SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

DUTAMED 0,5 mg
mäkké kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 0,5 mg dutasteridu.

Pomocná látka so známym účinkom
Každá kapsula obsahuje lecitín (môže obsahovať sójový olej).
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula.
Kapsuly sú nepriehľadné, žlté, podlhovasté mäkké želatínové kapsuly bez potlače, naplnené olejnatou žltkastou tekutinou.

Rozmery mäkkých kapsúl sú: 19,0 mm ± 0,8 mm x 6,9 mm ± 0,4 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Zníženie rizika akútnej retencie moču (AUR) a chirurgického zákroku u pacientov so stredne závažnými až závažnými symptómami BPH.
Informácie o účinkoch liečby a populáciách pacientov sledovaných v klinických skúšaniach, pozri časť 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dospelí (vrátane starších pacientov)
Odporúčaná dávka DUTAMEDU je jedna kapsula (0,5 mg) užitá perorálne jedenkrát denne. Hoci zlepšenie môže byť pozorované veľmi skoro, je možné, že odpoveď na liečbu bude dosiahnutá až po 6 mesiacoch. U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

Osobitné populácie
Porucha funkcie obličiek
Vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku dutasteridu nebol skúmaný. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nepredpokladá potreba úpravy dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene
Vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku dutasteridu nebol skúmaný, preto je potrebné u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene postupovať opatrne (pozri časť 4.4 a časť 5.2). U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je použitie dutasteridu kontraindikované (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania
Kapsuly sa majú prehltnúť celé a nerozhryzené a neotvorené, pretože kontakt s obsahom kapsuly môže vyvolať podráždenie orofaryngeálnej sliznice. Kapsuly sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kombinovaná liečba sa má predpísať po starostlivom zvážení prínosu a rizika vzhľadom na potenciálne zvýšené riziko nežiaducich udalostí (vrátane srdcového zlyhania) a po zvážení možností alternatívnej liečby vrátane monoterapií (pozri časť 4.2).

Karcinóm prostaty a nádory vysokého stupňa
Štúdia REDUCE, 4-ročná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, skúmala vplyv dutasteridu 0,5 mg denne na 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. U mužov užívajúcich DUTAMED je preto potrebné pravidelne vyšetrovať prítomnosť rakoviny prostaty (pozri časť 5.1).

Prostatický špecifický antigén (PSA)
Koncentrácia prostatického špecifického antigénu (PSA) v sére je dôležitou súčasťou detekcie karcinómu prostaty. Dutasterid spôsobuje zníženie priemerných hladín PSA v sére o približne 50 % po 6 mesiacoch liečby.
U pacientov užívajúcich dutasterid sa má po 6 mesiacoch liečby DUTAMEDOM stanoviť nová východisková hodnota PSA. Potom sa odporúča hodnoty PSA pravidelne monitorovať. Každé potvrdené zvýšenie koncentrácie PSA z najnižšej hladiny, ku ktorému dôjde počas liečby DUTAMEDOM, môže signalizovať prítomnosť karcinómu prostaty alebo nedodržiavanie predpísanej liečby DUTAMEDOM a má sa starostlivo vyhodnotiť aj vtedy, ak sú namerané hodnoty ešte v rozpätí referenčných hodnôt u mužov, ktorí neužívajú inhibítor 5-alfa-reduktázy (pozri časť 5.1). U pacienta užívajúceho DUTAMED sa má hodnota PSA interpretovať na základe porovnania s jeho predchádzajúcimi hodnotami PSA.

Po stanovení novej východiskovej hodnoty liečba DUTAMEDOM neinterferuje s použitím PSA ako pomôcky pri diagnostikovaní karcinómu prostaty.
Celkové hladiny PSA v sére sa vrátia k východiskovým hodnotám do 6 mesiacov po prerušení liečby. Pomer voľného k celkovému PSA zostáva nezmenený aj napriek vplyvu DUTAMEDU. Ak sa lekári rozhodnú použiť percento voľného PSA ako pomôcku pri detekcii karcinómu prostaty u mužov podstupujúcich liečbu DUTAMEDOM, úprava jeho hodnoty sa nejaví ako potrebná.

U pacientov s BPH sa pred začatím liečby DUTAMEDOM, a potom v pravidelných intervaloch, musí vykonať digitálne rektálne vyšetrenie, ako aj ďalšie vyšetrenia karcinómu prostaty.

Kardiovaskulárne nežiaduce udalosti
V dvoch štvorročných klinických štúdiách bola incidencia srdcového zlyhania (kombinované označenie pre hlásené nežiaduce udalosti, predovšetkým srdcové zlyhávanie a kongestívne srdcové zlyhávanie) nepatrne vyššia u jedincov užívajúcich kombináciu dutasteridu a alfa-blokátora, predovšetkým tamsulozín, ako u jedincov, ktorí túto kombináciu neužívali. V týchto klinických skúšaniach však bola incidencia srdcového zlyhávania nižšia vo všetkých aktívne liečených skupinách 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).

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 používaní 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.

Poškodené kapsuly
Dutasterid sa vstrebáva cez kožu, preto je nutné zabrániť kontaktu s vytekajúcimi kapsulami u žien, detí a dospievajúcich (pozri časť 4.6). Ak dôjde ku kontaktu s vytekajúcimi kapsulami, postihnutú oblasť je potrebné okamžite umyť mydlom a vodou.

Porucha funkcie pečene
Podanie dutasteridu nebolo skúmané u pacientov s ochorením pečene. Dutasterid 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).

4.5 Liekové a iné interakcie

Informáciu o znížení hladín PSA v sére počas liečby dutasteridom a odporúčania týkajúce sa detekcie karcinómu prostaty, pozri časť 4.4.

Účinky iných liekov na farmakokinetiku dutasteridu

Použitie spolu s inhibítormi CYP3A4 a/alebo inhibítormi P-glykoproteínu:
Dutasterid je eliminovaný predovšetkým metabolizmom. *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 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 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. Ak sa však spozorujú vedľajšie účinky, môže sa zvážiť zníženie frekvencie dávkovania. Je potrebné vziať na vedomie, že v prípade inhibície enzýmu sa môže dlhý polčas ešte viac predĺžiť a môže trvať viac ako 6 mesiacov súbežnej liečby, kým sa dosiahne nový rovnovážny stav.

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

Účinky 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 dvojtýždňovej štúdii (N = 24) u zdravých mužov dutasterid (0,5 mg denne) nemal žiaden účinok na farmakokinetiku tamsulozínu alebo terazosínu. V tejto štúdii nič nenaznačovalo na farmakodynamickú interakciu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Používanie DUTAMEDU je u žien kontraindikované.

Fertilita
U zdravých mužov bol zaznamenaný vplyv na charakteristické vlastnosti spermy (zníženie počtu spermií, objem spermy a motilita spermií) (pozri časť 5.1). Možnosť zníženej mužskej fertility nie je možné vylúčiť.

Gravidita
Dutasterid tak, ako iné inhibítory 5-alfa-reduktázy, inhibuje konverziu testosterónu na dihydrotestosterón, a ak je podávaný gravidnej žene, ktorej plod je mužského pohlavia, môže zabrániť vývoju vonkajších pohlavných orgánov plodu (pozri časť 4.4). V spermiách jedincov užívajúcich 0,5 mg dutasteridu denne sa zistili malé množstvá dutasteridu. Nie je známe, či bude mužský plod nepriaznivo ovplyvnený, ak je jeho matka vystavená spermiám pacienta liečeného dutasteridom (takéto riziko je vyššie počas prvých 16 týždňov gravidity).

Tak ako pri všetkých inhibítoroch 5-alfa-reduktázy sa odporúča, aby v prípadoch kedy pacientova partnerka je, alebo môže byť 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 ľudského mlieka.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na základe farmakodynamických vlastností dutasteridu sa neočakáva, že liečba dutasteridom naruší schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

DUTASTERID AKO MONOTERAPIA

Nežiaduce reakcie sa rozvinuli u približne 19 % z 2 167 pacientov, ktorí užívali dutasterid v dvojročných placebom kontrolovaných skúšaniach fázy III, počas prvého roku liečby. Väčšina nežiaducich udalostí bola mierneho alebo stredne ťažkého stupňa a postihovala reprodukčný systém. Počas ďalších 2 rokov sa v rozšírených otvorených štúdiách nepozorovala žiadna zmena profilu nežiaducich udalostí.

Nasledujúca tabuľka uvádza nežiaduce reakcie hlásené z kontrolovaných klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh. Uvedené nežiaduce udalosti z klinických skúšaní sú posúdené skúšajúcimi ako udalosti súvisiace s liekom (s incidenciou väčšou alebo rovnou 1 %), hlásené s vyššou incidenciou u pacientov liečených dutasteridom v porovnaní s placebom počas prvého roku liečby. Nežiaduce udalosti po uvedení lieku na trh boli identifikované zo spontánnych postmarketingových hlásení, preto skutočná incidencia nie je známa.

Veľmi časté (≥ 1/10); 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); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	**Nežiaduca reakcia**	**Incidencia z údajov z klinickej štúdie**	
		Incidencia počas 1. roku liečby (n = 2 167)	**Incidencia počas 2. roku liečby (n = 1 744)**
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Impotencia*	6,0 %	1,7 %
	Pozmenené (znížené) libido*	3,7 %	0,6 %
	Poruchy ejakulácie*^	1,8 %	0,5 %
	Ochorenia prsníkov+	1,3 %	1,3 %
Poruchy imunitného systému	Alergické reakcie vrátane vyrážky, pruritu, urtikárie, lokalizovaného edému a angioedému	**Incidencia odhadovaná z údajov po uvedení lieku na trh**	
		Neznáme	
Psychické poruchy	Depresia	Neznáme	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (predovšetkým strata telesného ochlpenia), hypertrichóza	Menej časté	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Bolesť a opuch semenníkov	Neznáme	

*Tieto sexuálne nežiaduce udalosti súvisia s liečbou dutasteridom (vrátane monoterapie a kombinácie s tamsulozínom). Tieto nežiaduce udalosti môžu pretrvávať aj po prerušení liečby. Úloha dutasteridu pri ich pretrvávaní nie je známa.

^ Zahŕňajú znížený objem spermy.

+ Zahŕňajú citlivosť prsníkov a zväčšenie prsníkov.

DUTASTERID V KOMBINÁCII S ALFA-BLOKÁTOROM TAMSULOZÍNOM

Údaje zo štvorročnej štúdie CombAT porovnávajúcej dutasterid 0,5 mg (n = 1 623) a tamsulozín 0,4 mg (n = 1 611) jedenkrát denne podávaných samostatne a v kombinácii (n = 1 610) ukázali, že incidencia všetkých nežiaducich udalostí posúdených skúšajúcim ako súvisiace s liekom počas prvého, druhého, tretieho a štvrtého roku liečby, bola pri liečbe kombináciou dutasterid/tamsulozín 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 dôsledkom vyššej incidencie porúch reprodukčného systému, najmä porúch ejakulácie, pozorovaných v tejto skupine.

Nasledujúce nežiaduce udalosti posúdené skúšajúcim ako súvisiace s liekom sa hlásili s incidenciou vyššou alebo rovnou 1 % počas prvého roku liečby v štúdii CombAT; incidencia týchto udalostí počas štyroch rokov liečby je uvedená v nasledujúcej tabuľke:

Trieda orgánových systémov	**Nežiaduca reakcia**	**Incidencia počas obdobia liečby**			
		1. rok	2. rok	3. rok	4. rok
	Kombinácia[a] (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	Závraty				
	Kombinácia[a]	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	Srdcové zlyhanie (kompozitný termín[b])				
	Kombinácia[a]	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[c]				
	Kombinácia[a]	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[c]				
	Kombinácia[a]	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[c ^]				
	Kombinácia[a]	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 %
	Ochorenia prsníkov[d]				
	Kombinácia[a]	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 %

[a] Kombinácia = dutasterid 0,5 mg jedenkrát denne plus tamsulozín 0,4 mg jedenkrát denne.

[b] Srdcové zlyhanie ako kompozitný termín zahŕňajúci kongestívne srdcové 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, zlyhanie oboch srdcových komôr, kardiopulmonálne zlyhanie, kongestívnu kardiomyopatiu.

[c] Tieto sexuálne nežiaduce udalosti súvisia s liečbou dutasteridom (vrátane monoterapie a kombinácie s tamsulozínom). Tieto nežiaduce udalosti môžu pretrvávať po prerušení liečby. Úloha dutasteridu pri ich pretrvávaní nie je známa.

[d] Zahŕňajú citlivosť prsníkov a zväčšenie prsníkov.

^ 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, ktorí dostávali placebo (pozri časti 4.4 a 5.1). Nestanovilo sa, či účinok dutasteridu na zníženie objemu prostaty, alebo faktory súvisiace so štúdiou, ovplyvnili výsledky tejto štúdie.

V klinických skúšaniach a po uvedení lieku na trh bol hlásený nasledujúci nežiaduci účinok: karcinóm 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 reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V štúdiách s dutasteridom boli dobrovoľníkom podávané jednorazové denné dávky dutasteridu až do 40 mg/deň (80-násobok terapeutickej dávky) počas 7 dní bez signifikantných obáv týkajúcich sa bezpečnosti. V klinických štúdiách, v ktorých boli osobám denne podávané 5 mg dávky počas 6 mesiacov, neboli zaznamenané žiadne ďalšie nežiaduce účinky okrem tých, ktoré boli pozorované pri terapeutických dávkach 0,5 mg. Neexistuje žiadne špecifické antidotum pre dutasterid, a preto sa má pri podozrení na predávkovanie podľa potreby poskytnúť 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 redukciu DHT je závislý od dávky a je pozorovaný do 1 - 2 týždňov (85 % a 90 % redukcia, v uvedenom poradí).

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

Účinok na objem prostaty:
Signifikantné redukcie objemu prostaty boli detegované už po jednom mesiaci po začatí liečby a redukcie pokračovali až do 24. mesiaca ($p < 0,001$). Dutasterid viedol k priemernej redukcii celkového objemu prostaty o 23,6 % (z východiskovej hodnoty 54,9 ml na 42,1 ml) v 12. mesiaci v porovnaní s priemernou 0,5 % redukciou (z 54,0 ml na 53,7 ml) v skupine s placebom. Signifikantné ($p < 0,001$) redukcie sa tiež vyskytli v prechodnej zóne objemu prostaty už po jednom mesiaci a pokračovali až do 24. mesiaca, s priemernou redukciou v prechodnej zóne objemu prostaty o 17,8 % (z východiskovej hodnoty 26,8 ml na 21,4 ml) v skupine s dutasteridom v porovnaní s priemerným zvýšením o 7,9 % (z 26,8 ml na 27,5 ml) v skupine s placebom v 12. mesiaci. Redukcia objemu prostaty pozorovaná počas prvých dvoch rokov dvojito zaslepenej liečby sa udržiavala aj počas ďalších 2 rokov otvorených rozšírených štúdií. Redukcia vo veľkosti prostaty viedla k zlepšeniu symptómov a znížila 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 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 rozšírené otvorené so všetkými pacientmi zotrvávajúcimi v štúdii, ktorí užívali dutasterid v rovnakej dávke 0,5 mg. 37 % pacientov pôvodne randomizovaných na užívanie placeba a 40 % pacientov randomizovaných na užívanie dutasteridu zotrvalo v štúdii 4 roky. Väčšina (71 %) z 2 340 jedincov v predĺženej otvorenej štúdii dokončila ďalšie 2 roky otvorenej liečby.

