

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dutamon
0,5 mg mäkké kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna kapsula obsahuje 0,5 mg dutasteridu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna kapsula obsahuje stopy sójového lecitínu (ktorý môže obsahovať sójový olej) (E 322) a 299,46 mg propylénglykol-monokaprylátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula.

Mäkké kapsuly lieku Dutamon sú podlhovasté, mäkké želatínové kapsuly (približne 16,5 mm x 6,5 mm) svetlo žltej farby, naplnené priesvitnou tekutinou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Terapia stredne ťažkých až ťažkých príznakov benígnej hyperplázie prostaty (BHP). Zníženie rizika akútnej retencie moču (ARM) a chirurgického zákroku u pacientov so stredne ťažkými až ťažkými príznakmi BHP.

Informácie o účinkoch liečby a súboroch pacientov skúmaných v klinických štúdiách nájdete v časti 5.1.

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Liek Dutamon môže byť užívaný samostatne alebo v kombinácii s alfa-blokátorom tamsulozínom (0,4 mg) (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

Dávkovanie

Dospelí (vrátane starších osôb)

Odporúčaná dávka lieku Dutamon je jedna kapsula (0,5 mg) perorálne raz denne. Kapsuly sa majú prehĺtať celé a nemajú sa hrýzť alebo otvárať, pretože kontakt s obsahom kapsuly môže viesť k podráždeniu orofaryngeálnej sliznice. Kapsuly sa môžu užívať s jedlom alebo nalačno. Hoci určité zlepšenie môže byť pozorované už v začiatkovej fáze, môže trvať až 6 mesiacov, pokiaľ sa dosiahne liečebná odpoveď. U starších osôb nie je nutné upravovať dávku.

Porucha funkcie obličiek

Vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku dutasteridu nebol skúmaný.

Úprava dávkovania u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nepredpokladá (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku dutasteridu nebol skúmaný, preto je potrebné venovať zvýšenú opatrnosť u pacientov s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene je dutasterid kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

4.3. Kontraindikácie

Liek Dutamon je kontraindikovaný:

- u pacientov s hypersenzitivitou na liečivo, na iné inhibítory 5-alfa-reduktázy, sóju, arašidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- u žien, detí a dospelujúcich (pozri časť 4.6);
- u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kombinovaná terapia má byť predpisovaná po zvážení jej prínosu a možného rizika, vzhľadom na zvýšené riziko výskytu nežiaducich účinkov (vrátane srdcového zlyhania) a tiež po zvážení alternatívnych možností liečby, vrátane monoterapie (pozri časť 4.2).

Rakovina prostaty a high-grade tumory

Štúdia REDUCE, 4-ročná multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, skúmala účinok dutasteridu 0,5 mg denne u pacientov s vysokým rizikom rakoviny prostaty (zahŕňala mužov vo veku 50 až 75 rokov s hladinou PSA 2,5 až 10 ng/ml a negatívnou biopsiou prostaty 6 mesiacov pred zaradením do štúdie) v porovnaní s placebom. Výsledky tejto štúdie ukázali vyššiu incidencia rakoviny prostaty s Gleasonovým skóre 8-10 u mužov liečených dutasteridom (n = 29, 0,9 %) v porovnaní s placebom (n = 19, 0,6 %). Vzťah medzi dutasteridom a rakovinou prostaty s Gleasonovým skóre 8-10 nie je zatiaľ objasnený. Muži užívajúci dutasterid majú byť pravidelne vyšetrovaní s ohľadom na rakovinu prostaty (pozri časť 5.1)

Prostatický špecifický antigén (PSA)

Významnou súčasťou dôkazu rakoviny prostaty je koncentrácia prostatického špecifického antigénu (PSA) v sére. Dutasterid spôsobuje pokles stredných koncentrácií PSA v sére po 6-mesačnej liečbe približne o 50 %.

Pacienti užívajúci dutasterid majú mať stanovenú novú východiskovú hodnotu PSA po 6- mesačnej liečbe dutasteridom. Potom sa odporúča hodnoty PSA pravidelne monitorovať. Každé potvrdené zvýšenie koncentrácie PSA v sére od najnižšej hodnoty počas liečby dutasteridom môže signalizovať prítomnosť rakoviny prostaty (hlavne high-grade nádorov) alebo noncompliance pacienta pri liečbe dutasteridom, a je potrebné ho pozorne vyhodnotiť, a to aj v prípade, ak sú hodnoty stále ešte v rozmedzí normálnych hodnôt pre mužov neužívajúcich inhibítory 5-alfa-reduktázy (pozri časť 5.1). Pri interpretácii hodnôt PSA u pacientov užívajúcich dutasterid je potrebné pre porovnanie skontrolovať predchádzajúce hodnoty PSA.

Liečba dutasteridom nenarušuje použitie PSA ako pomocného nástroja pri stanovení diagnózy rakoviny prostaty, po stanovení nových hodnôt PSA.

Celkové koncentrácie PSA v sére sa do 6 mesiacov po prerušení terapie dutasteridom vracajú k východiskovým hodnotám pred začiatkom tejto terapie. Pomer voľného k viazanému PSA zostáva konštantný i pod vplyvom dutasteridu. Pokiaľ lekári, ako prostriedok k odhaleniu rakoviny prostaty u mužov liečených dutasteridom určia percento voľného PSA, nie je nutné túto hodnotu upravovať.

Pred zahájením terapie dutasteridom, a potom pravidelne v jej priebehu sa musí u pacientov vykonať rektálne vyšetrenie a ďalšie vyšetrenie na rakovinu prostaty.

Kardiovaskulárne nežiaduce účinky

V dvoch 4-ročných klinických štúdiách bol výskyt srdcového zlyhania (spoločný výraz zahŕňajúci zaznamenané príhody, hlavne srdcového zlyhania a kongestívneho srdcového zlyhania) hranične vyšší medzi jednotlivcami užívajúcimi kombináciu dutasteridu a alfa-blokátoru, hlavne tamsulosínu, ako medzi jednotlivcami, ktorí túto kombináciu neužívali. Ale výskyt srdcového zlyhania v týchto štúdiách bol nižší vo všetkých aktívne liečených skupinách v porovnaní so skupinou s placebom a ďalšie údaje, ktoré sú k dispozícii pre dutasterid alebo alfa-blokátor, nepodporujú záver o zvýšených kardiovaskulárnych rizikách (pozri časť 5.1).

Neoplázia prsníkov

U mužov užívajúcich dutasterid v klinických štúdiách, a po uvedení lieku na trh, bol vzácne hlásený výskyt rakoviny prsníka. Epidemiologické štúdie však nepreukázali žiadne zvýšenie rizika vzniku rakoviny prsníka u mužov pri použití inhibítorov 5-alfa-reduktázy (pozri časť 5.1). Lekári majú poučiť svojich pacientov, aby akékoľvek zmeny v tkanive prsníka, ako sú hrčky alebo výtok z bradaviek, okamžite nahlásili.

Presakujúce kapsuly

Dutasterid sa vstrebáva kožou, preto je nutné zabrániť kontaktu žien, detí a dospelých s presakujúcimi kapsulami (pozri časť 4.6). Ak dôjde k styku s presakujúcimi kapsulami, postihnutú oblasť ihneď umyte vodou a mydlom.

Porucha funkcie pečene

Dutasterid nebol skúmaný u pacientov s ochorením pečene. Pri podávaní dutasteridu pacientom s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene je nutná opatrnosť (pozri časť 4.2, 4.3 a 5.2).

Lecitín pochádzajúci zo sóje môže obsahovať sójový proteín. Lecitín (sójový) môže byť preto alergénom pre pacientov s hypersenzitivitou na sóju.

Tento liek obsahuje 299,46 mg propylénglykol-monokaprylátu v každej kapsule.

4.5. Liekové a iné interakcie

Informácie o poklese koncentrácie PSA v sére počas terapie dutasteridom a odporúčania týkajúce sa detekcie rakoviny prostaty (pozri časť 4.4).

Vplyvy iných liekov na farmakokinetiku dutasteridu

Súčasné podávanie dutasteridu s inhibítormi CYP3A4 a/alebo inhibítormi P-glykoproteínu:

Dutasterid je eliminovaný hlavne metabolizmom. Štúdie *in vitro* naznačujú, že tento metabolizmus je katalyzovaný izoenzymami CYP3A4 a CYP3A5. Formálne interakčné štúdie so silnými inhibítormi CYP3A4 sa neuskutočnili. V populačnej farmakokinetickej štúdii však boli u malého počtu pacientov liečených súčasne verapamilom alebo diltiazemom (stredne silnými inhibítormi CYP3A4 a inhibítormi P-glykoproteínu) zaznamenané priemerne 1,6-násobne (pri súčasnej liečbe verapamilom) až 1,8-násobne (pri súčasnej liečbe diltiazemom) vyššie koncentrácie dutasteridu v sére ako u ostatných pacientov.

Dlhodobé súčasné podávanie dutasteridu s liekmi, ktoré sú silnými inhibítormi izoenzymu CYP3A4 (napr. ritonavir, indinavir, nefazodon, itraconazol, perorálne podávaný ketokonazol), môže zvýšiť sérové koncentrácie dutasteridu. Pri zvýšenej expozícii dutasteridu nie je vyššia inhibícia 5-alfa-reduktázy pravdepodobná. Ak sú pozorované nežiaduce účinky, má sa zvážiť zníženie frekvencie dávkovania dutasteridu. Je treba poznamenať, že v prípade inhibície enzýmu sa dlhý polčas môže ešte viac predĺžiť a môže trvať viac ako 6 mesiacov súbežnej terapie, kým sa dosiahne nový ustálený stav.

Podávanie 12 g cholestyramínu hodinu po podaní 5mg jednorazovej dávky dutasteridu farmakokinetiku dutasteridu neovplyvnilo.

Vplyvy dutasteridu na farmakokinetiku iných liekov

Dutasterid nemá vplyv na farmakokinetiku warfarínu alebo digoxínu. To poukazuje na to, že dutasterid neinhibuje/neindukuje izoenzym CYP2C9 alebo transportér P-glykoproteínu. Interakčné štúdie *in vitro* ukazujú, že dutasterid neinhibuje izoenzy CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 alebo CYP3A4.

V malej (n = 24) dvojtýždňovej štúdii u zdravých mužov, dutasterid (0,5 mg denne) neovplyvňoval farmakokinetiku tamsulosínu alebo terazosínu. V tejto štúdii nič nenaznačovalo farmakodynamickú interakciu.

4.6. Fertilita, gravidita a laktácia

Podávanie dutasteridu ženám je kontraindikované.

Gravidita

Tak ako iné inhibítory 5-alfa-reduktázy, dutasterid inhibuje premenu testosterónu na dihydrotestosterón a ak je podávaný tehotnej žene s plodom mužského pohlavia, môže inhibovať vývoj vonkajších pohlavných orgánov plodu (pozri časť 4.4). U jedincov užívajúcich 0,5 mg dutasteridu denne bolo zistené malé množstvo dutasteridu v sperme. Nie je známe, či by došlo k nepriaznivému ovplyvneniu plodu mužského pohlavia, ak by jeho matka prišla do styku so spermou pacienta liečeného dutasteridom (toto riziko je najvyššie v prvých 16 týždňoch tehotenstva). Rovnako ako u všetkých inhibítorov 5-alfa-reduktázy, ak je alebo môže byť pacientova sexuálna partnerka tehotná, odporúča sa, aby pacient zabránil kontaktu svojej partnerky so spermou tým, že bude používať prezervatív.

Informácie týkajúce sa preklinických údajov pozri časť 5.3.

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na základe farmakodynamických vlastností dutasteridu sa neočakáva, že by terapia dutasteridom mohla ovplyvňovať schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8. Nežiaduce účinky

Dutasterid v monoterapii

V 2-ročnej placebom kontrolovanej štúdii III. fázy klinického hodnotenia sa nežiaduce účinky vyskytli počas prvého roku liečby približne u 19 % z 2 167 pacientov, ktorí užívali dutasterid. Väčšina nežiaducich účinkov bola mierna až stredne závažná a vyskytla sa v oblasti reprodukčného systému. V otvorených rozšírených štúdiách neboli počas ďalších 2 rokov pozorované žiadne zmeny profilu nežiaducich účinkov.

Nasledujúca tabuľka uvádza nežiaduce účinky, ktoré boli zistené v kontrolovaných klinických štúdiách a na základe postmarketingových skúseností. Nižšie uvedené nežiaduce účinky z klinických štúdií sú skúšajúcimi posúdené ako nežiaduce účinky súvisiace s liekom (s výskytom rovnajúcim sa 1 % a vyšším), ktoré boli hlásené počas prvého roku terapie, s vyšším výskytom u pacientov liečených dutasteridom v porovnaní s placebom. Nežiaduce účinky z postmarketingového obdobia boli identifikované na základe spontánnych hlásení, preto ich presný výskyt nie je známy.

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10000$), neznáme (z dostupných údajov nie je možné určiť).

Orgánový systém	Nežiaduci účinok	Výskyt podľa údajov z klinických štúdií	
		Výskyt v priebehu 1. roku liečby (n=2167)	Výskyt v priebehu 2.roku liečby (n=1744)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Impotencia*	6,0%	1,7%
	Ovplyvnené (znížené) libido*	3,7%	0,6%
	Poruchy ejakulácie*^	1,8%	0,5%
	Choroby prsníkov +	1,3%	1,3%
Poruchy imunitného systému	Alergické reakcie zahŕňajúce vyrážku, pruritus, urtikáriu, lokalizovaný edém a angioedém	Výskyt odhadovaný z údajov po uvedení na trh	
		Neznáme	
Psychické poruchy	Depresia	Neznáme	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (hlavne 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 (vrátane monoterapie a kombinovanej liečby s tamsulosínom). Tieto nežiaduce účinky môžu pretrvávať aj po ukončení liečby. Úloha dutasteridu v tomto pretrvavaní nie je známa.

^ Zahŕňajú znížený objem spermy.

+ Vráťane citlivosti prsníkov a ich zväčšenia.

Dutasterid v kombinácii s alfa-blokátorom tamsulosínom

Údaje zo 4-ročnej klinickej štúdie CombAT, ktorá porovnávala dutasterid v dávke 0,5 mg (n=1623) a tamsulosín v dávke 0,4 mg (n=1611), podávaný raz denne samostatne a v kombinácii (n=1610), ukázali, že výskyt akýchkoľvek nežiaducich účinkov kvalifikovaných skúšajúcimi ako súvisiace s užívaním lieku počas prvého, druhého, tretieho a štvrtého roku liečby bol 22 %, 6 %, 4 % a 2 % pri kombinovanej liečbe dutasteridom/tamsulosínom, 15 %, 6 %, 3 % a 2 % pri monoterapii dutasteridom a 13 %, 5 %, 2 % a 2 % pri monoterapii tamsulosínom. Vyšší výskyt nežiaducich účinkov v skupine s kombinovanou liečbou počas prvého roku liečby bol spôsobený vyšším výskytom reprodukčných porúch, hlavne porúch ejakulácie, pozorovaných v tejto skupine.

Nasledovné nežiaduce účinky, skúšajúcimi posúdené ako súvisiace s liekom, boli hlásené s výskytom rovnajúcim sa 1 % a vyšším v priebehu prvého roku liečby v štúdiu CombAT. Výskyt týchto nežiaducich účinkov počas 4 rokov liečby ukazuje nasledujúca tabuľka:

Trieda orgánových systémov	Nežiaduci účinok	Incidenca v priebehu liečby			
		rok 1	rok 2	rok 3	rok 4
Poruchy nervového systému	Kombinácia ^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	Dutasterid	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Tamsulosín	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
	Závrat				
Poruchy nervového systému	Kombinácia ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,20%
	Dutasterid	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%

	Tamsulosín	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
Poruchy srdca a srdcovej	Srdcové zlyhanie (spoločný výraz)				
	Kombinácia ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Dutasterid	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Tamsulosín	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Impotencia ^c				
	Kombinácia ^a	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Dutasterid	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Tamsulosin	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	Ovplyvnenie (zníženie) libida ^c				
	Kombinácia ^a	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Dutasterid	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Tamsulosin	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
	Poruchy ejakulácie ^{c^}				
	Kombinácia ^a	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
	Dutasterid	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Tamsulosín	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	Poruchy prsníkov ^d				
	Kombinácia ^a	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%
	Dutasterid	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%
	Tamsulosin	0,8%	0,4%	0,2%	0%

^a Kombinácia = dutasterid 0,5 mg raz denne a tamsulosín 0,4 mg raz denne.

