

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ADADUT 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 v stopovom množstve (môže obsahovať sójový olej) (E322) a 299,46 mg propylénglykol-monokaprylátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula

ADADUT mäkké kapsuly sú podlhovasté mäkké želatínové kapsuly (približne 16,5 x 6,5 mm) svetlo žltej farby, naplnenej transparentnou tekutinou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

Informácie o účinkoch liečby a populáciách pacientov skúmaných v rámci klinických skúšaní si pozrite, prosím, v časti 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

ADADUT sa môže 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 ADADUTU je jedna kapsula (0,5 mg) užitá perorálne raz denne. Kapsuly sa majú prehĺtať celé, nie požuté alebo otvorené, 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 nebol doposiaľ predmetom skúšania. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nepredpokladá úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Keďže vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku dutasteridu doposiaľ nebol študovaný, treba u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene postupovať obozretne (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene je použitie dutasteridu kontraindikované (pozri časť 4.3).

4.3 Kontraindikácie

ADADUT je kontraindikovaný u:

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kombinovaná terapia by sa mala 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).

Tento liek obsahuje lecitín (môže obsahovať sójový olej). Ak ste alergický na arašidy alebo sóju, neužívajte tento liek.

Kardiovaskulárne nežiaduce udalosti V dvoch 4-ročných klinických štúdiách bol výskyt zlyhania srdca (spoločný výraz pre zaznamenané príhody najmä zlyhania srdca a kongestívneho zlyhania srdca) častejší u jedincov užívajúcich kombináciu dutasteridu a niektorého alfablokátora, hlavne tamsulozínu, než u jedincov, ktorí neužívali túto kombináciu. V týchto klinických skúšaníach však bola incidencia srdcového zlyhávania nižšia vo všetkých skupinách liečených aktívnymi 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).

Prostatický špecifický antigén (PSA)

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 užívajú 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 by sa malo starostlivo vyhodnotiť, a to aj vtedy, ak sú tieto hodnoty ešte v rámci normálneho rozpätia u mužov, ktorí neužívajú inhibítora 5 α -reduktázy (pozri časť 5.1). U pacienta, ktorý užíva dutasterid, sa musí 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 použiť bezpercentný PSA ako pomôcku pri detekcii rakoviny prostaty u mužov, ktorí podstupujú liečbu dutasteridom, žiadna úprava jeho hodnoty nie je potrebná.

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

Rakovina prostaty a nádory vysokého stupňa

Štúdia REDUCE, 4-ročná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, skúmala účinok dutasteridu 0,5 mg denne u pacientov s vysokým rizikom vzniku rakoviny prostaty (zahŕňala mužov vo veku 50 až 75 rokov, s hladinou PSA od 2,5 do 10 ng/ml a s negatívnou biopsiou prostaty 6 mesiacov pred zaradením do štúdie) v porovnaní s placebom. Výsledky tejto štúdie odhalili vyššiu incidenciu karcinómov prostaty s Gleasonovým skóre 8 - 10 u mužov liečených dutasteridom (n = 29, 0,9 %) v porovnaní s mužmi užívajúcimi placebo (n = 19, 0,6 %). Súvislosť medzi dutasteridom a karcinómami prostaty s Gleasonovým skóre 8 - 10 nie je jasná. Mužov užívajúcich dutasterid je preto potrebné pravidelne vyšetrovať na prítomnosť rakoviny prostaty (pozri časť 5.1).

Vytekajúce kapsuly

Dutasterid sa absorbuje cez kožu, preto sa ženy, deti a dospievajúci musia vyhnúť kontaktu s vytekajúcimi kapsulami (pozri časť 4.6). Ak dôjde ku kontaktu s vytekajúcimi 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 ťažkou 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 skúšaníach a v období po uvedení lieku na trh, bola zriedkavo hlásená rakovina prsníka. Epidemiologické štúdie však nepreukázali zvýšenie rizika vzniku rakoviny prsníka u mužov pri užívaní inhibítorov 5 alfa reduktázy (pozri časť 5.1). Lekári majú poučiť svojich pacientov, aby okamžite hlásili akékoľvek zmeny v tkanive prsníka, akými sú hrčky alebo výtok z bradaviek.

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

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 sa vylučuje najmä metabolizmom. *In vitro* štúdie ukazujú, že tento metabolizmus je katalyzovaný prostredníctvom CYP3A4 a CYP3A5. Neuskutočnili sa žiadne formálne interakčné štúdie s účinnými 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 (mierne inhibítory CYP3A4 a inhibítory P-glykoproteínu) ako u iných pacientov.

Dlhodobá kombinácia dutasteridu s liekmi, ktoré sú účinnými inhibítormi enzýmu CYP3A4 (napr. ritonavir, indinavir, nefazodón, itraconazol, ketokonazol podávané perorálne) môže zvýšiť sérové koncentrácie dutasteridu. Ďalšia inhibícia 5-alfa-reduktázy pri zvýšenej expozícii dutasteridu nie je pravdepodobná. Zníženie frekvencie dávok dutasteridu sa však môže zväziť, ak 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 cholestyramínu 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 dvojtyždňovej štúdií (N=24) u zdravých mužov dutasterid (0,5 mg denne) nemal žiaden účinok na farmakokinetiku tamsulozínu alebo terazosínu. V tejto štúdií neboli ani žiadne znaky farmakodynamickej interakcie.

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 dutasterid 0,5 mg denne boli získané malé množstvá 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 inhibítov 5-alfa-reduktázy sa odporúča, aby v prípadoch, keď pacientova partnerka je gravidná alebo je potenciálne gravidná, pacient zabránil expozícii partnerky spermiám použitím prezervatívu.

Informácie o predklinických údajoch si pozrite v časti 5.3.

Dojčenie

Nie je známe, či sa dutasterid vylučuje do ľudského 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 reakcie sa rozvinuli približne u 19 % z 2 167 pacientov, ktorí užívali dutasterid v dvojročných placebo kontrolovaných štúdiách fázy III, počas prvého roku liečby. