SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

TAMED
0,5mg/0,4mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocné látky so známym účinkom
Každá kapsula obsahuje lecitín (ktorý môže obsahovať sójový olej) a oranžovú žlť (E 110). Každá kapsula obsahuje ≤ 0,1 mg oranžovej žlte.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Podlhovastá, tvrdá kapsula s hnedým telom a oranžovým vrchnákom kapsuly.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba stredne ťažkých až ťažkých symptómov benígnej hyperplázie prostaty (*benign prostatic hyperplasia*, BPH).

Zníženie rizika akútnej retencie moču (*acute urinary retention*, 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 TAMEDU je jedna kapsula (0,5 mg/0,4 mg) jedenkrát denne.

Ak je to vhodné, TAMED možno použiť na nahradenie súbežného užívania dutasteridu a tamsulozínium-chloridu pri prebiehajúcej duálnej terapii, aby sa liečba zjednodušila.

Ak je to klinicky vhodné, možno zvážiť priame prestavenie z monoterapie dutasteridom alebo tamsulozínium-chloridom na TAMED.

Porucha funkcie obličiek
Vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku dutasteridu/tamsulozínu 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/tamsulozínu sa neskúmal, preto 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 TAMEDU kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia
TAMED je kontraindikovaný v pediatrickej populácii (vo veku do 18 rokov) (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania
Na perorálne použitie.

Pacienti majú byť poučení, aby kapsuly prehĺtali celé, približne 30 minút po rovnakom jedle každý deň. Kapsuly sa nemajú žuvať ani otvárať. Kontakt s obsahom kapsuly s dutasteridom, ktorá sa nachádza v kapsule s tvrdým obalom, môže vyvolať podráždenie orofaryngálnej sliznice.

4.3 Kontraindikácie

TAMED je kontraindikovaný u:
- žien, detí a dospievajúcich (pozri časť 4.6).
- pacientov s precitlivenosťou 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 udalostí (vrátane zlyhávania srdca) predpísať po starostlivom vyhodnotení pomeru prínosu a rizika a po zohľadnení alternatívnych liečebných možností vrátane monoterapií.

Rakovina prostaty a nádory vysokého stupňa
Štúdia REDUCE, 4-ročná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, skúmala účinok dutasteridu 0,5 mg denne u pacientov s vysokým rizikom vzniku rakoviny prostaty (zahŕňala mužov vo veku 50 až 75 rokov, s hladinou PSA od 2,5 do 10 ng/ml a s negatívnou biopsiou prostaty 6 mesiacov pred zaradením do štúdie) v porovnaní s placebom. Výsledky tejto štúdie 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 TAMED je preto potrebné pravidelne vyšetrovať na prítomnosť rakoviny prostaty (pozri časť 5.1).

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

U pacientov užívajúcich TAMED sa má stanoviť nová bazálna hodnota PSA po 6 mesiacoch liečby TAMEDOM. Potom sa odporúča monitorovať hodnoty PSA v pravidelných intervaloch. Každé potvrdené zvýšenie z najnižšej hladiny PSA počas liečby TAMEDOM môže signalizovať prítomnosť rakoviny prostaty alebo nedodržiavanie liečby TAMEDOM zo strany pacienta a je potrebné starostlivo

ho vyhodnotiť, dokonca aj vtedy, ak sú namerané hodnoty stále v rozpätí referenčných hodnôt pre mužov, ktorí neužívajú inhibítor 5-alfa-reduktázy (pozri časť 5.1). U pacienta užívajúceho dutasterid sa má hodnota PSA interpretovať na základe porovnania s jeho predchádzajúcimi hodnotami PSA.

Liečba TAMEDOM nebráni používať PSA ako pomôcku pri diagnostikovaní rakoviny prostaty po stanovení novej bazálnej hodnoty.

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 dutasteridu/tamsulozínu. Ak lekári zvolia použitie voľného PSA ako pomôcku pri detekcii rakoviny prostaty u mužov, ktorí podstupujú liečbu TAMEDOM, úprava jeho hodnoty sa nejaví ako potrebná.

U pacientov sa pred začiatkom liečby TAMEDOM a potom pravidelne počas liečby musí vykonať palpačné vyšetrenie konečníka, ako aj ďalšie vyšetrenia na rakovinu prostaty alebo iných stavov, ktoré môžu spôsobovať rovnaké príznaky aké má BPH.

Kardiovaskulárne nežiaduce udalosti
V dvoch štvorročných klinických štúdiách bola incidencia zlyhávania srdca (kombinácia termínov hlásených udalostí, predovšetkým zlyhávanie srdca a kongestívne zlyhávanie srdca) nepatrne vyššia medzi účastníkmi, ktorí užívali kombináciu dutasterid a antagonista alfa$_1$-adrenergických receptorov, predovšetkým tamsulozín, než medzi účastníkmi, ktorí kombináciu neužívali. Avšak v týchto klinických skúšaniach bola incidencia zlyhávania srdca nižšia vo všetkých skupinách liečených aktívnymi látkami v porovnaní so skupinou s placebom a ďalšie údaje týkajúce sa dutasteridu alebo antagonistov alfa$_1$-adrenergických receptorov nepodporujú záver o zvýšenom kardiovaskulárnom riziku (pozri časť 5.1).

Neoplázia prsníkov
U mužov, ktorí užívali dutasterid v klinických skúšaniach a v období po uvedení lieku na trh, bola zriedkavo hlásená rakovina prsníka. Epidemiologické štúdie však nepreukázali zvýšenie rizika vzniku rakoviny prsníka u mužov pri užívaní inhibítorov 5-alfa-reduktázy (pozri časť 5.1). Lekári majú poučiť svojich pacientov, aby okamžite hlásili akékoľvek zmeny v tkanive prsníka, ako sú hrčky alebo výtok z bradaviek.

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

Hypotenzia
Ortostatická: Tak ako pri iných antagonistoch alfa$_1$-adrenergických receptorov, aj počas liečby tamsulozínom sa môže znížiť krvný tlak, následkom čoho sa môže zriedkavo vyskytnúť synkopa. Pacienti, ktorí začínajú liečbu TAMEDOM, majú byť upozornení, aby si pri začiatočných príznakoch ortostatickej hypotenzie (závrat, slabosť) sadli alebo ľahli, kým príznaky nevymiznú.
Pacient liečený antagonistom alfa$_1$-adrenergických receptorov musí byť pred začatím užívania inhibítorov PDE5 hemodynamicky stabilizovaný, aby sa minimalizovala možnosť vzniku posturálnej hypotenzie.

Symptomatická: Odporúča sa obozretnosť, keď sa antagonisty alfa$_1$-adrenergických receptorov vrátane tamsulozínu podávajú súbežne s inhibítormi PDE5 (napr. sildenafil, tadalafil, vardenafil).
Tak antagonisty alfa$_1$-adrenergických receptorov, ako aj inhibítory PDE5 sú vazodilatanciami, ktoré môžu znižovať krvný tlak. Súbežné použitie týchto dvoch liekových skupín môže potenciálne spôsobiť symptomatickú 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 a po nej,

preto sa neodporúča začínať liečbu TAMEDOM u pacientov, u ktorých je naplánovaná operácia sivého zákalu.

Počas predoperačného vyšetrenia majú oftalmochirurgovia a operačné tímy preveriť, či pacienti majúci podstúpiť operáciu sivého zákalu sú, alebo boli liečení TAMEDOM, aby sa zabezpečilo prijatie vhodných opatrení 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 dospievajúci 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 tamsulozínium-chloridu so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazol) alebo, v menšej miere, so silnými inhibítormi CYP2D6 (napr. paroxetín) môže zvýšiť expozíciu tamsulozínu (pozri časť 4.5). Tamsulozínium-chlorid sa preto neodporúča u pacientov, ktorí užívajú silný inhibítor CYP3A4 a má sa používať opatrne u pacientov, ktorí užívajú stredne silný inhibítor CYP3A4, silný alebo stredne silný inhibítor CYP2D6, kombináciu inhibítora CYP3A4 a inhibítora CYP2D6, alebo u pacientov, o ktorých je známe, že sú pomalými metabolizátormi CYP2D6.

Porucha funkcie pečene
TAMED sa neskúmal u pacientov s ochorením pečene. TAMED 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).

Pomocné látky
Tento liek obsahuje farbivo oranžovú žlť (E110), ktoré môže vyvolať alergické reakcie.

Tento liek obsahuje lecitín zo sójového oleja. Ak ste alergický na arašidy alebo sóju, neužívajte tento liek (pozri časť 4.3).

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Pre dutasterid/tamsulozín sa nevykonali žiadne štúdie interakcií. Nasledovné údaje odrážajú informácie dostupné pre jednotlivé zložky.

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

Účinky iných liečiv na farmakokinetiku dutasteridu
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 liečiv, ktoré sú potentnými inhíbitormi 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 zvážiť, 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 liečiv
V malej dvojtýždňovej štúdii (n = 24) u zdravých mužov dutasterid (0,5 mg denne) nemal žiaden účinok na farmakokinetiku tamsulozínu alebo terazosínu. V tejto štúdii neboli ani žiadne náznaky 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
Súbežné podávanie tamsulozínium-chloridu s liečivami, ktoré môžu znižovať krvný tlak vrátane anestetík, inhibítorov PDE5 a iných antagonistov alfa1-adrenergických receptorov môže viesť k zvýšeným hypotenzným účinkom. Dutasterid/tamsulozín sa nemá používať v kombinácii s inými antagonistami alfa1-adrenergických receptorov.

Súbežné podávanie tamsulozínium-chloridu a ketokonazolu (silný inhibítor CYP3A4) viedlo k 2,2-násobnému zvýšeniu Cmax a k 2,8-násobnému zvýšeniu AUC tamsulozínium-chloridu. Súbežné podávanie tamsulozínium-chloridu a paroxetínu (silný inhibítor CYP2D6) viedlo k 1,3-násobnému zvýšeniu Cmax a k 1,6-násobnému zvýšeniu AUC tamsulozínium-chloridu. Podobné zvýšenie expozície sa očakáva u pomalých metabolizátorov CYP2D6 v porovnaní s rýchlymi metabolizátormi, keď sa tamsulozínium-chlorid podáva súbežne so silným inhibítorom CYP3A4. Účinky súbežného podávania inhibítora CYP3A4 aj inhibítora CYP2D6 s tamsulozínium-chloridom sa klinicky nehodnotili, existuje však možnosť významného zvýšenia expozície tamsulozínu (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie tamsulozínium-chloridu (0,4 mg) a cimetidínu (400 mg každých šesť hodín počas šiestich dní) malo za následok znížený klírens (26 %) a zvýšenú AUC (44 %) tamsulozínium-chloridu. Ak sa dutasterid/tamsulozín používa v kombinácii s cimetidínom, je potrebná opatrnosť.

Definitívna štúdia interakcií liečiv medzi tamsulozínium-chloridom a warfarínom sa nevykonala. Výsledky obmedzených štúdií *in vitro* a *in vivo* nič nedokazujú. Diklofenak a warfarín však môžu zvýšiť rýchlosť eliminácie tamsulozínu. Pri súbežnom podávaní warfarínu a tamsulozínium-chloridu sa vyžaduje opatrnosť.

Nepozorovali sa žiadne interakcie pri podávaní tamsulozínium-chloridu súbežne s atenololom, enalaprilom, nifedipínom alebo teofylínom. Súbežne podávaný furosemid znižuje plazmatické koncentrácie tamsulozínu, no keďže koncentrácia tamsulozínu zotrváva v normálnom rozmedzí, nie je potrebné upravovať dávkovanie.

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Používanie TAMEDU je u žien kontraindikované. Nie sú žiadne štúdie, ktoré skúmajú účinok dutasteridu/tamsulozínu 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 vývinu vonkajších pohlavných orgánov plodu (pozri časť 4.4). Malé množstvá dutasteridu sa získali zo spermií mužov užívajúcich dutasterid. Nie je známe, či bude mužský plod nepriaznivo postihnutý, ak je jeho matka vystavená spermiám pacienta liečeného dutasteridom (takéto riziko je vyššie počas prvých 16 týždňov gravidity).

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

Podávanie tamsulozínium-chloridu 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 tamsulozínium-chloridu na počet spermií alebo funkciu spermií sa nehodnotili.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nevykonali sa žiadne štúdie o účinkoch dutasteridu/tamsulozínu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri užívaní dutasteridu/tamsulozínu však pacienti majú byť informovaní o možnom výskyte symptómov súvisiacich s ortostatickou hypotenziou, ako je závrat.

4.8 Nežiaduce účinky

Tu uvedené údaje sa vzťahujú k súbežnému podávaniu dutasteridu s tamsulozínom zo štvorročnej analýzy štúdie CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin), porovnávajú dutasterid 0,5 mg a tamsulozín 0,4 mg raz denne počas štyroch rokov ako súbežné podávanie alebo ako monoterapiu. Preukázala sa bioekvivalencia lieku s obsahom dutasteridu/tamsulozínu a súbežného podávania dutasteridu a tamsulozínu (pozri časť 5.2). Poskytnuté sú aj informácie o profile nežiaducich účinkov jednotlivých zložiek (dutasterid a tamsulozín). Treba poznamenať, že nie všetky nežiaduce účinky hlásené pri jednotlivých zložkách boli hlásené aj pri súbežnom podávaní dutasteridu/tamsulozínu a takéto nežiaduce účinky sú zahrnuté pre informáciu predpisujúceho lekára.

Údaje zo 4-ročnej štúdie CombAT ukázali, že incidencia všetkých skúšajúcimi posúdených nežiaducich udalostí súvisiacich s liekom počas prvého, druhého, tretieho a štvrtého roku liečby bola pri súbežnej liečbe dutasteridu/tamsulozínu 22 %, 6 %, 4 % a 2 %, v uvedenom poradí, pri monoterapii dutasteridom 15 %, 6 %, 3 % a 2 %, v uvedenom poradí, a pri monoterapii tamsulozínom 13 %, 5 %, 2 % a 2 %, v uvedenom poradí. Vyššia incidencia nežiaducich udalostí v skupine s kombinovanou liečbou počas prvého roku liečby bola v dôsledku vyššej incidencie 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 roku liečby v štúdii CombAT, v klinických štúdiách monoterapie BPH a v štúdii REDUCE.
Okrem toho sú uvedené nežiaduce účinky týkajúce sa tamsulozínu založené na verejne dostupných informáciách. Frekvencie výskytu nežiaducich udalostí sa môžu zvýšiť, keď sa používa kombinovaná liečba.

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií zistených v klinických skúšaniach:
Časté ≥ 1/100 až < 1/10, menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100, zriedkavé ≥ 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.

Trieda orgánových systémov	**Nežiaduce reakcie**	**Dutasterid+ tamsulozín[a]**	**Dutasterid**	**Tamsulozín[c]**
Poruchy nervového systému	Synkopa	-	-	Zriedkavé
	Závrat	Časté		Časté
	Bolesť hlavy	-	-	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Zlyhávanie srdca (kombinovaný termín[1])	Menej časté	Menej časté[d]	-
	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
	Urtikária	-	-	Menej časté
	Vyrážka	-	-	Menej časté
	Pruritus	-	-	Menej časté
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Priapizmus	-	-	Veľmi zriedkavé
	Impotencia[3]	Časté	Časté[b]	-
	Zmenené (znížené) libido[3]	Časté	Časté[b]	-
	Poruchy ejakulácie[3^]	Časté	Časté[b]	Časté
	Poruchy prsníkov[2]	Časté	Časté[b]	-
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	-	-	Menej časté

[a] Dutasterid + tamsulozín: zo štúdie CombAT – frekvencie výskytu týchto nežiaducich udalostí sa počas liečby postupom času znižovali, od 1. roku po 4. rok liečby.

[b] Dutasterid: z klinických štúdií monoterapie BPH.
[c] Tamsulozín: z EÚ hlavného bezpečnostného profilu tamsulozínu.
[d] Štúdia REDUCE (pozri časť 5.1).
[1] Zlyhávanie srdca ako kombinovaný termín zahŕňalo kongestívne zlyhávanie srdca, zlyhávanie srdca, zlyhávanie ľavej srdcovej komory, akútne zlyhávanie srdca, kardiogénny šok, akútne zlyhávanie ľavej srdcovej komory, zlyhávanie pravej srdcovej komory, akútne zlyhávanie pravej srdcovej komory, zlyhávanie oboch srdcových komôr, kardiopulmonálne zlyhanie, kongestívnu kardiomyopatiu.
[2] Zahŕňa citlivosť prsníkov a zväčšenie prsníkov.
[3] Tieto sexuálne nežiaduce udalosti súvisia s liečbou dutasteridom (vrátane monoterapie a kombinácie s tamsulozínom). Tieto nežiaduce udalosti môžu pretrvávať po ukončení liečby. Úloha dutasteridu pri ich pretrvávaní nie je známa.
[^] Zahŕňajú znížený objem spermy.

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 dustateridu na zníženie objemu prostaty, alebo faktory súvisiace so štúdiou, ovplyvnili výsledky tejto štúdie.

Pri používaní dutasteridu v klinických skúšaniach 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 spontánnych 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: alopécia (predovšetkým strata telesného ochlpenia), hypertrichóza

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov
Neznáme: bolesť semenníkov a opuch semenníkov

Tamsulozín
Počas operácie sivého zákalu sa syndróm vlajúcej dúhovky (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome*, IFIS), variant syndrómu úzkej zrenice, v postmarketingovom sledovaní spájal s liečbou antagonistami alfa$_1$-adrenergických receptorov vrátane tamsulozínu (pozri časť 4.4).

V súvislosti s používaním tamsulozínu boli navyše hlásené fibrilácia predsiení, arytmia, tachykardia, dyspnoe, epistaxa, rozmazané videnie, zhoršenie zraku, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída, porucha ejakulácie, retrográdna ejakulácia, zlyhanie ejakulácie a suchosť v ústach. Frekvencia výskytu týchto nežiaducich udalostí a ich príčinná súvislosť s tamsulozínom sa nedajú spoľahlivo určiť.

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

Nie sú dostupné žiadne údaje o predávkovaní dutasteridom/tamsulozínom. 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 terapeutickej dávky) počas 7 dní bez významných problémov s bezpečnosťou.
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
Po 5 mg tamsulozínium-chloridu sa nehlásili žiadne prípady akútneho predávkovania. Pozorovala sa akútna hypotenzia (systolický tlak krvi 70 mm Hg), vracanie a hnačka, ktoré sa liečili náhradou tekutín a pacient mohol byť prepustený domov v ten istý deň. V prípade výskytu akútnej hypotenzie po predávkovaní sa má zabezpečiť podpora kardiovaskulárnych funkcií. 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 použiť 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 vracanie. Po požití vysokých 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: antagonisty alfa-adrenergických receptorov, ATC kód: G04CA52

Dutasterid/tamsulozín je kombinácia dvoch liečiv: dutasteridu, duálny inhibítor 5-alfa- reduktázy (5 ARI) a tamsulozínium-chloridu, antagonista α_{1a} a α_{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). DHT je androgén primárne zodpovedný za rast prostaty a vývoj BPH. Tamsulozín inhibuje α_{1a} a α_{1d} adrenergické receptory v hladkých svaloch strómy prostaty a uretry. Približne 75 % α_1-receptorov v prostate je α_{1a} podtyp.

Súbežné podávanie dutasteridu s tamsulozínom
Nasledovné údaje odrážajú informácie dostupné zo súbežného podávania dutasteridu s tamsulozínom.

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 štúdii s paralelnými skupinami. Približne 53 % účastníkov bolo predtým liečených inhibítorom 5-alfa-reduktázy alebo antagonistom $alfa_1$-adrenergických receptorov. Primárnym koncovým 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 koncové 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.

Kombinácia dutasteridu s tamsulozínom vedie k výraznému zlepšeniu príznakov ako jednotlivé zložky samostatne. Po dvoch rokoch liečby ukázala súbežná liečba štatisticky významnú úpravu priemerného zlepšenia v skóre symptómov z východiskovej hodnoty -6,2 jednotky.

Upravené priemerné zlepšenie v rýchlosti prietoku v porovnaní s východiskovou hodnotou bolo 2,4 ml/s pri súbežnej liečbe, 1,9 ml/s pri dutasteride a 0,9 ml/s pri tamsulozíne. Upravené priemerné zlepšenie v BPH indexe dopadu (BII) v porovnaní s východiskovou hodnotou bolo -2,1 jednotky pri súbežnej liečbe, -1,7 jednotky pri dutasteride a -1,5 pri tamsulozíne. Tieto zlepšenia v rýchlosti prietoku a BII boli štatisticky významné pri súbežnom podávaní v porovnaní s oboma monoterapiami.

Zníženie celkového objemu prostaty a objemu prechodnej zóny prostaty po dvoch rokoch liečby bolo štatisticky významné pri súbežnom podávaní v porovnaní so samotným tamsulozínom v monoterapii.

Primárnym koncovým 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 koncové ukazovatele účinnosti po 4 rokoch liečby zahŕňali čas do klinickej progresie (definovanej kombinovane ako: zhoršenie skóre IPSS o ≥ 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 ≥ 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

Dutasterid
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 ≥ 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 štúdii, ktorí užívali dutasterid v rovnakej dávke 0,5 mg. 37 % pacientov pôvodne randomizovaných k placebu a 40 % pacientov randomizovaných k dutasteridu zostalo v štúdii 4 roky. Väčšina (71 %) z 2 340 účastníkov v predĺženej otvorenej štúdii 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 signifikantné. 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 signifikantný 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 signifikantný 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 signifikantný 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, inhibítory 5-alfa-reduktázy však môžu znížiť vypadávanie vlasov a môžu vyvolať rast vlasov u osôb s mužským typom vypadávania vlasov (mužskou androgenetickou alopéciou).

Funkcia štítnej žľazy:
Funkcia štítnej žľazy u zdravých mužov bola vyhodnotená v jednoročnej štúdii. 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 signifikantné. V klinických štúdiách sa nedokázal nepriaznivý vplyv dutasteridu na funkciu štítnej žľazy.

Neoplázia prsníkov:
V dvojročných klinických skúšaniach, ktoré poskytujú 3 374 pacientorokov expozície dutasteridu, a v čase registrácie v predĺženej dvojročnej otvorenej štúdii, boli hlásené 2 prípady mužskej rakoviny prsníka u pacientov liečených dutasteridom a 1 prípad u pacienta užívajúceho placebo. V 4-ročných klinických skúšaniach 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.

Dve epidemiologické štúdie typu prípad-kontrola, jedna sa vykonala s využitím údajov o zdravotnej starostlivosti z US databázy (n = 339 prípadov rakoviny prsníka a n = 6780 kontrol) a druhá z UK databázy (n = 398 prípadov rakoviny prsníka a n = 3 930 kontrol), nepreukázali zvýšenie rizika vzniku rakoviny prsníka u mužov pri užívaní 5 ARI (pozri časť 4.4). Výsledky prvej štúdie neodhalili pozitívnu súvislosť s rakovinou prsníka u mužov (relatívne riziko pri ≥ 1-ročnom používaní pred diagnostikovaním rakoviny prsníka v porovnaní s < 1-ročným používaním: 0,70: 95 % IS: 0,34; 1,45). V druhej štúdii bol odhadovaný pomer rizík (odds ratio) pre rakovinu prsníka súvisiacu s užívaním 5 ARI v porovnaní s ich neužívaním: 1,08: 95 % IS: 0,62; 1,87).

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 nesplnili vopred definované kritériá pre klinicky významnú zmenu (30 %), dvaja účastníci 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 zlyhávania srdca 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 zlyhávania srdca ako kombinovaného termínu u účastníkov, ktorí užívali 0,5 mg dutasteridu jedenkrát denne (30/4 105; 0,7 %) v porovnaní s účastníkmi, ktorí užívali placebo (16/4 126; 0,4 %). *Post-hoc* analýza tejto štúdie preukázala vyššiu incidenciu zlyhávania srdca ako kombinovaného termínu u účastníkov, ktorí užívali dutasterid a antagonistu alfa$_1$-adrenergických receptorov súbežne (12/1 152; 1,0 %), v porovnaní

s účastníkmi, ktorí užívali dutasterid a neužívali antagonistu alfa$_1$-adrenergických receptorov (18/2 953; 0,6 %), ktorí užívali placebo a antagonistu alfa$_1$-adrenergických receptorov (1/1 399; < 0,1 %), alebo ktorí užívali placebo a neužívali antagonistu alfa$_1$-adrenergických receptorov (15/2 727; 0,6 %).

V metaanalýze 12 randomizovaných, placebom alebo komparátorom kontrolovaných klinických štúdií (n = 18 802), ktoré hodnotili riziko rozvoja kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí pri užívaní dutasteridu (v porovnaní s kontrolami), sa nezistilo konzistentné štatisticky významné zvýšenie rizika vzniku zlyhávania srdca (RR 1,05; 95 % IS: 0,71; 1,57), akútneho infarktu myokardu (RR 1,00; 95 % IS: 0,77; 1,30) alebo cievnej mozgovej príhody (RR 1,20; 95 % IS: 0,88; 1,64).

Rakovina prostaty a nádory vysokého stupňa:
V 4-ročnom porovnaní placeba 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 účastníkov k dispozícii údaje o ihlovej biopsii prostaty (predovšetkým vyžiadanej protokolom) na analýzu zameranú na určenie Gleasonovho skóre. V tejto štúdii sa u 1 517 účastníkov 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 účastníkov 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 účastníkov, 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 účastníkov, 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 ďalšej 2-ročnej štúdii nadväzujúcej na klinické skúšanie REDUCE sa nezistili žiadne nové prípady karcinómov prostaty s Gleasonovým skóre 8 – 10.

V 4-ročnej štúdii 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 %).

Štyri rôzne epidemiologické populačné štúdie (dve z nich boli založené na celkovej populácii 174 895 osôb, jedna na populácii 13 892 osôb a jedna na populácii 38 058 osôb) ukázali, že užívanie inhibítorov 5-alfa-reduktázy nesúvisí s výskytom rakoviny prostaty vysokého stupňa, ani s rakovinou prostaty, či s celkovou mortalitou.

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

Účinky na sexuálne funkcie:
Účinky dutasteridu/tamsulozínu na sexuálne funkcie sa hodnotili v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii u sexuálne aktívnych mužov s BPH (n=243 dutasterid/tamsulozín, n=246 placebo). V skupine s kombinovanou liečbou sa po 12 mesiacoch pozorovalo štatisticky významné (p<0,001) väčšie zníženie (zhoršenie) skóre dotazníka sexuálneho zdravia mužov (*Men's Sexual Health Questionnaire*, MSHQ). Zníženie skóre súviselo hlavne so zhoršením domén týkajúcich

ejakulácie a celkovej spokojnosti a nie domén týkajúcich sa erekcie. Tieto účinky nemali vplyv na to, ako účastníci štúdie vnímali liečbu dutasteridom/tamsulozínom, ktorá bola počas celých 12 mesiacov hodnotená so štatisticky významnou väčšou spokojnosťou v porovnaní s placebom ($p<0,05$). V tejto štúdii sa sexuálne nežiaduce udalosti vyskytli v priebehu 12 mesiacov liečby a približne polovica z nich odznela do 6 mesiacov po ukončení liečby.

Je známe, že kombinácia dutasterid/tamsulozín a dutasterid v monoterapii spôsobujú nežiaduce účinky na sexuálne funkcie (pozri časť 4.8).

Tak ako sa to pozorovalo v iných klinických štúdiách vrátane CombAT a REDUCE, výskyt nežiaducich udalostí súvisiacich so sexuálnymi funkciami sa pri pokračujúcej liečbe v priebehu času znižuje.

Tamsulozín
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 odďaľujú.

Antagonisty $alfa_1$-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 kombináciou dutasterid/tamsulozín a súbežným podávaním samotných kapsúl dutasteridu a tamsulozínu sa potvrdila bioekvivalencia.

Bioekvivalenčná štúdia s jednorazovou dávkou sa vykonala nalačno, aj v stave nasýtenia.
30 % zníženie C_{max} sa pozorovalo pre tamsulozín, zložku dutasterid-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 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 užíva dutasterid/tamsulozín 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_{max} 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 vysoko 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 spermií 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
U ľudí nedochádza k enantiomerickej biokonverzii z tamsulozínium-chloridu [R(-) izomér] na S(+) izomér. Tamsulozínium-chlorid 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 pečeňových enzýmov metabolizujúcich liečivá môže viesť k zvýšenej expozícii tamsulozínu (pozri časť 4.4 a 4.5). Metabolity tamsulozínium-chloridu podstupujú pred renálnou exkréciou rozsiahlu konjugáciu na glukuronidy alebo sulfáty.

Eliminácia
Dutasterid
Eliminácia dutasteridu je závislá od dávky a predpokladá 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 i jeho metabolity sa vylučujú prevažne močom a približne 9 % dávky je prítomných v nezmenenej forme.

Po intravenóznom alebo perorálnom podávaní liekových foriem s okamžitým uvoľňovaním je eliminačný polčas tamsulozínu v plazme od 5 do 7 hodín. V dôsledku kontrolovanej farmakokinetiky rýchlosti absorpcie kapsúl tamsulozínu s riadeným uvoľňovaním je zdanlivý polčas vylučovania tamzulosínu v stave nasýtenia približne 10 hodín a v rovnovážnom stave približne 13 hodín.

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 signifikantný 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

Skrížená štúdia porovnávajúca celkovú expozíciu tamsulozínium-chloridu (AUC) a polčas eliminácie naznačila, že farmakokinetika tamsulozínium-chloridu sa môže mierne predĺžiť u starších mužov v porovnaní s mladšími zdravými dobrovoľníkmi. Skutočný klírens nie je závislý od väzby tamsulozínium-chloridu na alfa-1-kyslý glykoproteín (*alpha-1-acid glycoprotein*, AAG), no klesá s vekom, čo vedie k 40 % celkovej vyššej expozícii (AUC) u účastníkov vo veku 55 až 75 rokov v porovnaní s účastníkmi vo veku 20 až 32 rokov.