Najdôležitejšími parametrami klinickej účinnosti bol Index symptómov podľa 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 dutasteridom sa zlepšila o 3,2; 3,8 a 4,5 bodu, v uvedenom poradí. 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 východisková hodnota Q_{max} v štúdiách bola približne 10 ml/sekunda (normálny Q_{max} ≥ 15 ml/sek.). Po jednom a dvoch rokoch liečby sa prietok v skupine s placebom zlepšil o 0,8 a 0,9 ml/sek. a 1,7 a 2,0 ml/sek. v skupine s dutasteridom. 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 (AUR) a chirurgická intervencia:
Po dvoch rokoch liečby bola incidencia AUR v skupine s placebom 4,2 % oproti 1,8 % v skupine s dutasteridom (57 % zníženie rizika). Tento rozdiel je štatisticky signifikantný a znamená, že 42 pacientov (95 % IS 30 - 73) musí byť liečených počas dvoch rokov, aby sa zabránilo jednému prípadu AUR.

Incidencia chirurgického zákroku súvisiaceho s BPH bola po dvoch rokoch 4,1 % v skupine s placebom a 2,2 % v skupine s dutasteridom (48 % zníženie rizika). Tento rozdiel je štatisticky signifikantný a znamená, že 51 pacientov (95 % IS 33 - 109) musí byť liečených počas dvoch rokov, aby sa zabránilo jednej chirurgickej intervencii.

Stav vlasového rozloženia
Účinok dutasteridu na rozloženie vlasov počas fázy III programu formálne nebol skúmaný, 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 bola hodnotená v jednoročnej štúdii u zdravých mužov. 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). Aj keď hladiny TSH boli premenlivé, medián rozsahov TSH (1,4 - 1,9 MCIU/ml) zostal v rámci referenčných limitov (0,5 - 5/6 MCIU/ml), hladiny voľného tyroxínu boli stabilné v rámci referenčného rozsahu a podobné pri placebe, a aj v liečbe dutasteridom, zmeny v TSH však 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 do predĺženej dvojročnej otvorenej štúdii, boli hlásené 2 prípady karcinómu prsníka u pacientov liečených dutasteridom a 1 prípad u pacienta dostávajúceho 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 ďalšie prípady karcinómu prsníka v žiadnej z liečebných skupín.

Dve prípadové kontrolné epidemiologické štúdie, 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 ≥ 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 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 východiskových hodnôt v celkovom počte spermií 23 %, v objeme spermy 26 % a v motilite spermií 18 % po prepočte na zmeny oproti východiskovým hodnotám 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 východiskové hodnoty. Zatiaľ čo priemerné hodnoty pre všetky parametre zostali vo všetkých časových bodoch v rámci referenčných rozsahov a nesplnili vopred definované kritériá pre klinicky signifikantnú zmenu (30 %), dvaja jedinci v skupine s dutasteridom mali v 52. týždni zníženia v počte spermií vyššie ako 90 % od východiskových hodnôt, s čiastočným obnovením počas 24-týždňového sledovania. Možnosť zníženej mužskej fertility nie je možné 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 hodnotila u mužov so stredne ťažkými až ťažkými symptómami benígnej hyperplázie prostaty (BPH), ktorí mali prostatu ≥ 30 ml a hodnotu PSA v rozmedzí 1,5 - 10 ng/ml v multicentrickej, medzinárodnej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii s paralelnými skupinami (štúdia CombAT). Približne 53 % jedincov bolo predtým liečených inhibítorom 5-alfa-reduktázy alebo alfa-blokátorom. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti počas prvých dvoch rokov liečby bola zmena medzinárodného skóre symptómov prostaty (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.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti po 4 rokoch liečby bol čas do výskytu prvej epizódy AUR alebo do potreby chirurgického zákroku súvisiaceho s BPH. Po 4 rokoch liečby sa pri kombinovanej liečbe štatisticky signifikantne 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. Incidencia AUR alebo chirurgického zákroku súvisiaceho s BPH bola do 4. roku 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 %]). Incidencia AUR alebo chirurgického zákroku súvisiaceho s BPH do 4. roka bola 4,2 % pri kombinovanej liečbe a 5,2 % pri dutasteride.

Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti po 4 rokoch liečby zahŕňali čas do klinickej progresie (definovanej ako kompozit zhoršenia skóre IPSS o ≥ 4 body, epizód AUR súvisiacich s BPH, inkontinencie, infekcie močových ciest (UTI) a renálnej insuficiencie), zmenu medzinárodného skóre symptómov prostaty (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 (%)	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/sek.)	[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 (% zmeny oproti východiskovej hodnote)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Objem prechodnej zóny prostaty (ml)#	[Východisková hodnota] 48. mesiac (% zmeny 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 ako kompozit zhoršenia skóre IPSS o ≥ 4 body, epizód AUR súvisiacich s BPH, inkontinencie, UTI a renálnej insuficiencie.
# Meraný vo vybraných pracoviskách klinického skúšania (13 % randomizovaných pacientov)
a. Pri kombinácii sa dosiahlo signifikantné zlepšenie (p < 0,001) oproti tamsulozínu v 48. mesiaci
b. Pri kombinácii sa dosiahlo významné zlepšenie (p < 0,001) oproti dutasteridu v 48. mesiaci

Kardiovaskulárne nežiaduce udalosti:
V štvorročnej štúdii BPH s dutasteridom v kombinácii s tamsulozínom, ktorá bola vykonaná u 4 844 mužov (štúdia CombAT), bola incidencia srdcového zlyhania ako kompozitného termínu

v skupine s kombináciou (14/1 610; 0,9 %) vyššia ako v skupine s 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 karcinóm prostaty a s východiskovou hodnotou PSA medzi 2,5 ng/ml a 10,0 ng/ml u 50- až 60-ročných mužov, alebo medzi 3 ng/ml a 10,0 ng/ml u mužov starších ako 60 rokov (štúdia REDUCE) bola vyššia incidencia srdcového zlyhania ako kompozitného termínu u jedincov, ktorí užívali dutasterid v dávke 0,5 mg jedenkrát denne (30/4 105, 0,7 %) v porovnaní s jedincami, ktorí dostávali placebo (16/4 126, 0,4 %). *Post hoc* analýza tejto štúdie preukázala vyššiu incidenciu srdcového zlyhania ako kompozitného termínu u jedincov užívajúcich dutasterid a alfa-blokátor súbežne (12/1 152, 1,0 %), v porovnaní s jedincami, ktorí užívali dutasterid a neužívali alfa-blokátor (18/2 953, 0,6 %), ktorí dostávali placebo a užívali alfa-blokátor (1/1 399, < 0,1 %), alebo ktorí dostávali placebo a neužívali alfa-blokátor (15/2 727, 0,6 %) (pozri časť 4.4).

V metaanalýze 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).

Karcinóm 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 karcinóm prostaty a s východiskovou hodnotou PSA medzi 2,5 ng/ml a 10,0 ng/ml u 50- až 60-ročných mužov, alebo medzi 3 ng/ml a 10,0 ng/ml u mužov starších ako 60 rokov (štúdia REDUCE), boli u 6 706 jedincov k dispozícii údaje o ihlovej biopsii prostaty (primárne vyžiadanej protokolom) na analýzu zameranú na určenie Gleasonovho skóre. V tejto štúdii sa u 1 517 jedincov stanovila diagnóza karcinóm prostaty. Väčšina karcinómov prostaty detegovateľných biopsiou v oboch liečebných skupinách bola diagnostikovaná ako karcinómy nízkeho stupňa (Gleasonovo skóre 5 - 6, 70 %).

Zaznamenala sa vyššia incidencia karcinómov prostaty s Gleasonovým skóre 8 - 10 v skupine s dutasteridom (n = 29, 0,9 %) v porovnaní so skupinou s placebom (n = 19, 0,6 %) (p = 0,15). V 1. - 2. roku liečby bol počet jedincov s karcinómami s Gleasonovým skóre 8 - 10 v skupine s dutasteridom (n = 17, 0,5 %) a v skupine s placebom (n = 18, 0,5 %) podobný. V 3. - 4. roku liečby sa diagnostikoval vyšší počet karcinómov s Gleasonovým skóre 8 - 10 v skupine s dutasteridom (n = 12, 0,5 %) v porovnaní so skupinou s placebom (n = 1, < 0,1 %) (p = 0,0035). K dispozícii nie sú údaje o vplyve dutasteridu po 4 rokoch liečby u mužov s rizikom vzniku karcinómu prostaty. Percento jedincov s diagnostikovaným karcinómom s Gleasonovým skóre 8 - 10, bolo v rámci časových období štúdie (1. - 2. rok a 3. - 4. rok) zhodné v skupine s dutasteridom (0,5 % v každom časovom období), kým v skupine s placebom bolo percento jedincov s diagnostikovaným karcinómom 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 karcinómu prostaty sa zakladali na *for-cause* (diagnostických) biopsiách, bola incidencia karcinómu s Gleasonovým skóre 8 - 10 pri dutasteride (n = 8, 0,5 %), pri tamsulozíne (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 používanie inhibítorov 5-alfa-reduktázy nesúvisí s výskytom rakoviny prostaty vysokého stupňa, ani s rakovinou prostaty, či s celkovou mortalitou.

Súvislosť medzi dutasteridom a karcinómom prostaty vysokého stupňa nie je jasný.

Účinky na sexuálne funkcie:
Účinky fixnej kombinácie dutasterid-tamsulozín na sexuálne funkcie sa hodnotili v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii 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 štúdii 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 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.

Distribúcia
Dutasterid má veľký distribučný objem (300 až 500 l) a je silne 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 dávkovaní 0,5 mg jedenkrát denne. Oddelenie dutasteridu zo séra do spermy bolo v priemere 11,5 %.

Biotransformácia
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 % (priemer 5,4 %) 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 (menej ako 5 % každý). V ľudskom moči sú detegované len stopové množstvá nezmeneného dutasteridu (menej ako 0,1 % dávky).

Eliminácia
Eliminácia dutasteridu je dávkovo závislá a zdá sa, že pre proces sú charakteristické dve paralelné cesty eliminácie, 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 cestami eliminácie, 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 cesta eliminácie a polčas je približne 3 - 5 týždňov.

Staršie osoby
Farmakokinetické vlastnosti dutasteridu boli hodnotené u 36 zdravých mužov vo veku medzi 24 a 87 rokov po podaní 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.

Porucha funkcie obličiek
Vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku dutasteridu nebol skúmaný. Menej ako 0,1 % ustálenej 0,5 mg dávky dutasteridu 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).

Porucha funkcie pečene
Vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku dutasteridu nebol skúmaný (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).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Súčasné štúdie všeobecnej toxicity, genotoxicity a karcinogenity nepreukázali žiadne konkrétne riziko pre ľudí.

Štúdie reprodukčnej toxicity u samcov 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 zistení nie je známy.

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 samíc 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 ľudských spermiách. Nie je pravdepodobné, že mužský plod bude nepriaznivo postihnutý po transfere dutasteridu spermiami.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:
butylhydroxytoluén (E321)
glycerolmonokaprylokaprát (typ I)

Obal kapsuly:
želatína
glycerol
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)

Ďalšie zložky:
triglyceridy so stredne dlhým reťazcom
lecitín (môže obsahovať sójový olej) (E322)
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biele nepriehľadné PVC/PVDC/Al blistre obsahujú 10, 30, 50, 60 a 90 kapsúl.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Dutasterid sa absorbuje cez kožu, a preto sa musí zabrániť kontaktu s kapsulami s vytekajúcim obsahom. Ak došlo ku kontaktu s kapsulami s vytekajúcim obsahom, postihnutá oblasť 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

87/0132/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15.apríl 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2020