

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Dutrys 0,5 mg  
mäkké kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá mäkká kapsula obsahuje 0,5 mg dutasteridu.

Každá mäkká kapsula obsahuje 299,46 mg propylénglykolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula (kapsula)

Dutrys mäkké kapsuly sú podlhovasté želatínové kapsuly (približne 16,5 x 6,5 mm) svetložltej farby, naplnené čírou tekutinou.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba stredne závažných až závažných príznakov benígnej hyperplázie prostaty (BPH).

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

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

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dutrys možno podávať samotný alebo v kombinácii s alfa-blokátorom tamsulozínom (0,4 mg) (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

#### Dávkovanie:

*Dospelí (vrátane starších pacientov):*

Odporúčaná dávka Dutrysu je jedna kapsula (0,5 mg) užitá perorálne jedenkrát denne. Kapsuly sa majú prehĺtať celé, nesmú sa hrýzť alebo otvárať, nakoľko kontakt s obsahom kapsuly môže mať za následok podráždenie orofaryngeálnej sliznice. Kapsuly sa môžu užiť s jedlom alebo bez jedla. Hoci zlepšenie môže byť pozorované v počiatočnej fáze, môže trvať až 6 mesiacov, kým sa dosiahne odpoveď na liečbu. U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

#### *Porucha funkcie obličiek*

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

### *Porucha funkcie pečene*

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

### **4.3 Kontraindikácie**

Dutrys je kontraindikovaný u:

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

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

Kombinovaná terapia sa má predpísať až po starostlivom vyhodnotení pomeru prínosu a rizika spojeného s možnosťou zvýšeného rizika nežiaducich udalostí (vrátane zlyhania srdca) a po posúdení alternatívnych liečebných možností vrátane monoterapií (pozri časť 4.2).

#### Kardiovaskulárne nežiaduce udalosti

V dvoch 4-ročných klinických štúdiách bol výskyt zlyhania srdca (spoločný výraz pre zaznamenané príhody, najmä zlyhanie srdca a kongestívne zlyhanie srdca) nepatrne častejší u jedincov užívajúcich kombináciu dutasteridu a alfa-blokátora, hlavne tamsulozínu, než u jedincov, ktorí neužívali túto kombináciu. V týchto klinických štúdiách však bola incidencia srdcového zlyhávania nižšia vo všetkých skupinách liečených účinnými látkami v porovnaní so skupinou s placebom a ďalšie údaje týkajúce sa dutasteridu alebo alfa-blokátorov nepodporujú záver o zvýšenom kardiovaskulárnom riziku (pozri časť 5.1).

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

Digitálne rektálne vyšetrenie, ako aj ostatné spôsoby vyhodnotenia rakoviny prostaty sa musia vykonať u pacientov pred začiatkom liečby dutasteridom a v pravidelných intervaloch po jej začatí.

Koncentrácia prostatického špecifického antigénu (PSA) v sére je dôležitou zložkou detekcie rakoviny prostaty. Po 6 mesiacoch liečby spôsobuje dutasterid zníženie priemerných hladín PSA v sére o približne 50 %.

U pacientov, ktorí dostávajú dutasterid, je nutné po 6 mesiacoch liečby dutasteridom určiť novú východiskovú hodnotu PSA. Potom sa odporúča monitorovať hodnoty PSA v pravidelných intervaloch. Každé potvrdené zvýšenie z najnižšej hladiny PSA počas liečby dutasteridom môže signalizovať prítomnosť rakoviny prostaty (najmä karcinómu vysokého stupňa) alebo nedodržiavanie predpísanej liečby dutasteridom, a preto sa má starostlivo vyhodnotiť, a to aj vtedy, ak sú tieto hodnoty ešte v rámci normálneho rozpätia u mužov, ktorí neužívajú inhibítory 5-alfa-reduktázy (pozri časť 5.1). U pacienta, ktorý užíva dutasterid, sa má hodnota PSA interpretovať na základe porovnania s jeho predchádzajúcimi hodnotami PSA.

Po určení novej východiskovej hodnoty PSA neprekáža liečba dutasteridom pri použití PSA ako pomôcky pri diagnostikovaní rakoviny prostaty (pozri časť 5.1).

Celkové hladiny PSA v sére sa vrátia k východiskovým hodnotám do 6 mesiacov po prerušení liečby. Pomer voľného k celkovému PSA ostáva nezmenený aj napriek vplyvu dutasteridu. Ak sa lekári rozhodnú používať voľný PSA ako pomôcku detekcie rakoviny prostaty u mužov, ktorí sa podrobujú liečbe dutasteridom, zdá sa, že nie je potrebné prispôbenie sa k jeho hodnote.

#### Rakovina prostaty a nádory vysokého stupňa

Štúdia REDUCE, 4-ročná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, skúmala vplyv 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 klinickej štúdie odhalili vyššiu incidencia 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 karcinómom prostaty s Gleasonovým skóre 8 - 10 nie je jasná. U mužov, ktorí užívajú dutasterid, sa má pravidelne vyšetrovať prítomnosť rakoviny prostaty (pozri časť 5.1).