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 signifikantné zvýšenie plazmatických koncentrácií dutasteridu (pozri časť 4.2).

Tamsulozín
Farmakokinetika tamsulozínium-chloridu sa porovnávala u 6 účastníkov s miernou - stredne závažnou ($30 \leq Cl_{cr} < 70$ ml/min/1,73 m^2) alebo stredne závažnou - závažnou ($10 \leq Cl_{cr} < 30$ ml/min/1,73 m^2) poruchou funkcie obličiek a u 6 normálnych účastníkov ($Cl_{cr} > 90$ ml/min/1,73 m^2). Bola pozorovaná zmena celkovej koncentrácie tamsulozínium-chloridu v plazme ako následok zmenenej väzby na AAG, no voľná (aktívna) koncentrácia tamsulozínium-chloridu, ako aj skutočný klírens sa uchovali relatívne konštantné. Preto sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nevyžaduje úprava dávkovania kapsúl s tamsulozínium-chloridom. Pacienti v konečnom štádiu renálneho ochorenia ($Cl_{cr} < 10$ ml/min/1,73 m^2) sa však nesledovali.

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
Farmakokinetika tamsulozínium-chloridu sa porovnávala u 8 účastníkov so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene (Childova-Pughova klasifikácia: štádium A a B) a u 8 zdravých účastníkov. Bola pozorovaná zmena celkovej koncentrácie tamsulozínium-chloridu v plazme ako následok zmenenej väzby na AAG, no voľná (aktívna) koncentrácia tamsulozínium-chloridu sa významne nemenila, iba skutočný klírens voľného tamsulozínium-chloridu sa mierne zmenil (32 %). Preto sa u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene nevyžaduje úprava dávkovania tamsulozínium-chloridu. Tamsulozínium-chlorid sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické štúdie sa s dutasteridom/tamsulozínom nevykonali. Dutasterid a tamsulozínium-chlorid sa jednotlivo rozsiahlo hodnotili v testoch toxicity na zvieratách a nálezy zodpovedali známym farmakologickým účinkom inhibítorov 5-alfa-reduktázy a antagonistov $alfa_1$-adrenergických receptorov. Nasledovné údaje odrážajú informácie dostupné o jednotlivých zložkách.

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

Štúdie reprodukčnej toxicity u samčích potkanov ukázali zníženú hmotnosť prostaty a semenných mechúrikov, zníženú sekréciu 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 spermiách človeka. Nie je pravdepodobné, že mužský plod bude nepriaznivo ovplyvnený 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 tamsulozínium-chlorid 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 tamsulozínium-chloridu 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 tamsulozínium-chloridu brezivým samiciam potkanov a králikov v dávkach vyšších než terapeutické dávky neukázalo žiadne náznaky poškodenia plodu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obal tvrdej kapsuly:
Hypromelóza
Karagén (E407)
Chlorid draselný
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)
Oranžová žlť (E110)

Obsah mäkkej kapsuly s dutasteridom:
Obsah v kapsule:
Glycerol-monokaprylokaprát Typ I
Butylhydroxytoluén (E321)

Obal mäkkej kapsuly:
Želatína
Glycerol
Oxid titaničitý (E171)
Žltý oxid železitý (E172)
Stredne nasýtené triacylglyceroly
Lecitín (môže obsahovať sójový olej) (E322)

Pelety tamsulozínu:
Mikrokryštalická celulóza
Kopolymér kyseliny metakrylovej a etylakrylátu (1:1) disperzia (30%)
Kopolymér kyseliny metakrylovej a etylakrylátu (1:1)
Stearát horečnatý
Hydroxid sodný
Triacetín
Mastenec
Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Pri fľašiach z HPDE nepoužívajte dlhšie ako 6 týždňov po prvom otvorení pri balení s 30 kapsulami a dlhšie ako 18 týždňov po prvom otvorení pri balení s 90 kapsulami.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) zatavené hliníkovou fóliou s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom.

Blistre Al/Al.

Dostupné sú balenia po 7, 30 a 90 kapsúl v HDPE fľašiach alebo v hliníkových blistroch.

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 REGISTRÁCII

CANDE s.r.o.
E. Belluša 4
921 01 Piešťany
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg.č.: 77/0141/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2020