^b Spoločný výraz srdcové zlyhanie zahŕňa kongestívne zlyhanie, 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, ventrikulárne zlyhanie, kardiopulmonálne zlyhanie, kongestívnu kardiomyopatiu.

^c Tieto sexuálne nežiaduce účinky sú spojené s liečbou dutasteridom (vrátane monoterapie a kombinácie s tamsulosínom). Tieto nežiaduce účinky môžu pretrvávať aj po ukončení liečby. Úloha dutasteridu v ich pretrvávaní nie je známa.

^d Vráťane citlivosti prsníkov a ich zväčšenia.

[^] Zahŕňajú znížený objem spermy.

Ďalšie údaje

Štúdia REDUCE odhalila vyšší výskyt rakoviny prostaty s Gleasonovým skóre 8-10 u mužov liečených dutasteridom v porovnaní s placebom (pozri časť 4.4 a 5.1). Zatiaľ nebolo určené, či na výsledky tejto štúdie mal vplyv účinok dutasteridu na zníženie objemu prostaty alebo ďalšie faktory súvisiace so štúdiou.

Nasledujúci nežiaduci účinok bol hlásený v klinických štúdiách a po uvedení dutasteridu na trh:

- rakovina prsníka u mužov (pozri časť bod 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 reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9. Predávkovanie

V štúdiách s dutasteridom boli u dobrovoľníkov podávané jednorazové denné dávky dutasteridu až 40 mg/deň (80-násobok terapeutickú dávku) po dobu 7 dní, bez toho aby sa vyskytli významné problémy

s bezpečnosťou. V klinických štúdiách boli pacientom podávané dávky 5 mg denne po dobu 6 mesiacov bez toho, aby sa vyskytli nejaké ďalšie nežiaduce účinky okrem tých, ktoré boli pozorované pri terapeutických dávkach 0,5 mg denne. Dutasterid nemá špecifické antidotum, a preto sa pri podozrení na predávkovanie má poskytovať primeraná symptomatická a podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

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

Dutasterid znižuje hladiny cirkulujúceho dihydrotestosteróu (DHT) tým, že inhibuje izoenzýmy 5-alfa-reduktázy typu 1 a typu 2, ktoré sú zodpovedné za premenu testosterónu na DHT.

Dutasterid v monoterapii

Účinok na DHT/testosterón:

Účinok denných dávok dutasteridu na redukciiu hladiny DHT je závislý na veľkosti dávky a je pozorovaný za jeden (85% pokles) až dva (90% pokles) týždne.

U pacientov s BHP liečených dutasteridom v dávke 0,5 mg denne bol medián zníženia sérového DHT po 1 roku 94 %, po 2 rokoch 93 %, zatiaľ čo medián zvýšenia sérového testosterónu po 1 roku aj po 2 rokoch bol 19 %.

Účinok na objem prostaty:

Významné zmenšenie objemu prostaty bolo pozorované už za jeden mesiac po zahájení terapie a zmenšovanie pokračovalo až do 24. mesiaca ($p < 0,001$). Po 12 mesiacoch viedol dutasterid k priemernému zmenšeniu celkového objemu prostaty o 23,6 % (z východiskovej hodnoty 54,9 ml na 42,1 ml), oproti priemernému 0,5% zmenšeniu v skupine s placebom (z 54,0 ml na 53,7 ml). Už za jeden mesiac sa vyskytlo takisto významné ($p < 0,001$) zmenšenie objemu prechodovej zóny prostaty, ktoré pokračovalo až do 24. mesiaca. Po 12 mesiacoch viedol dutasterid k priemernému zmenšeniu objemu prechodovej zóny prostaty o 17,8 % (z východiskovej hodnoty 26,8 ml na 21,4 ml), oproti priemernému zväčšeniu objemu prechodovej zóny prostaty o 7,9 % v skupine s placebom (z 26,8 ml na 27,5 ml). Zmenšenie objemu prostaty pozorované počas prvých 2 rokov dvojito zaslepenej fázy liečby sa udržalo počas ďalších 2 rokov v otvorenej rozšírenej fáze štúdie. Zmenšenie veľkosti prostaty vedie k zlepšeniu príznakov a k zníženiu rizika akútnej retencie moču (ARM) a chirurgického výkonu súvisiaceho s BHP.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V troch 2-ročných multicentrických, multinárodných, placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdiách hodnotiacich primárnu účinnosť boli dutasterid v dávke 0,5 mg/deň alebo placebo hodnotené u 4 325 pacientov (mužov) so stredne ťažkými alebo ťažkými príznakmi BHP, s objemom prostaty 30 ml a hodnotou PSA v rozmedzí 1,5-10 ng/ml. Štúdie potom pokračovali otvoreným rozšírením do 4 rokov a všetci pacienti, ktorí v štúdii zostali, dostávali dutasterid v rovnakej dávke 0,5 mg. Do 4 rokov zostalo v štúdii 37 % pacientov pôvodne randomizovaných do skupiny s placebom a 40 % pacientov pôvodne randomizovaných do skupiny liečenej dutasteridom. Väčšina (71 %) z 2 340 pacientov v otvorenej rozšírenej fáze štúdie dokončili ďalšie 2 roky otvorenej fázy liečby.

Najdôležitejšími parametrami klinickej účinnosti boli index príznakov podľa Americkej urologickej asociácie (American Urological Association Symptom Index - AUA-SI), maximálny prúd moču (Q_{max}) a výskyt akútnej retencie moču (ARM) a chirurgického výkonu súvisiaceho s BHP. AUA-SI je 7-položkový dotazník na príznaky súvisiace s BHP s maximálnym bodovým skóre 35. Východiskové priemerné skóre bolo približne 17. Po 6 mesiacoch, po jednom roku a po dvoch rokoch bolo v skupine užívajúcich placebo dosiahnuté priemerné zlepšenie o 2,5; 2,5 a 2,3 bodu, zatiaľ čo v skupine užívajúcich dutasterid bolo dosiahnuté priemerné zlepšenie o 3,2; 3,8 a 4,5 bodu. Rozdiely medzi oboma skupinami boli štatisticky významné. Zlepšenie v AUA-SI pozorované počas prvých 2 rokov dvojito zaslepenej fázy liečby sa udržalo aj počas ďalších 2 rokov otvorenej rozšírenej fázy štúdie.

Q_{max} (maximálny prúd moču):

Priemerná východisková hodnota Q_{max} v štúdiách bola približne 10 ml/s (normálne hodnoty Q_{max} sú ≥15 ml/s). Po jednom roku a dvoch rokoch liečby sa prúd v skupine s placebom zlepšil o 0,8 a 0,9 ml/s, zatiaľ čo v skupine užívajúcej dutasterid o 1,7 a 2,0 ml/s. Rozdiel medzi skupinou s placebom a skupinou s dutasteridom bol štatisticky významný od 1. do 24. mesiaca. Zvýšenie rýchlosti maximálneho prúdu moču pozorované počas prvých 2 rokov dvojito zaslepenej fázy liečby sa udržalo aj počas ďalších 2 rokov otvorenej rozšírenej fázy štúdie.

Akútna retencia moču a chirurgická intervencia

Po 2 rokoch liečby bol výskyt ARM v skupine s placebom 4,2 %, v skupine s dutasteridom 1,8 % (57% zníženie rizika). Tento rozdiel je štatisticky významný a znamená, že 42 pacientov musia byť liečení počas doby dvoch rokov (95% interval spoľahlivosti 30-73), aby sa zabránilo jednému prípadu ARM. Výskyt chirurgického výkonu súvisiaceho s BHP po dvoch rokoch liečby bola v skupine s placebom 4,1 %, v skupine s dutasteridom 2,2 % (48% zníženie rizika). Tento rozdiel je štatisticky významný a znamená, že 51 pacientov musia byť liečení počas doby dvoch rokov (95% interval spoľahlivosti 33-109), aby sa zabránilo jednej chirurgickej intervencii.

Účinok na vlasový porast

Účinok dutasteridu na vlasový porast nebol v štúdiách III. fázy klinického hodnotenia formálne študovaný, inhibitory 5-alfa-reduktázy by však mohli obmedziť vypadávanie vlasov a podporiť rast vlasov u pacientov s mužským typom vypadávania vlasov (mužskou androgénnou alopciou).

Funkcia štítnej žľazy

Funkcia štítnej žľazy bola hodnotená v jednoročnej štúdii u zdravých mužov. Pri užívaní dutasteridu boli hladiny voľného tyroxínu stabilné, ale na konci jednoročnej aplikácie dutasteridu boli v porovnaní s placebom mierne zvýšené hladiny TSH (o 0,4 MCIU/ml). Hladiny TSH boli variabilné, ale mediány hladín TSH (1,4-1,9 MCIU/ml) zostali v rámci normálneho rozsahu hodnôt (0,5-5/6 MCIU/ml), hladiny voľného tyroxínu boli stabilné v rámci normálneho rozsahu hodnôt a boli podobné pri podávaní dutasteridu ako pri podávaní placeba, a preto zmeny TSH neboli považované za klinicky významné. V žiadnej z klinických štúdií neboli zistené známky svedčiacie o tom, že by dutasterid nepriaznivo ovplyvňoval funkciu štítnej žľazy.

Neoplázia prsníka

V 2-ročných klinických štúdiách, ktoré obsahovali 3 374 pacientorokov expozície dutasteridom, a v čase registrácie 2-ročného otvoreného predĺženia, boli ohlásené 2 prípady rakoviny prsníka u pacientov liečených dutasteridom a 1 prípad u pacienta, ktorý užíval placebo.

V 4-ročných klinických štúdiách CombAT a REDUCE, ktoré obsahovali 17 489 pacientorokov expozície dutasteridom a 5 027 pacientorokov expozície kombinácie dutasteridu a tamsulosínu, nebol hlásený žiadny prípad rakoviny prsníka v žiadnej liečebnej skupine.

Dve prípadové kontrolné epidemiologické štúdie, jedna uskutočnená v USA (n = 339 prípadov rakoviny prsníka a n = 6 780 kontrol) a druhá zo zdravotníckej databázy vo Veľkej Británii (n = 398 prípadov rakoviny prsníka a n = 3 930 kontrol), nevykazovali zvýšenie rizika rozvoja rakoviny prsníka u mužov pri užívaní inhibítorov 5-alfa-reduktázy (pozri časť 4.4). Výsledky z prvej štúdie nedokázali pozitívnu súvislosť u rakoviny prsníka u mužov (relatívne riziko u ≥ 1 roku užívania pred diagnózou rakoviny prsníka v porovnaní s < 1 rokom užívania: 0,70: 95% CI 0,34, 1,45). V druhej štúdii bol odhadovaný pomer rizík u rakoviny prsníka v súvislosti s užívaním inhibítorov 5-alfa-reduktázy v porovnaní s neužívaním 1,08: 95% CI 0,62, 1,87.

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

Vplyv na mužskú fertilitu

Účinky dutasteridu v dávke 0,5 mg/deň na vlastnosti spermy boli hodnotené u zdravých dobrovoľníkov vo veku od 18 do 52 rokov (n=27 u dutasteridu, n=23 u placeba) v priebehu 52 týždňov liečby a 24 týždňov sledovania po liečbe. Po 52 týždňoch bolo pozorované priemerné percentuálne zníženie zo základnej hodnoty celkového počtu spermií, objemu spermy a pohyblivosti

spermií o 23 %, 26 % a 18 % v dutasteridovej skupine po porovnaní so zmenami od základných hodnôt v skupine s placebom. Koncentrácia spermií a morfológia spermií neboli ovplyvnené. Po 24 týždňoch sledovania po liečbe zostala priemerná percentuálna zmena celkového počtu spermií v dutasteridovej skupine o 23 % nižšia, ako bola východisková hodnota. Kým priemerné hodnoty pre všetky parametre vo všetkých časových bodoch zostali v normálnom rozsahu a nezodpovedali vopred definovaným kritériám pre klinicky významnú zmenu (30%), dvaja jednotlivci v dutasteridovej skupine mali po 52 týždňoch liečby počet spermií znížený o viac ako 90 % oproti svojim východiskovým hodnotám s tým, že počas 24-týždňového sledovania došlo k čiastočnej úprave hodnôt. Možnosť zníženia mužskej fertility sa nedá vylúčiť.

Dutasterid v kombinácii s alfa-blokátorom tamsulosínom

V multicentrickej, multinárodnej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií paralelných skupín (štúdia CombAT) bol hodnotný dutasterid v dávke 0,5 mg/deň (n=1623), tamsulosín v dávke 0,4 mg/deň (n=1611) alebo kombinácia dutasteridu 0,5 mg s tamsulosínom 0,4 mg (n=1610) u mužských pacientov so stredne ťažkými až ťažkými príznakmi BHP, s objemom prostaty ≥ 30 ml a hodnotami PSA v rozsahu 1,5-10 ng/ml. Približne 53 % pacientov bolo už skôr liečených inhibítorom 5-alfa-reduktázy alebo alfa-blokátorom. Primárnym koncovým parametrom účinnosti počas prvých dvoch rokov štúdie bola zmena v Medzinárodnej stupnici prostatických symptómov (z angl. International Prostate Symptom Score, IPSS), jedná sa o 8-položkový dotazník založený na AUA-SI s dopĺňujúcou otázkou na kvalitu života. Sekundárne parametre účinnosti v 2 rokoch zahŕňali rýchlosť maximálneho prúdu moču (Q_{max}) a objem prostaty. V hodnotení zmeny v skóre IPSS dosiahla kombinovaná liečba významné zlepšenie oproti dutasteridu od 3. mesiaca a oproti tamsulosínu od 9. mesiaca. V hodnotení zmeny Q_{max} dosiahla kombinovaná liečba významné zlepšenie oproti dutasteridu i tamsulosínu od 6. mesiaca.

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

Sekundárne koncové parametre účinnosti po 4 rokoch liečby zahŕňali dobu do klinickej progresie (definovaná ako súhrn týchto parametrov: zhoršenie IPSS o ≥ 4 body, nežiaduce účinky súvisiace s BHP, ARM, inkontinencia, infekcia močových ciest (IMC) a renálna insuficiencia), zmenu v IPSS (International Prostate Symptom Score), rýchlosť maximálneho prúdu moču (Q_{max}) a objem prostaty. Výsledky po 4 rokoch liečby sú uvedené nižšie:

parametre	časový úsek	kombinácia	dutasterid	tamsulosín
ARM alebo chirurgický zákrok v dôsledku BHP(%)	Výskyt v 48. mesiaci	4,2	5,2	11,9 ^a
klinická progresia* (%)	48. mesiac	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a
IPSS (jednotky)	[východisková hodnota] 48. mesiac (zmena oproti východiskovej hodnote)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^b	[16,4] -3,8 ^a
Q _{max} (ml/sec)	[východisková hodnota] 48. mesiac (zmena oproti východiskovej hodnote)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a

objem prostaty (ml)	[východisková hodnota] 48. mesiac (zmena oproti východiskovej hodnote)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
objem prechodnej zóny prostaty (ml) [#]	[východisková hodnota] 48. mesiac (zmena oproti východiskovej hodnote)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
BHP Impact Index (BII) (jednotky)	[východisková hodnota] 48. mesiac (zmena oproti východiskovej hodnote)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a
IPSS otázka 8 (zdravotný stav súvisiaci s BHP) (jednotky)	[východisková hodnota] 48. mesiac (zmena oproti východiskovej hodnote)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

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

* Klinická progresia bola definovaná ako súhrn týchto parametrov: zhoršenie IPSS o ≥ 4 body, ARM súvisiace s BHP, inkontinencia, IMC a renálna insuficiencia.

[#] Hodnotené vo vybraných miestach (13 % randomizovaných pacientov).

^a Kombinovaná liečba dosiahla signifikantnú významnosť ($p < 0,001$) pri porovnaní s tamsulosínom v 48. mesiaci.

^b Kombinovaná liečba dosiahla signifikantnú významnosť ($p < 0,001$) pri porovnaní s dutasteridom v 48. mesiaci.

Kardiovaskulárne nežiaduce účinky

V 4-ročnej štúdii hodnotiacej dutasterid v kombinácii s tamsulosínom u 4 844 mužov s BHP (štúdia CombAT) bol výskyt zlyhania srdca ako spoločného výrazu v skupine s kombinovanou liečbou (14/1 610; 0,9%) vyšší ako v oboch skupinách s monoterapiou: dutasterid (4/1 623; 0,2%) a tamsulosín (10/1611; 0,6%).

V oddelenej 4-ročnej štúdii hodnotiacej 8 231 mužov vo veku 50 až 75 rokov s predchádzajúcou negatívnou biopsiou na stanovenie rakoviny prostaty a východiskovou hodnotou PSA medzi 2,5 ng/ml až 10,0 ng/ml u mužov vo veku 50 až 60 rokov alebo 3,0 ng/ml až 10,0 ng/ml v prípade mužov starších 60 rokov (štúdia REDUCE) bol vyšší výskyt spoločného výrazu srdcového zlyhania u pacientov užívajúcich dutasterid v dávke 0,5 mg raz denne (30/4 105; 0,7%) v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (16/4 126; 0,4%).

Post-hoc analýza tejto štúdie ukázala vyšší výskyt spoločného výrazu srdcového zlyhania u pacientov užívajúcich dutasterid spolu s alfa-blokátorom (12/1 152; 1,0%) v porovnaní s pacientmi užívajúcimi dutasterid bez alfa-blokátoru (18/2 953; 0,6%), placebo s alfa-blokátorom (1/1 399, < 0,1%) alebo placebo bez alfa-blokátoru (15/2 727; 0,6%) (pozri časť 4.4).

Pri meta-analýze 12 randomizovaných, placebom alebo komparátorom kontrolovaných klinických štúdiách ($n = 18\,802$) hodnotiacich riziko vzniku kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov vyplývajúcich z užívania dutasteridu (v porovnaní s kontrolami) nebolo zistené žiadne konzistentné, štatisticky významné zvýšenie rizika srdcového zlyhania (RR 1,05; 95% CI 0,71, 1,57), akútneho infarktu myokardu (RR 1,00; 95% CI 0,77, 1,30) alebo cievnej mozgovej príhody (RR 1,20; 95% CI 0,88, 1,64).

Rakovina prostaty a high-grade tumory

V 4-ročnom porovnaní placebo a dutasteridu u 8 231 mužov vo veku 50 až 75 rokov s predchádzajúcou negatívnou biopsiou na rakovinu prostaty a východiskovou hodnotou PSA medzi 2,5 ng/ml až 10,0 ng/ml u mužov vo veku 50 až 60 rokov alebo 3,0 ng/ml až 10,0 ng/ml v prípade mužov starších 60 rokov (štúdia REDUCE) boli k dispozícii výsledky biopsie prostaty ihlou (primárne vyžadované protokolom) u 6 706 pacientov pri analýze pre stanovenie Gleasonovho skóre. V tejto štúdii bolo u 1 517 pacientov diagnostikovaná rakovina prostaty. Väčšina prípadov rakoviny prostaty detekovateľných biopsiou v oboch liečených skupinách bola diagnostikovaná ako low-grade

(Gleason skóre 5-6, 70%).

V skupine s dutasteridom (n=29; 0,9%) bol vyšší výskyt rakoviny prostaty s Gleasonovým skóre 8-10 v porovnaní so skupinou s placebom (n=19; 0,6%) ($p=0,15$). V 1. a 2. roku bol počet pacientov s rakovinou s Gleasonovým skóre 8-10 podobný v skupine liečenej dutasteridom (n=17; 0,5%) a v skupine s placebom (n=18; 0,5%). V 3. a 4. roku bolo v skupine liečenej dutasteridom (n=12; 0,5%) diagnostikovaných viac prípadov rakoviny s Gleasonovým skóre 8-10, v porovnaní so skupinou s placebom (n=1; < 0,1%) ($p = 0,0035$). K dispozícii nie sú žiadne dostupné údaje týkajúce sa vplyvu dutasteridu na riziko rakoviny prostaty u mužov po 4 rokoch. Percento pacientov, u ktorých bola diagnostikovaná rakovina prostaty s Gleasonovým skóre 8-10, boli v skupine s dutasteridom konzistentné (0,5% v každom období liečby), naprieč časovými obdobiami štúdie (1. a 2. rok a 3. a 4. rok), zatiaľ čo v skupine s placebom bolo percento pacientov s diagnostikovanou rakovinou prostaty s Gleasonovým skóre 8-10 nižšie počas 3. a 4. roku v porovnaní s 1. a 2. rokom (< 0,1% oproti 0,5%) (pozri časť 4.4). Vo výskyte rakoviny s Gleasonovým skóre 7-10 nebol žiadny rozdiel ($p = 0,81$).

V 2-ročnej follow-up štúdií dopĺňujúcej štúdiu REDUCE neboli identifikované žiadne nové prípady rakoviny prostaty s Gleasonovým skóre 8-10.

V 4-ročnej štúdií BHP (CombAT), v ktorej neboli žiadne biopsie vyžadované protokolom a všetky diagnózy rakoviny prostaty boli založené na odôvodnených biopsiách, bol výskyt rakoviny prostaty s Gleasonovým skóre 8-10 (n=8; 0,5%) u dutasteridu, (n=11; 0,7%) u tamsulosínu a (n=5; 0,3%) pri kombinovanej liečbe.

Štyri rôzne epidemiologické populačné štúdie (z ktorých dve boli založené na celkovej populácii 174 895, jedna na populácii 13 892 a jedna na populácii 38 058) ukázali, že použitie inhibítorov 5-alfa-reduktázy nie je spojené s výskytom high-grade nádorov prostaty, úmrtí spojených s rakovinou prostaty alebo celkovou úmrtnosťou.

Vzťah medzi dutasteridom a high-grade nádormi prostaty nie je zatiaľ objasnený.

Účinky na sexuálne funkcie

Účinky fixnej kombinácie dutasterid tamsulozín na sexuálne funkcie sa hodnotili v dvojito zaslepenej, placebom 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 ($p<0,001$) 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 kombináciou, ktorá bola počas celej doby trvania štúdie hodnotená so štatisticky významnou väčšou spokojnosťou v porovnaní s placebom ($p<0,05$). 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, výskyt nežiaducich udalostí súvisiacich so sexuálnymi funkciami sa pri pokračujúcej liečbe v priebehu času znižuje.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Distribúcia

Dutasterid má veľký distribučný objem (300 až 500 l) a je z veľkej časti (> 99,5 %) viazaný na

plazmatické proteíny. Po každodennom podávaní dosiahnu sérové koncentrácie dutasteridu 65% ustálenej sérovej koncentrácie po 1 mesiaci a približne 90% po 3 mesiacoch. Ustálené sérové koncentrácie (C_{ss}) sú približne 40 ng/ml a sú dosiahnuté približne po 6 mesiacoch podávania dávky 0,5 mg raz denne. Prestup dutasteridu zo séra do spermy je priemerne 11,5 %.

Biotransformácia

In vivo je dutasterid v rozsiahlej miere biotransformovaný. *In vitro* je biotransformovaný izoenzymami 3A4 a 3A5 cytochrómu P450 na 3 monohydroxylované a 1 dihydroxylovaný metabolit.

Po perorálnom podávaní 0,5 mg dutasteridu denne až do dosiahnutia ustálenej plazmatickej koncentrácie sa 1,0 až 15,4 % (priemerne 5,4 %) podanej dávky dutasteridu vylúči v nezmenenej forme stolicou. Zvyšok je vylučovaný stolicou vo forme 4 hlavných metabolitov (z ktorých každý obsahuje 39 %, 21 %, 7 % a 7 % materiálu pochádzajúceho z dutasteridu) a 6 vedľajších metabolitov (na každý z nich pripadá menej ako 5 %). V ľudskom moči sú detekované len stopové množstvá nezmeneného dutasteridu (menej ako 0,1 % dávky).

Eliminácia

Eliminácia dutasteridu je závislá na veľkosti dávky a zdá sa, že jej priebeh môžeme popísať súčasne 2 eliminačnými cestami, jedna je pri klinicky relevantných koncentráciách saturovateľná a druhá nesaturovateľná.

Pri nízkych sérových koncentráciách (menej ako 3 ng/ml) je dutasterid rýchlo odstraňovaný obidvomi eliminačnými cestami- cestou závislou na koncentrácii a aj cestou nezávislou na koncentrácii. Pri jednorazovej dávke 5 mg alebo nižšej bola dokázaná rýchla clearance a krátky eliminačný polčas 3 až 9 dní.

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

Starší ľudia

Farmakokinetika dutasteridu bola hodnotená u 36 zdravých mužov vo veku medzi 24 a 87 rokmi po podaní jednorazovej dávky 5 mg dutasteridu. Nebol pozorovaný významný vplyv veku na expozíciu dutasteridu, ale u mužov mladších 50 rokov mal dutasterid kratší eliminačný polčas. Pri porovnaní vekovej skupiny 50- 69 rokov s vekovou skupinou 70 a viac rokov nebol zistený štatisticky významný rozdiel v eliminačnom polčase dutasteridu.

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Posledné štúdie všeobecnej toxicity, genotoxicity a kancerogenity neodhalili žiadne zvláštne riziko pre človeka.

Štúdie reprodukčnej toxicity u samcov potkanov preukázali zníženie hmotnosti prostaty a semenných mechúrikov, zníženie sekrécie z vedľajších genitálnych žliaz a pokles indikátorov fertility (spôsobený farmakologickým účinkom dutasteridu). Klinický význam týchto nálezov nie je známy.

Tak ako u iných inhibítorov 5-alfa-reduktázy bola po podaní dutasteridu samiciam potkanov a králikov počas gestácie zaznamenaná feminizácia samčích plodov. Dutasterid bol zistený v krvi samíc potkanov po ich párení so samcami, ktorým bol dutasterid podaný. Po podaní dutasteridu samiciam primátov počas gestácie nebola pozorovaná feminizácia samčích plodov pri krvných expozíciách, ktoré značne prevyšovali tie, ktorých výskyt je pravdepodobný u žien cestou mužskej spermy.

Je nepravdepodobné, že by plody mužského pohlavia boli nepriaznivo ovplyvnené po prenose dutasteridu semenom.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1. Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

propylénglykol-monokaprylát
butylhydroxytoluén

Kapsula:

želatína
glycerol
oxid titaničitý (E 171)
triacylglyceroly so stredne dlhým reťazcom
sójový lecitín (môže obsahovať sójový olej) (E 322)

6.2. Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3. Čas použiteľnosti

3 roky

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávať blister v krabíčke na ochranu pred svetlom.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Priesvitný trikompozitný (PVC-PE-PVDC)/Al blister
10, 30, 50, 60 alebo 90 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Dutasterid sa vstrebáva kožou, a preto je nutné zabrániť kontaktu s presakujúcimi kapsulami. Ak dôjde ku kontaktu s presakujúcimi kapsulami, postihnutá oblasť sa musí okamžite umyť vodou a mydlom (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

ARDEZ Pharma, spol. s r.o.
V Borovičkách 278
252 26 Kosov
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

87/0042/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22.február 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2023