču ( $Q_{max}$ ) a objem prostaty. Pri kombinácii sa dosiahlo významné zlepšenie skóre IPSS od 3. mesiaca v porovnaní s dutasteridom a od 9. mesiaca v porovnaní s tamsulozínom. Pokiaľ ide o  $Q_{max}$ , pri kombinácii sa dosiahlo významné zlepšenie od 6. mesiaca v porovnaní s dutasteridom aj tamsulozínom.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti po 4 rokoch liečby bol čas do objavenia sa prvej epizódy AUR alebo do potreby chirurgického zákroku súvisiaceho s BPH. Po 4 rokoch liečby sa pri kombinovanej liečbe štatisticky významne znížilo riziko AUR alebo chirurgického zákroku súvisiaceho s BPH (65,8 % zníženie rizika,  $p < 0,001$  [95 % CI 54,7 % až 74,1 %]) v porovnaní s monoterapiou tamsulozínom. Incidencia AUR alebo chirurgického zákroku súvisiaceho s BPH do 4. roka bola 4,2 % pri kombinovanej liečbe a 11,9 % pri tamsulozíne ( $p < 0,001$ ). V porovnaní s monoterapiou dutasteridom sa pri kombinovanej liečbe znížilo riziko AUR alebo chirurgického zákroku súvisiaceho s BPH o 19,6 % ( $p = 0,18$  [95 % CI -10,9 % až 41,7 %]). Incidencia AUR alebo chirurgického zákroku súvisiaceho s BPH do 4. roka bola 5,2 % pri dutasteride.

Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti po 4 rokoch liečby zahŕňali čas do klinickej progresie (definovanej kombinovane ako: zhoršenie skóre IPSS o  $\geq 4$  body, epizódy AUR súvisiace s BPH, inkontinencia, infekcia močových ciest (UTI) a renálna insuficiencia), zmenu medzinárodného skóre symptómov prostaty (IPSS), maximálnu rýchlosť prietoku moču ( $Q_{max}$ ) a objem prostaty. IPSS je dotazník s ôsmymi otázkami vychádzajúci z AUA-SI s dodatočnou otázkou o kvalite života. Výsledky po 4 rokoch liečby sú uvedené nižšie:

Parameter	Časový ukazovateľ	Kombinácia	Dutasterid	Tamsulozín
AUR alebo chirurgický zákrok súvisiaci s BPH (%)	Incidencia v 48. mesiaci	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/s)	[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 prechodnej zóny prostaty (ml)#	[Východisková hodnota] 48. mesiac (% zmena oproti východiskovej hodnote)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
BPH Index dopadu (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 (BPH - súvisiaca so zdravotným stavom) (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 kombinovane ako: zhoršenie skóre IPSS o  $\geq 4$  body, epizódy AUR súvisiace s BPH, inkontinencia, UTI a renálna insuficiencia.

# Meraný vo vybraných miestach štúdie (13 % randomizovaných pacientov)

a. Pri kombinácii sa dosiahlo významné zlepšenie ( $p < 0,001$ ) oproti tamsulozínu v 48. mesiaci

b. Pri kombinácii sa dosiahlo významné zlepšenie ( $p < 0,001$ ) oproti dutasteridu v 48. mesiaci

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť dutasteridu

Dutasterid v dávke 0,5 mg/deň alebo placebo boli vyhodnotené u 4 325 mužov so stredne ťažkými až ťažkými symptómami BPH, ktorí mali prostatu  $\geq 30$  ml a hodnotu PSA v rozsahu 1,5 – 10 ng/ml, v troch 2-ročných multicentrických, medzinárodných, placebom kontrolovaných, dvojito-zaslepených štúdiách primárnej účinnosti. Štúdie potom pokračovali do 4 rokov ako predĺžené otvorené so všetkými pacientmi zostávajúcimi v štúdiu, ktorí užívali dutasterid v rovnakej dávke 0,5 mg. 37 % pacientov pôvodne randomizovaných k placebo a 40 % pacientov randomizovaných k dutasteridu zostalo v štúdiu 4 roky. Väčšina (71 %) z 2 340 jedincov v predĺženej otvorenej štúdiu dokončila ďalšie 2 roky otvorenej liečby.

Najdôležitejšími parametrami klinickej účinnosti bol Index symptómov Americkej urologickej asociácie (AUA-SI), maximálny prietok moču ( $Q_{\max}$ ) a výskyt akútnej retencie moču a chirurgického zákroku súvisiaceho s BPH.

AUA-SI je sedempoložkový dotazník o symptómoch týkajúcich sa BPH s maximálnym bodovým skóre 35. Na začiatku štúdií mali pacienti priemerné skóre približne 17. Po šesťmesačnej, jednoročnej a dvojročnej liečbe mala skupina s placebom priemerné zlepšenia o 2,5; 2,5 a 2,3 bodu, zatiaľ čo skupina s Avodartom sa zlepšila o 3,2; 3,8 a 4,5 bodu. Rozdiely medzi skupinami boli štatisticky významné. Zlepšenie uvedené v AUA-SI pozorované počas prvých 2 rokov dvojito zaslepenej liečby sa zachovalo počas ďalších 2 rokov predĺžených otvorených štúdií.

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

Priemerná bazálna hodnota  $Q_{\max}$  v štúdiách bola približne 10 ml/sekundu (normálny  $Q_{\max} \geq 15$  ml/s). Po jednom a dvoch rokoch liečby sa prietok v skupine s placebom zlepšil o 0,8 a 0,9 ml/s, v uvedenom poradí, a o 1,7 a 2,0 ml/s, v uvedenom poradí, v skupine s Avodartom. Rozdiel medzi skupinami bol štatisticky významný od 1. mesiaca po 24. mesiac. Zvýšenie maximálnej rýchlosti prietoku moču pozorované počas prvých 2 rokov dvojito zaslepenej liečby sa zachovalo počas ďalších 2 rokov predĺžených otvorených štúdií.

#### *Akútna retencia moču a chirurgická intervencia*

Po dvoch rokoch liečby bol výskyt AUR v skupine s placebom 4,2 % oproti 1,8 % v skupine s Avodartom (57 % zníženie rizika). Tento rozdiel je štatisticky významný a znamená, že 42 pacientov (95 % CI 30 – 73) musí byť liečených počas dvoch rokov, aby sa zabránilo 1 prípadu AUR. Výskyt chirurgického zákroku súvisiaceho s BPH po dvoch rokoch bol 4,1 % v skupine s placebom a 2,2 % v skupine s Avodartom (48 % zníženie rizika). Tento rozdiel je štatisticky významný a znamená, že 51 pacientov (95 % CI 33 – 109) musí byť liečených počas dvoch rokov, aby sa zabránilo jednej chirurgickej intervencii.

#### *Distribúcia vlasov*

Účinok dutasteridu na distribúciu vlasov sa počas fázy III programu formálne neskúmal, inhibitory 5-alfa-reduktázy však môžu znížiť vypadávanie vlasov a môžu vyvolať rast vlasov u osôb s mužským typom vypadávania vlasov (mužskou androgenetickou alopeciou).

#### *Funkcia štítnej žľazy*

Funkcia štítnej žľazy u zdravých mužov bola vyhodnotená v jednoročnej štúdií. Hladiny voľného tyroxínu boli počas liečby dutasteridom stabilné, ale hladiny TSH boli na konci jednoročnej liečby v porovnaní s placebom mierne zvýšené (o 0,4 MCIU/ml). Hladiny TSH boli variabilné, ale priemerné rozsahy TSH (1,4 – 1,9 MCIU/ml) zostali v rámci normálnych limitov (0,5 – 5/6 MCIU/ml), hladiny voľného tyroxínu boli stabilné v rámci normálneho rozsahu a podobné v liečbe placebom a aj v liečbe dutasteridom, zmeny v TSH neboli považované za klinicky významné. V klinických štúdiách sa nedokázal nepriaznivý vplyv dutasteridu na funkciu štítnej žľazy.

#### *Neoplázia prsníkov*

V dvojročných klinických skúšaní, ktoré poskytujú 3 374 pacientorokov expozície dutasteridu, a v čase registrácie v predĺženej dvojročnej otvorenej štúdií, boli hlásené 2 prípady mužskej rakoviny prsníka u pacientov liečených dutasteridom a 1 prípad u pacienta užívajúceho placebo. V 4-ročných klinických skúšaní CombAT a REDUCE, ktoré poskytujú 17 489 pacientorokov expozície dutasteridu a 5 027 pacientorokov expozície kombinácii dutasteridu a tamsulozínu, neboli hlásené žiadne prípady rakoviny prsníka v žiadnej z liečebných skupín.

Príčinná súvislosť medzi výskytom rakoviny prsníka u mužov a dlhodobým používaním dutasteridu nebola stanovená.

#### *Účinky na mužskú fertilitu*

Účinky dutasteridu v dávke 0,5 mg/deň na charakteristické vlastnosti spermy boli hodnotené u zdravých dobrovoľníkov vo veku 18 až 52 rokov (n = 27 pre dutasterid, n = 23 pre placebo) počas 52 týždňov liečby a 24 týždňov sledovania po liečbe. V 52. týždni bolo v skupine s dutasteridom priemerné percentuálne zníženie od bazálnych hodnôt v celkovom počte spermií 23 %, v objeme spermy 26 % a v motilite spermií 18 %, po prepočte na zmeny od bazálnych hodnôt v skupine s placebom. Koncentrácia spermií a morfológia spermií nebola ovplyvnená. Po 24 týždňoch sledovania zostala priemerná percentuálna zmena v celkovom počte spermií v skupine s dutasteridom o 23 % nižšia ako boli bazálne hodnoty. Zatiaľ čo priemerné hodnoty pre všetky parametre zostali vo všetkých časových bodoch v rámci normálnych rozsahov a nespĺnili vopred definované kritériá pre klinicky významnú zmenu (30 %), dvaja jedinci v skupine s dutasteridom mali v 52. týždni zníženia v počte spermií vyššie ako 90 % od bazálnych hodnôt, s čiastočným obnovením počas 24-týždňového sledovania. Možnosť zníženej mužskej fertility nie je možné vylúčiť.

#### *Kardiovaskulárne nežiaduce udalosti*

V štvorročnej štúdii BPH s dutasteridom v kombinácii s tamsulozínom, ktorá bola vykonaná so 4 844 mužmi (štúdia CombAT), bola incidencia srdcového zlyhávania ako kombinovaného termínu v skupine liečenej kombináciou (14/1 610; 0,9 %) vyššia než v skupinách liečených monoterapiou: dutasterid (4/1 623; 0,2 %) a tamsulozín (10/1 611; 0,6 %).

V samostatnej 4-ročnej štúdii s 8 231 mužmi vo veku 50 až 75 rokov, s predchádzajúcou negatívnou biopsiou overujúcou rakovinu prostaty a s bazálnou hodnotou PSA pohybujúcou sa medzi 2,5 ng/ml a 10,0 ng/ml v prípade 50- až 60-ročných mužov, alebo medzi 3 ng/ml a 10,0 ng/ml v prípade mužov starších ako 60 rokov (štúdia REDUCE), sa zistila vyššia incidencia srdcového zlyhávania ako kombinovaného termínu u jedincov, ktorí užívali 0,5 mg dutasteridu jedenkrát denne (30/4 105; 0,7 %) v porovnaní s jedincami, ktorí užívali placebo (16/4 126; 0,4 %). *Post-hoc* analýza tejto štúdie preukázala vyššiu incidencia srdcového zlyhávania ako kombinovaného termínu u jedincov, ktorí užívali dutasterid a antagonistu alfa<sub>1</sub>-adrenergických receptorov súbežne (12/1 152; 1,0 %), v porovnaní s jedincami, ktorí užívali dutasterid a neužívali antagonistu alfa<sub>1</sub>-adrenergických receptorov (18/2 953; 0,6 %), ktorí užívali placebo a antagonistu alfa<sub>1</sub>-adrenergických receptorov (1/1 399; < 0,1 %), alebo ktorí užívali placebo a neužívali antagonistu alfa<sub>1</sub>-adrenergických receptorov (15/2 727; 0,6 %).

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

V 4-ročnom porovnaní placebo a dutasteridu u 8 231 mužov vo veku 50 až 75 rokov, s predchádzajúcou negatívnou biopsiou overujúcou rakovinu prostaty a s bazálnou hodnotou PSA pohybujúcou sa medzi 2,5 ng/ml a 10,0 ng/ml v prípade 50- až 60-ročných mužov, alebo medzi 3 ng/ml a 10,0 ng/ml v prípade mužov starších ako 60 rokov (štúdia REDUCE), boli u 6 706 jedincov k dispozícii údaje o ihlovej biopsii prostaty (predovšetkým vyžadanej protokolom) na analýzu zameranú na určenie Gleasonovho skóre. V tejto štúdii sa u 1 517 jedincov stanovila diagnóza rakoviny prostaty. Väčšina karcinómov prostaty detegovateľných biopsiou v oboch liečebných skupinách bola diagnostikovaná ako karcinómy nízkeho stupňa (Gleasonovo skóre 5 – 6; 70 %).

Zaznamenala sa vyššia incidencia karcinómov prostaty s Gleasonovým skóre 8 – 10 v skupine s dutasteridom (n = 29; 0,9 %) v porovnaní so skupinou s placebom (n = 19; 0,6 %) (p = 0,15). V 1. - 2. roku liečby bol počet jedincov s karcinómami s Gleasonovým skóre 8 – 10 v skupine s dutasteridom (n = 17; 0,5 %) a v skupine s placebom (n = 18; 0,5 %) podobný. V 3. - 4. roku liečby sa diagnostikoval vyšší počet karcinómov s Gleasonovým skóre 8 - 10 v skupine s dutasteridom (n = 12; 0,5 %) v porovnaní so skupinou s placebom (n = 1; < 0,1 %) (p = 0,0035). K dispozícii nie sú údaje o vplyve dutasteridu po 4 rokoch liečby u mužov s rizikom vzniku rakoviny prostaty. Percento jedincov, ktorí mali diagnostikovaný karcinóm s Gleasonovým skóre 8 - 10, bolo v rámci časových období štúdie (1. - 2. rok a 3. - 4. rok) zhodné v skupine s dutasteridom (0,5 % v každom časovom období), kým v skupine s placebom bolo percento jedincov, ktorí mali diagnostikovaný karcinóm s Gleasonovým skóre 8 – 10, nižšie v priebehu 3. - 4. roku ako v priebehu 1. - 2. roku (< 0,1 % oproti 0,5 %, v uvedenom poradí) (pozri časť 4.4). V incidencii karcinómov s Gleasonovým skóre 7 – 10 sa nezistil žiaden rozdiel (p = 0,81).

V 4-ročnej štúdií BPH (CombAT), v rámci ktorej sa nerobili žiadne protokolom vyžiadané biopsie a všetky diagnózy rakoviny prostaty sa zakladali na *for-cause* (diagnostických) biopsiách, bol výskyt karcinómu s Gleasonovým skóre 8 – 10 pri dutasteride (n = 8; 0,5 %), pri tamsulosíne (n = 11; 0,7 %) a pri kombinovanej liečbe (n = 5; 0,3 %).

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

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť tamsulozínu

Tamsulozín zvyšuje maximálny prietok moču. Zmierňuje obštrukciu relaxáciou hladkého svalstva prostaty a uretry, a tým zlepšuje symptómy vyprázdňovania. Zlepšuje aj symptómy udržiavania moču, pri ktorom hrá dôležitú úlohu nestabilita močového mechúra. Tieto účinky na symptómy udržiavania moču a na vyprázdňovanie sa počas dlhodobej liečby uchovávajú. Potreba chirurgickej liečby alebo katetrizácia sa významne oddiaľujú.

Antagonisty alfa<sub>1</sub>-adrenergických receptorov môžu znižovaním krvného tlaku znižovať periférnu rezistenciu. Počas štúdií s tamsulozínom sa nepozorovalo klinicky významné zníženie krvného tlaku.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Medzi Atucarom a súbežným podávaním samotných kapsúl dutasteridu a tamsulozínu sa potvrdila bioekvivalencia na základe 3 rôznych štúdií uskutočnených so zdravými dobrovoľníkmi.

Bioekvivalenčná štúdia s jednorazovou dávkou sa vykonala nalačno aj v stave nasýtenia. 50 % zníženie C<sub>max</sub> sa pozorovalo pre tamsulozínovú zložku dutasterid-tamsulozínu v stave nasýtenia v porovnaní so stavom nalačno. Jedlo má malý vplyv (< 10%) na AUC tamsulozínu.

Porovnávací štúdiá bioekvivalencie s opakovanými dávkami preukázala, že Atucare vykazuje ekvivalentnú rýchlosť a rozsah absorpcie ako referenčné produkty u zdravých jedincov v rovnovážnom stave za podmienok po jedle.

### Absorpcia

#### Dutasterid

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 0,5 mg dutasteridu sú maximálne sérové koncentrácie dutasteridu dosiahnuté za 1 až 3 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť je približne 60 %. Biologická dostupnosť dutasteridu nie je ovplyvnená jedlom.

#### Tamsulozín

Tamsulozín sa vstrebáva z čriev a jeho biologická dostupnosť je takmer úplná. Rýchlosť aj rozsah absorpcie sa znižujú, ak sa užije v priebehu 30 minút po jedle. Uniformitu vstrebávania možno zlepšiť, ak pacient vždy užije Atucare po tom istom jedle. Tamsulozín vykazuje dávkovo proporcionálnu expozíciu v plazme.

Maximálne plazmatické hladiny sa dosahujú približne šesť hodín po jednorazovej dávke tamsulozínu užitej v stave nasýtenia a pri opakovanom podávaní sa rovnovážny stav dosiahne na 5. deň, keď je C<sub>max</sub> u pacientov približne o dve tretiny vyššia než koncentrácia dosiahnutá po jednorazovej dávke. Hoci sa to pozorovalo iba u starších pacientov, rovnaké nálezy možno tiež očakávať aj u mladších pacientov.

### Distribúcia

#### Dutasterid

Dutasterid má veľký distribučný objem (300 až 500 l) a je z väčšej časti viazaný na plazmatické proteíny (> 99,5 %). Po dennom dávkovaní dosiahnu sérové koncentrácie dutasteridu 65 % rovnovážnej koncentrácie v sére po 1 mesiaci a približne 90 % po 3 mesiacoch. Rovnovážne koncentrácie v sére ( $C_{ss}$ ) v hodnote približne 40 ng/ml sa dosiahnu po 6 mesiacoch pri dávke 0,5 mg jedenkrát denne. Oddelenie dutasteridu zo séra do spermy bolo v priemere 11,5 %.

#### *Tamsulozín*

U ľudí sa asi 99 % tamsulozínu viaže na plazmatické bielkoviny. Distribučný objem je nízky (približne 0,2 l/kg).

### Biotransformácia

#### *Dutasterid*

Dutasterid je v rozsiahlej miere metabolizovaný *in vivo*. *In vitro* je dutasterid metabolizovaný cytochrómom P450 3A4 a 3A5 na tri monohydroxylové metabolity a jeden dihydroxylový metabolit. Po perorálnej dávke dutasteridu 0,5 mg/deň do rovnovážneho stavu, sa 1,0 % až 15,4 % (5,4 % priemer) podanej dávky vylučuje vo forme nezmeneného dutasteridu stolicou. Zvyšok sa vylučuje stolicou vo forme 4 hlavných metabolitov, z ktorých každý obsahuje 39 %, 21 %, 7 % a 7 % látok súvisiacich s liekom a 6 vedľajších metabolitov (každý v hodnote menej ako 5 %). V ľudskom moči sú detegované len stopové množstvá nezmeneného dutasteridu (menej ako 0,1 % dávky).

#### *Tamsulozín*

Tamsulozín má nízky účinok prvého priechodu a metabolizuje sa pomaly. Väčšina tamsulozínu je prítomná v plazme vo forme nezmenenej účinnej látky. Je metabolizovaný v pečeni. U potkanov sa nepozorovala takmer žiadna indukcia mikrozomálnych pečňových enzýmov spôsobená tamsulozínom. *In vitro* výsledky naznačujú, že CYP3A4 a CYP2D6 sú zahrnuté v metabolizme tamsulozínu, ako aj spoluúčasť určitých iných menej významných izoenzýmov CYP. Inhibícia pečňových enzýmov metabolizujúcich liečivá CYP3A4 a CYP2D6 môže viesť k zvýšenej expozícii tamsulozínu (pozri časť 4.4 a 4.5). Žiadny z metabolitov nie je aktívnejší ako pôvodná zlúčenina.

### Eliminácia

#### *Dutasterid*

Dutasterid sa extenzívne metabolizuje *in vivo*. *In vitro* je dutasterid metabolizovaný cytochrómom P450 3A4 a 3A5 na tri monohydroxylované metabolity a jeden dihydroxylovaný metabolit. Po perorálnom podaní dutasteridu 0,5 mg / deň do rovnovážneho stavu sa vylučuje 1,0% až 15,4% (priemer 5,4%) podanej dávky ako nezmenený dutasterid stolicou. Zvyšok sa vylučuje stolicou ako 4 hlavné metabolity, z ktorých každý obsahuje 39%, 21%, 7% a 7% materiálu súvisiaceho s liekom a 6 menších metabolitov (každý menej ako 5%). V ľudskom moči sa detegujú iba stopové množstvá nezmeneného dutasteridu (menej ako 0,1% dávky).

Eliminácia dutasteridu je závislá od dávky a zdá sa, že pre proces sú charakteristické dve paralelné eliminačné cesty, jedna je saturovateľná pri klinicky relevantných koncentráciách a jedna nie je saturovateľná. Pri nízkych sérových koncentráciách (menej ako 3 ng/ml) je dutasterid rýchlo odstránený oboma eliminačnými cestami, cestou závislou od koncentrácie a aj cestou nezávislou od koncentrácie. Pri jednorazových dávkach 5 mg alebo menej bol dokázaný rýchly klírens a krátky polčas 3 až 9 dní.

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

#### *Tamsulozín*

Tamsulozín a jeho metabolity sa vylučujú prevažne močom, pričom približne 9 % dávky je prítomných vo forme nezmenenej účinnej látky. Plazmatický eliminačný polčas je medzi 4 a 5,5 hodinami.

### Staršie osoby

#### *Dutasterid*

Farmakokinetické vlastnosti dutasteridu sa hodnotili u 36 zdravých mužov vo veku medzi 24 a 87 rokmi po podávaní jednorazovej 5 mg dávky dutasteridu. Nebol pozorovaný žiadny významný vplyv veku na expozíciu dutasteridu, ale u mužov mladších ako 50 rokov bol polčas kratší. Polčas nebol štatisticky rozdielny pri porovnaní skupiny 50- až 69-ročných so skupinou starších ako 70-ročných.

#### *Tamsulozín*

Zvýšený vek znižuje vnútorný klírens tamsulozínu, čo má za následok mierne predĺženie dispozície lieku u starších pacientov. Polčas eliminácie 0,4 mg tamsulozínu s riadeným uvoľňovaním sa odhaduje na 14 až 15 hodín u starších pacientov.

Po jednorazovej dávke tamsulozínu 0,4 mg v stave nasýtenia sú plazmatické hladiny tamsulozínu najvyššie približne za 6 hodín a v rovnovážnom stave, ktorý sa dosiahne do 5. dňa po opakovanom podaní, je  $C_{max}$  u pacientov približne o dve tretiny vyššia ako hladina dosiahnutá po jednorazovej dávke. Aj keď sa to pozorovalo u starších pacientov, rovnaké zistenie sa dá očakávať aj u mladých pacientov.

#### Porucha funkcie obličiek

##### *Dutasterid*

Vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku dutasteridu sa neskúmal. Menej ako 0,1 % 0,5 mg dávky dutasteridu v rovnovážnom stave je však izolované v ľudskom moči, a tak sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nepredpokladá žiadne klinicky významné zvýšenie plazmatických koncentrácií dutasteridu (pozri časť 4.2).

##### *Tamsulozín*

K liečbe pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 10 ml/min) je potrebné pristupovať opatrne, pretože títo pacienti sa neskúmali.

#### Porucha funkcie pečene

##### *Dutasterid*

Vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku dutasteridu sa neskúmal (pozri časť 4.3). Keďže sa dutasterid vylučuje hlavne cez metabolizmus, očakáva sa, že u týchto pacientov sú zvýšené plazmatické hladiny dutasteridu a predĺžený polčas dutasteridu (pozri časť 4.2 a časť 4.4).

##### *Tamsulozín*

U pacientov s miernou až stredne závažnou hepatálnou insuficienciou nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri tiež časť 4.3).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické štúdie sa s Atucarom nevykonali. Nasledovné údaje odrážajú informácie dostupné o jednotlivých zložkách.

#### Dutasterid

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

Štúdie reprodukčnej toxicity u samčích potkanov ukázali zníženie hmotnosti prostaty a semenných mechúrikov, zníženie sekrécie z vedľajších genitálnych žliaz a redukciu v indexoch fertility (spôsobenú 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.

Tamsulozíniumchlorid nevykazoval žiadny dôkaz mutagénneho potenciálu in vitro v Amesovom teste reverznej mutácie, teste tymidínkinázy myšacieho lymfómu, teste neplánovanej syntézy DNA a testoch chromozomálnej aberácie v bunkách vaječníkov čínskeho škrečka. Nevyskytli sa žiadne mutagénne účinky v in vivo výmene sesterských chromatíd a teste mikrojadier na myšiach.

Štúdia skúmala antifertilné účinky tamsulozínu, vysoko účinného a selektívneho antagonistu alfa 1-adrenoceptora na samcoch potkanov. Liečivo bolo podávané subkutánne ako jednorazová dávka (0,15 mg kg<sup>-1</sup>). Liečivo spôsobilo významné zníženie plodnosti (merané počtom maternicových implantátov, testom *quantal pregnancy* a indexom plodnosti). Antifertilný účinok bol krátkodobý a rýchly ako pri nástupe (najneskôr do siedmich hodín po podaní), tak pri zotavení (v priebehu siedmich dní). Libido a výkonnosť párenia zostali v podstate neinhibované. Na druhej strane bol antifertilný účinok sprevádzaný výrazným zhoršením ejakulačnej kompetencie a zvýšením predimplantačných strát. Na základe výsledkov tejto štúdie a našich predchádzajúcich štúdií sa dospelo k záveru, že blokáda  $\alpha$ 1-adrenoceptorov má silný antifertilný účinok u samcov potkanov.

Štúdie na samiciach potkanov odhalili významné zníženie plodnosti po jednorazovom alebo opakovanom podaní R-izoméru alebo racemickej zmesi tamsulozíniumchloridu v dávke 300 mg/kg/deň. U samíc potkanov bolo zníženie plodnosti po jednorazových dávkach považované za súvisiace s poruchami fertilizácie. Opakované podávanie racemickej zmesi 10 alebo 100 mg/kg/deň významne nezmenilo fertilitu samíc potkanov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### *Obal tvrdej kapsuly:*

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

#### *Obsah mäkkej kapsuly:*

propylénglykol monokaprylát  
butylhydroxytoluén (E321)

#### *Obal mäkkej kapsuly:*

želatína  
glycerol  
oxid titaničitý (E171)  
stredne nasýtené triacyglyceroly  
lecitín (môže obsahovať sójový olej)

*Pelety s riadeným uvoľňovaním tamsulozínu:*

kopolymér kyseliny metakrylovej a etylakrylátu 1:1, 30% disperzia  
mikrokryštalická celulóza  
dibutylsebakát  
polysorbát 80  
koloidný hydratovaný oxid kremičitý  
stearan vápenatý  
laurylsíran sodný

*Čierny atrament na potlač:*

šelak  
čierny oxid železitý (E172)  
propylénglykol  
roztok amoniaku, koncentrovaný  
hydroxid draselný

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

Po prvom otvorení fľaštičky: má byť spotrebovaná do 90 dní od otvorenia.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 30°C.

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

Biela fľaša z HDPE s bielym polypropylénovým uzáverom obsahujúca silikagél ako vysúšadlo.

7 tvrdých kapsúl v 35 ml fľaši

30 tvrdých kapsúl v 100 ml fľaši

90 tvrdých kapsúl v 250 ml fľaši

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Dutasterid sa vstrebáva cez kožu, a preto sa musí zabrániť kontaktu s vytekajúcimi kapsulami. Ak došlo ku kontaktu s vytekajúcimi kapsulami, miesto kontaktu sa musí 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 REGISTRÁCI**

HEATON k.s.  
Na Pankráci 332/14  
140 00 Praha 4  
Česká republika

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

77/0023/20-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 27. januára 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2021