#### Presakujúce kapsuly

Dutasterid sa absorbuje cez kožu, preto sa ženy, deti a dospelávajúci majú vyhnúť kontaktu s presakujúcimi kapsulami (pozri časť 4.6). Ak dôjde ku kontaktu s presakujúcimi kapsulami, postihnutá oblasť sa musí okamžite umyť mydlom a vodou.

#### Porucha funkcie pečene

Dutasterid nebol skúmaný u pacientov s ochorením pečene. Pacientom s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene je treba dutasterid podávať opatrne (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

#### Neoplázia prsníkov

U mužov, ktorí užívali dutasterid v klinických štúdiách 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 používaní inhibítorov 5-alfa-reduktázy (pozri časť 5.1). Lekári majú poučiť svojich pacientov, aby okamžite hlásili akékoľvek zmeny v tkanive prsníka, akými sú hrčky alebo výtok z bradaviek.

#### Zmeny nálady a depresia

U pacientov liečených iným perorálnym inhibítorom 5-alfa reduktázy boli hlásené zmeny vrátane depresívnej nálady, depresie a menej často samovražedných myšlienok. Pacientom treba odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov.

#### Pomocné látky

Tento liek obsahuje propylénglykol.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

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

#### *Účinok iných liekov na farmakokinetiku dutasteridu*

##### *Použitie spolu s inhibítormi CYP3A4 a/alebo inhibítormi P-glykoproteínu*

Dutasterid je eliminovaný predovšetkým prostredníctvom metabolizmu. *In vitro* štúdie ukazujú, že tento metabolizmus je katalyzovaný prostredníctvom CYP3A4 a CYP3A5. Neuskutočnili sa žiadne formálne interakčné štúdie so silnými inhibítormi CYP3A4. V populačnej farmakokinetickej štúdií však boli sérové koncentrácie dutasteridu v priemere 1,6 až 1,8-násobne vyššie, v uvedenom poradí u malého počtu pacientov liečených súbežne verapamilom alebo diltiazemom (stredne silné inhibítory CYP3A4 a inhibítory P-glykoproteínu) ako u iných pacientov.

Dlhodobá kombinácia dutasteridu s liekmi, ktoré sú silnými inhibítormi enzýmu CYP3A4 (napr. perorálne podávaný ritonavir, indinavir, nefazodón, itrakonazol, ketokonazol) 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 sú pozorované vedľajšie účinky. Je potrebné vziať na vedomie, že v prípade enzymatickej inhibície sa môže dlhý polčas ešte viac predĺžiť a môže trvať viac ako 6 mesiacov súbežnej liečby, kým sa dosiahne nový ustálený stav.

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

#### *Účinok dutasteridu na farmakokinetiku iných liekov*

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

V malej štúdií so zdravými mužmi (n = 24) trvajúcej 2 týždne, dutasterid (0,5 mg denne) nemal žiaden účinok na farmakokinetiku tamsulozínu alebo terazosínu. V tejto štúdií nič nenaznačovalo farmakodynamickú interakciu.

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

Používanie dutasteridu u žien je kontraindikované.

##### Gravidita

Dutasterid tak ako iné inhibítory 5-alfa-reduktázy inhibuje konverziu testosterónu na dihydrotestosterón a môže, ak je podávaný gravidnej žene, ktorej plod je mužského pohlavia, zabrániť vývoju vonkajších pohlavných orgánov plodu (pozri časť 4.4). Zo spermií jedincov užívajúcich 0,5 mg/deň dutasteridu bolo získané malé množstvo dutasteridu. Nie je známe, či mužský plod môže byť nepriaznivo ovplyvnený, 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, keď je pacientova partnerka gravidná alebo potenciálne gravidná, pacient zabránil expozícii partnerky spermiám použitím prezervatívu.

Informácie o predklinických údajoch, pozri časť 5.3.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa dutasterid vylučuje do materského mlieka.

##### Fertilita

U zdravých mužov bol zaznamenaný vplyv dutasteridu na charakteristické vlastnosti spermy (zníženie počtu spermií, objem spermy a motilitu spermií) (pozri časť 5.1). Možnosť zníženia mužskej fertility sa nedá vylúčiť.

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

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

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Dutasterid ako monoterapia

Nežiaduce účinky sa počas prvého roku liečby rozvinuli približne u 19 % z 2 167 pacientov, ktorí užívali dutasterid v rámci dvojročných placebo kontrolovaných štúdií fázy III. Väčšina nežiaducich udalostí bola ľahkého alebo stredne ťažkého stupňa a postihovala reprodukčný systém. Nepozorovali sa žiadne zmeny v profile nežiaducich udalostí v priebehu ďalších 2 rokov v rozšírených otvorených štúdiách.

Nasledovná tabuľka uvádza nežiaduce účinky z kontrolovaných klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení na trh. Uvedené nežiaduce udalosti z rozšírených otvorených skúšaní sú udalosti súvisiace s liekom (s incidenciou väčšou alebo rovnou 1 %), ktorých výskyt bol vyšší u pacientov liečených dutasteridom v porovnaní s placebo počas prvého roku liečby. Nežiaduce udalosti po uvedení lieku na trh boli identifikované zo spontánnych hlásení po uvedení na trh; preto ich presný výskyt nie je známy:

*Veľmi časté* ( $\geq 1/10$ ); *Časté* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); *Menej časté* ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); *Zriedkavé* ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); *Veľmi zriedkavé* ( $< 1/10\ 000$ ), *Neznáme* (nedajú sa určiť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Výskyt podľa údajov klinického skúšania	
		Výskyt počas 1. roku liečby (n = 2 167)	Výskyt počas 2. roku liečby (n = 1 744)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Impotencia*	6,0 %	1,7 %
	Zmenené (znížené) libido*	3,7 %	0,6 %
	Poruchy ejakulácie* <sup>^</sup>	1,8 %	0,5 %
	Ochorenia prsníkov <sup>+</sup>	1,3 %	1,3%
Poruchy imunitného systému	Alergické reakcie zahŕňajúce vyrážku, pruritus, urtikáriu, lokalizovaný edém a angioedém	Výskyt odhadovaný na základe údajov po uvedení liečiva na trh	
		Neznáme	
Psychické poruchy	Depresia	Neznáme	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (najmä strata telesného ochlpenia), hypertrichóza	Menej časté	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Bolesť a opuch semenníkov	Neznáme	

\*Tieto sexuálne nežiaduce účinky sú spojené s liečbou dutasteridom (zahŕňajúc monoterapiu a kombináciu s tamsulozínom). Tieto nežiaduce účinky môžu pretrvávajúť aj po prerušení liečby. Úloha dutasteridu v tomto pretrvávajúci nie je známa.

<sup>^</sup>Zahŕňajú znížený objem spermy.

<sup>+</sup>Zahŕňajú citlivosť prsníkov a ich zväčšenie.

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

Údaje zo 4-ročnej štúdie CombAT, ktorá porovnávala dutasterid 0,5 mg (n = 1 623) a tamsulozín 0,4 mg (n = 1 611) podávané jedenkrát denne samostatne a v kombinácii (n = 1 610), ukázali, že incidencia všetkých nežiaducich účinkov kvalifikovaných skúšajúcimi ako súvisiace so skúmanými liekmi, počas prvého, druhého, tretieho a štvrtého roku liečby bola pri liečbe kombináciou dutasterid/tamsulozín 22 %, 6 %, 4 % a 2 %, pri monoterapii dutasteridom 15 %, 6 %, 3 % a 2 % a pri monoterapii tamsulozínom 13 %, 5 %, 2 % a 2 %. Vyšší výskyt nežiaducich účinkov v skupine s kombinovanou liečbou počas prvého roku liečby bola dôsledkom vyššieho výskytu ochorení reprodukčného systému, najmä porúch ejakulácie, pozorovaných v tejto skupine.

Počas prvého roku liečby v rámci štúdie CombAT boli hlásené nasledovné nežiaduce účinky kvalifikované skúšajúcimi ako súvisiace so skúmanými liekmi, ktorých výskyt bol väčší alebo rovnajúci sa 1 %; výskyt týchto účinkov počas štyroch rokov liečby je uvedený v nasledujúcej tabuľke:

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Výskyt počas liečebného obdobia			
		1. rok	2. rok	3. rok	4. rok
	Kombinácia <sup>a</sup> (n)	(n = 1 610)	(n = 1 428)	(n = 1 283)	(n = 1 200)
	Dutasterid	(n = 1 623)	(n = 1 464)	(n = 1 325)	(n = 1 200)
	Tamsulozín	(n = 1 611)	(n = 1 468)	(n = 1 281)	(n = 1 112)
Poruchy nervového systému	Závrat				
	Kombinácia <sup>a</sup>	1,4 %	0,1 %	< 0,1 %	0,2 %
	Dutasterid	0,7 %	0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %
	Tamsulozín	1,3 %	0,4 %	< 0,1 %	0 %

Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Zlyhanie srdca (spoločný výraz <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 plus tamsulozín 0,4 mg raz denne.

<sup>b</sup> Srdcové zlyhanie ako spoločný výraz zahŕňalo kongestívne zlyhanie srdca, srdcové zlyhanie, zlyhanie ľavej srdcovej komory, akútne srdcové zlyhanie, kardiogénny šok, akútne zlyhanie ľavej srdcovej komory, zlyhanie pravej srdcovej komory, akútne zlyhanie pravej srdcovej komory, zlyhanie oboch srdcových komôr, kardiopulmonálne zlyhanie, kongestívnu kardiomyopatiu.

<sup>c</sup> Tieto sexuálne nežiaduce udalosti sú spojené s liečbou dutasteridom (vrátane monoterapie a kombinácie s tamsulozínom). Tieto nežiaduce udalosti môžu pretrvávať aj po prerušení liečby. Úloha dutasteridu v tomto pretrvávaní nie je známa.

<sup>d</sup> Zahŕňajú citlivosť prsníkov a ich zväčšenie.

<sup>^</sup> Zahŕňajú znížený objem spermy.

#### Ďalšie údaje

Štúdia REDUCE odhalila vyšší výskyt Gleasonovho skóre 8 - 10 u rakoviny prostaty u mužov liečených dutasteridom v porovnaní s mužmi, ktorí dostávali placebo (pozri časti 4.4 a 5.1). Nebolo zistené, do akej miery boli výsledky tejto štúdie ovplyvnené znížením objemu prostaty, alebo faktormi súvisiacimi so štúdiou.

V klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh bol zaznamenaný nasledujúci nežiaduci účinok - rakovina prsníka u mužov (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 účinky na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

V štúdiách dutasteridu s dobrovoľníkmi bol dutasterid podávaný v jednorazových denných dávkach do 40 mg/deň (80-násobok terapeutickú dávku) po dobu 7 dní bez významných znepokojení týkajúcich sa bezpečnosti. V klinických štúdiách, v ktorých boli jedincom podávané 5 mg dávky denne po dobu 6

mesiacov, neboli zaznamenané nežiaduce účinky okrem tých, ktoré boli pozorované pri terapeutických dávkach 0,5 mg. Neexistuje žiadne špecifické antidotum pre dutasterid, a preto sa musí pri podozrení na predávkovanie poskytnúť primeraná symptomatická a podporná liečba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: urologiká, inhibítory testosterón-5-alfa-reduktázy, ATC kód: G04CB02

Dutasterid znižuje hladiny cirkulujúceho dihydrotestosterónu (DHT) inhibovaním izoenzýmov 5-alfa-reduktázy typu I aj typu II, ktoré sú zodpovedné za konverziu testosterónu na DHT.

#### Dutasterid ako monoterapia

##### *Účinky na DHT/testosterón*

Účinok denných dávok dutasteridu na redukciiu DHT je závislý od dávky a je pozorovaný v priebehu 1 - 2 týždňov (85 % a 90 % redukcia, v uvedenom poradí).

U pacientov s BPH liečených dutasteridom v dávke 0,5 mg/deň bola stredná hodnota zníženia sérového DHT 94 % po 1 roku a 93 % po 2 rokoch a stredná hodnota zvýšenia testosterónu bola po 1 aj po 2 rokoch 19 %.

##### *Účinok na objem prostaty*

Signifikantné zmenšenie objemu prostaty boli detegované už po jednom mesiaci po začiatku liečby a pokles pokračoval až do 24. mesiaca ( $p < 0,001$ ). Dutasterid viedol ku priemernému zmenšeniu celkového objemu prostaty o 23,6 % (z východiskovej hodnoty 54,9 ml na 42,1 ml) v 12. mesiaci v porovnaní s priemerným zmenšením o 0,5 % (z 54,0 ml na 53,7 ml) v skupine s placebom. Signifikantné ( $p < 0,001$ ) zmenšenie sa tiež vyskytlo v prechodnej zóne objemu prostaty už po jednom mesiaci a pokračovalo až do 24. mesiaca, s priemerným zmenšením v prechodnej zóne objemu prostaty o 17,8 % (z východiskovej hodnoty 26,8 ml na 21,4 ml) v skupine užívajúcej dutasterid v porovnaní s priemerným zvýšením o 7,9 % (z 26,8 ml na 27,5 ml) u skupiny užívajúcej placebo v 12. mesiaci. Zmenšenie objemu prostaty pozorované počas prvých dvoch rokov dvojito zaslepenej liečby pretrvávalo aj počas ďalších 2 rokov v rozšírených otvorených štúdiách. Zmenšenie veľkosti prostaty viedlo k zlepšeniu príznakov a znížilo riziko AUR a chirurgického zákroku súvisiaceho s BPH.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dutasterid v dávke 0,5 mg/deň alebo placebo boli vyhodnotené u 4 325 mužov s miernymi až závažnými príznakmi BPH, ktorí mali objem prostaty  $\geq 30$  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 ako otvorené predĺžené na 4 roky so všetkými pacientmi zotrúvajúcimi v štúdiu, ktorí užívali dutasterid v rovnakej dávke 0,5 mg. 37 % pacientov randomizovaných na začiatku k užívaniu placebo a 40 % pacientov randomizovaných k užívaniu dutasteridu zotrvalo v štúdiu 4 roky. Väčšina (71 %) z 2 340 jedincov absolvovala liečbu v rámci rozšírenej otvorenej štúdie ďalšie 2 roky.

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 dotazník so siedmimi otázkami o príznakoch týkajúcich sa BPH s maximálnym bodovým skóre 35. Na začiatku štúdií mali pacienti priemerné skóre približne 17. Po 6 mesiacoch, jedno- a dvojročnej liečby mala skupina užívajúca placebo priemerné zlepšenia o 2,5; 2,5 a 2,3 bodu, zatiaľ čo skupina užívajúca dutasterid sa zlepšila o 3,2; 3,8 a 4,5 bodu, v uvedenom poradí. Rozdiely medzi skupinami boli štatisticky významné. Zlepšenie uvedené v AUA-SI pozorované počas prvých 2 rokov dvojito zaslepenej liečby sa udržalo počas ďalších 2 rokov v rozšírených otvorených štúdiách.

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

Priemerná východisková hodnota  $Q_{\max}$  v štúdiách bola približne 10 ml/s (normálna hodnota  $Q_{\max} \geq 15$  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 v skupine s dutasteridom o 1,7 a 2,0 ml/s, v uvedenom poradí. 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 v rozšírených otvorených štúdiách.

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

Po dvoch rokoch liečby bol výskyt AUR v skupine užívajúcej placebo 4,2 % oproti 1,8 % v skupine, ktorá užívala dutasterid (zníženie rizika o 57 %). Tento rozdiel je štatisticky signifikantný a znamená, že 42 pacientov (95 % IS 30 - 73) musí byť liečených po dobu dvoch rokov, aby sa zabránilo jednému prípadu akútnej retencie moču (AUR).

Výskyt chirurgického zákroku súvisiaceho s BPH po dvoch rokoch bol 4,1 % v skupine užívajúcej placebo a 2,2 % v skupine užívajúcej dutasterid (zníženie rizika o 48 %). Tento rozdiel je štatisticky signifikantný a znamená, že 51 pacientov (95 % IS 33 - 109) musí byť liečených po dobu dvoch rokov, aby sa zabránilo jednej chirurgickej intervencii.

#### *Distribúcia vlasov*

Účinok dutasteridu na rast vlasov sa počas fázy III programu formálne neskúmal, inhibítory 5-alfa-reduktázy však môžu znížiť vypadávanie vlasov a môžu podporiť rast vlasov u jedincov s mužskou androgenetickou alopeciou.

#### *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). Keďže hladiny TSH boli variabilné, rozsahy stredných hodnôt TSH (1,4 - 1,9 MCIU/ml) však zostali v rámci normálnych hraníc (0,5 - 5/6 MCIU/ml), hladiny voľného tyroxínu boli stabilné v rámci normálneho rozsahu a podobné hladinám pri liečbe placebom, ako aj dutasteridom, zmeny v TSH neboli považované za klinicky signifikantné. V žiadnej klinickej štúdii sa nenašiel dôkaz nepriaznivého vplyvu dutasteridu na funkciu štítnej žľazy.

#### *Neoplázia prsníkov*

V dvojročných klinických skúšaní, ktoré poskytujú 3 374 pacientorokov expozície dutasteridu a v čase registrácie v predĺženej 2-ročnej otvorenej štúdii, boli zaznamenané 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 u žiadnej z liečebných skupín zaznamenané žiadne prípady rakoviny prsníka.

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 používaní inhibítorov 5-alfa-reduktázy (pozri časť 4.4). Výsledky prvej štúdie neodhalili pozitívnu súvislosť s rakovinou prsníka u mužov (relatívne riziko pri  $\geq 1$  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 používaním inhibítorov 5-alfa-reduktázy v porovnaní s ich nepoužívaním 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 dutasterid, n = 23 placebo) počas 52 týždňov liečby a 24

týždňov sledovania po liečbe. Po 52 týždňoch bolo priemerné percentuálne zníženie východiskových hodnôt celkového počtu spermíí u skupiny užívajúcej dutasterid 23 %, objemu spermy 26 % a motility spermíí 18 % po prepočte na zmeny oproti východiskovým hodnotám u skupiny s placebom. Koncentrácia spermíí a morfológia spermíí nebola ovplyvnená. Po 24 týždňoch sledovania zostal priemerný celkový počet spermíí v skupine s dutasteridom o 23 % nižší ako východiskové hodnoty. Zatiaľ čo priemerné hodnoty pre všetky parametre zostali vo všetkých časových bodoch v rámci normálnych rozsahov a nezodpovedali vopred definovaným kritériám klinicky významnej zmeny (30 %), dvaja jedinci v skupine s dutasteridom mali v 52. týždni zníženie počtu spermíí vyššie ako 90 % oproti východiskovým hodnotám, s čiastočným obnovením pôvodných počtov počas 24-týždňového sledovania. Možnosť zníženia mužskej fertility sa nedá vylúčiť.

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

Dutasterid 0,5 mg/deň (n = 1 623), tamsulozín 0,4 mg/deň (n = 1 611) alebo kombinácia dutasterid 0,5 mg plus tamsulozín 0,4 mg (n = 1 610) sa vyhodnocovali u mužov s miernymi až závažnými príznakmi benígnej hyperplázie prostaty (BPH), ktorí mali prostatu  $\geq 30$  ml a hodnotu PSA v rozmedzí 1,5 - 10 ng/ml v multicentrickej, medzinárodnej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií s paralelnými skupinami (štúdia CombAT). Približne 53 % jedincov bolo predtým liečených inhibítorom 5-alfa-reduktázy alebo alfa-blokátorom. Primárnym ukazovateľom účinnosti počas prvých 2 rokov liečby bola zmena medzinárodného skóre prostatických príznakov (International Prostate Symptom Score – IPSS), čo je dotazník s ôsmimi otázkami, vychádzajúci z AUA-SI s dodatočnou otázkou o kvalite života. Sekundárne 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 ukazovateľom účinnosti po 4 rokoch liečby bol čas do objavenia sa prvej epizódy AUR alebo do 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 % IS 54,7 % až 74,1 %]) v porovnaní s monoterapiou tamsulozínom. Výskyt AUR alebo chirurgického zákroku súvisiaceho s BPH do 4. roka bol 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 % IS 10,9 % až 41,7 %]). Výskyt AUR alebo chirurgického zákroku súvisiaceho s BPH do 4. roka bol 4,2 % pri kombinovanej liečbe a 5,2 % pri dutasteride.

Sekundárne ukazovatele účinnosti po 4 rokoch liečby zahŕňali čas do klinickej progresie (definovanej ako kombinácia: zhoršenia skóre IPSS o  $\geq 4$  body, epizódy AUR súvisiace s BPH, inkontinencie, infekcie močových ciest (UTI) a renálnej insuficiencie, zmenu medzinárodného skóre prostatických príznakov (IPSS), maximálnu rýchlosť prietoku moču ( $Q_{max}$ ) a objem prostaty. Výsledky po 4 rokoch liečby sú uvedené nižšie:

Parameter	Časový ukazovateľ	Kombinácia	Dutasterid	Tamsulozín
AUR alebo chirurgický zákrok súvisiaci s BPH (%)	Výskyt v 48. mesiaci	4,2	5,2	11,9 <sup>a</sup>
Klinická progresia* (%)	48. mesiac	12,6	17,8 <sup>b</sup>	21,5 <sup>a</sup>
IPSS (jednotky)	[Východisková hodnota] 48. mesiac (zmena oproti východiskovej hodnote)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 <sup>b</sup>	[16,4] -3,8 <sup>a</sup>
Q <sub>max</sub> (ml/s)	[Východisková hodnota] 48. mesiac (zmena oproti východiskovej hodnote)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 <sup>a</sup>
Objem prostaty (ml)	[Východisková hodnota] 48. mesiac (zmena oproti východiskovej hodnote)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 <sup>a</sup>
Objem prechodnej zóny prostaty (ml) <sup>#</sup>	[Východisková hodnota] 48. mesiac (zmena oproti východiskovej hodnote)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 <sup>a</sup>
BPH Index dopadu (BII) (jednotky)	[Východisková hodnota] 48. mesiac (zmena oproti východiskovej hodnote)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 <sup>b</sup>	[5,3] -1,2 <sup>a</sup>
IPSS otázka 8 (zdravotný stav vo vzťahu k BPH) (jednotky)	[Východisková hodnota] 48. mesiac (zmena oproti východiskovej hodnote)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 <sup>b</sup>	[3,6] -1,1 <sup>a</sup>

Východiskové hodnoty sú priemerné hodnoty a zmeny oproti východiskovej hodnote sú upravené priemerné zmeny.

\* Klinická progresia bola definovaná ako kombinácia: zhoršenia skóre IPSS o  $\geq 4$  body, epizódy AUR súvisiace s BPH, inkontinencia, UTI a renálna insuficiencia.

# Merané na vybraných pracoviskách štúdie (13 % randomizovaných pacientov)

<sup>a</sup> Kombinácia dosiahla významnosť ( $p < 0,001$ ) oproti tamsulozínu v 48. mesiaci

<sup>b</sup> Kombinácia dosiahla významnosť ( $p < 0,001$ ) oproti dutasteridu v 48. mesiaci

#### Kardiovaskulárne nežiaduce udalosti

V 4-ročnej štúdií BPH, v ktorej sa 4 844 mužom (štúdia CombAT) podávala kombinácia dutasteridu s tamsulozínom, bol výskyt zlyhania srdca ako spoločného výrazu v skupine užívajúcej kombináciu (14/1 610, 0,9 %) vyšší, než v ktorejkoľvek skupine liečenej monoterapiou: dutasterid (4/1 623, 0,2 %) a tamsulozín (10/1 611, 0,6 %).

V osobitnej 4-ročnej štúdií s 8 231 mužmi vo veku 50 až 75 rokov s predchádzajúcou negatívnou biopsiou na stanovenie rakoviny prostaty a východiskovou hodnotou PSA medzi 2,5 ng/ml a 10,0 ng/ml v prípade mužov vo veku 50 až 60 rokov alebo medzi 3 ng/ml a 10,0 ng/ml v prípade mužov starších ako 60 rokov (štúdia REDUCE), bol výskyt kombinovaného termínu zlyhanie srdca u jedincov užívajúcich dutasterid raz denne (30/4 105, 0,7 %) vyšší ako u jedincov užívajúcich placebo (16/4 126, 0,4 %). Následná analýza tejto štúdie preukázala vyšší výskyt kombinovaného termínu zlyhanie srdca u jedincov súbežne užívajúcich dutasterid a alfa-blokátor (12/1 152, 1,0 %) v porovnaní so subjektmi užívajúcimi dutasterid a žiaden alfa-blokátor (18/2 953, 0,6 %), placebo a alfa-blokátor (1/1 399, < 0,1 %) alebo placebo a žiaden alfa-blokátor (15/2 727, 0,6 %) (pozri časť 4.4).

V meta-analýze 12 randomizovaných, placebom alebo komparátorom kontrolovaných klinických štúdií (n = 18 802), ktoré hodnotili riziko vzniku kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí pri používaní dutasteridu (v porovnaní s kontrolami), sa nezistilo konzistentné štatisticky významné zvýšenie rizika vzniku srdcového

zlyhávania (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-ročnej porovnávacej štúdií placebo a dutasteridu, ktorá sa uskutočnila s 8 231 mužmi vo veku 50 až 75 rokov s predchádzajúcou negatívnou biopsiou na stanovenie rakoviny prostaty a východiskovou hodnotou PSA medzi 2,5 ng/ml a 10,0 ng/ml v prípade mužov vo veku 50 až 60 rokov alebo medzi 3 ng/ml a 10,0 ng/ml v prípade mužov starších ako 60 rokov (štúdia REDUCE), 6 706 jedincov malo k dispozícii výsledky biopsie prostaty ihlou (primárne nariadenej protokolom) využiteľné pri analýze na stanovenie Gleasonovho skóre. V štúdií bolo 1 517 jedincov s diagnostikovanou rakovinou prostaty. Väčšina rakovín prostaty detekovateľných biopsiou bola v oboch liečebných skupinách nízkeho stupňa (Gleason 5 - 6, 70 %).

Výskyt rakoviny prostaty s Gleasonovým skóre 8 - 10 bol v skupine s dutasteridom (n = 29, 0,9 %) vyšší, ako v skupine, ktorá užívala placebo (n = 19, 0,6 %) (p = 0,15). V 1. - 2. roku bol počet jedincov s rakovinou s Gleasonovým skóre 8 - 10 podobný počtu zistenému v skupine liečenej dutasteridom (n = 17, 0,5 %) a skupine liečenej placebo (n = 18, 0,5 %). V 3. - 4. roku bolo v skupine s dutasteridom (n = 12, 0,5 %) diagnostikovaných viac rakovín prostaty s Gleasonovým skóre 8 - 10, ako v skupine s placebo (n = 1, < 0,1 %) (p = 0,0035). Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku dutasteridu po 4 rokoch u mužov s rizikom rakoviny prostaty. Percentá jedincov, u ktorých bola diagnostikovaná rakovina prostaty s Gleasonovým skóre 8 - 10, boli v skupine s dutasteridom konzistentné (0,5 % v každom časovom období) naprieč časovými obdobiami štúdie (1. - 2. rok a 3. - 4. rok), zatiaľ čo u skupiny užívajúcej placebo bolo percento jedincov s diagnostikovanou rakovinou prostaty s Gleasonovým skóre 8 - 10 nižšie počas 3. - 4. roku, než v 1. - 2. roku (< 0,1 % oproti 0,5 %, v uvedenom poradí) (pozri časť 4.4). Vo výskyte rakoviny s Gleasonovým skóre 7 - 10 nebol žiaden rozdiel (p = 0,81).

V ďalšej 2-ročnej štúdií nadväzujúcej na klinické skúšanie REDUCE sa nezistili žiadne nové prípady karcinómov prostaty s Gleasonovým skóre 8 - 10.

V 4-ročnej štúdií BPH (CombAT), v rámci ktorej sa nerobili žiadne protokolom vyžadované biopsie a všetky diagnózy rakoviny prostaty sa zakladali na dôvodných (for-cause) biopsiách, boli podiely rakoviny s Gleasonovým skóre 8 - 10 pri dutasteride (n = 8, 0,5 %), pri tamsulozín (n = 11, 0,7 %) a pri kombinovanej terapii (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 používanie inhibítorov 5-alfa-reduktázy nesúvisí s výskytom rakoviny prostaty vysokého stupňa, ani s rakovinou prostaty či s celkovou mortalitou.

Táto súvislosť medzi dutasteridom a rakovinou prostaty vysokého stupňa nie je jasná.

#### *Účinky na sexuálne funkcie*

Účinky fixnej kombinácie dutasterid-tamsulozín na sexuálne funkcie sa hodnotili v dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdií u sexuálne aktívnych mužov s BPH (n = 243 kombinácia dutasterid tamsulozín, n = 246 placebo). V skupine liečenej kombináciou sa po 12 mesiacoch pozorovalo štatisticky významné (p < 0,001) výraznejšie 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 kombináciou, ktorá bola počas celého trvania štúdie hodnotená so štatisticky významnou väčšou spokojnosťou v porovnaní s placebo (p < 0,05). V tejto štúdií sa sexuálne nežiaduce účinky 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, je výskyt nežiaducich udalostí súvisiacich so sexuálnymi funkciami pri pokračujúcej liečbe nižší.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

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

### Distribúcia

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 % ustálenej sérovej koncentrácie po 1 mesiaci a približne 90 % po 3 mesiacoch.

Ustálené sérové koncentrácie (C<sub>ss</sub>) v hodnote približne 40 ng/ml sa dosiahnu po 6 mesiacoch podávania 0,5 mg raz denne. Priemerná distribúcia dutasteridu zo séra do spermy je 11,5 %.

### Biotransformácia

Dutasterid sa v rozsiahlej miere metabolizuje *in vivo*. *In vitro* je dutasterid metabolizovaný cytochrómom P450 3A4 a 3A5 na trimonohydroxylované metabolity a jeden dihydroxylovaný metabolit.

Po perorálnej dávke dutasteridu 0,5 mg/deň v ustálenom stave sa 1,0 % až 15,4 % (priemerne 5,4 %) podanej dávky vylúči stolicou v nezmenenej forme ako dutasterid. 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 menej ako 5 %). V ľudskom moči sú detekované len stopové množstvá nezmeneného dutasteridu (menej ako 0,1 % dávky).

### Eliminácia

Eliminácia dutasteridu závisí od dávky a zdá sa, že pre proces sú charakteristické dve paralelné eliminačné cesty, jedna - saturovateľná pri klinicky relevantných koncentráciách a druhá - nesaturovateľná.

Pri nízkych koncentráciách v sére (menej ako 3 ng/ml) je dutasterid rýchlo odstránený obidvomi 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 opakovanej dávke 0,5 mg/deň, prevláda pomalšia, lineárna eliminačná cesta a polčas je približne 3 - 5 týždňov.

### Starší pacienti

Farmakokinetické vlastnosti dutasteridu boli hodnotené u 36 zdravých mužov vo veku medzi 24 a 87 rokov 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 - 69-ročných so skupinou starších ako 70-ročných.

### Porucha funkcie obličiek

Účinok poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku dutasteridu nebol doposiaľ predmetom štúdie. V ľudskom moči je izolované menej ako 0,1 % 0,5 mg dávky dutasteridu podanej v rovnovážnom stave, takže sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nepredpokladá žiadne klinicky významné zvýšenie plazmatických koncentrácií dutasteridu (pozri časť 4.2).

### Porucha funkcie pečene

Účinok farmakokinetiky dutasteridu na poruchu funkcie pečene doposiaľ nebol skúmaný (pozri časť 4.3). Keďže dutasterid sa vylučuje najmä cez metabolizmus, predpokladá sa, že u týchto pacientov budú zvýšené plazmatické hladiny a predĺžený polčas dutasteridu (pozri časti 4.2 a 4.4).

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Súčasnú štúdiu 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). Klinický význam týchto nálezov nie je známy.

Tak ako u iných inhibítorov 5-alfa-reduktázy, bola zaznamenaná feminizácia samčích plodov u potkanov a králikov, keď bol dutasterid podávaný počas gestácie. Dutasterid bol zistený v krvi 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 pri expozícii spermiami človeka. Nie je známe, či je mužský plod nepriaznivo postihnutý transferom dutasteridu spermiami.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Obsah kapsúl:

propylénglykol-monokaprylát, typ II  
butylhydroxytoluén (E321)

#### Obal kapsúl:

želatína  
glycerol  
oxid titaničitý (E171)

### **6.2. Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

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

Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C.

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

Nepriehľadný trojitý (PVC-PE-PVDC) hliníkový blister: 10, 30, 50, 60 a 90 mäkkých kapsúl v škatulke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

Dutasterid sa absorbuje cez pokožku, preto je treba zabrániť kontaktu s presakujúcimi kapsulami. Ak došlo ku kontaktu s presakujúcimi kapsulami, musí sa oblasť kontaktu 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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

87/0533/16-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 20. decembra 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. septembra 2021

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk).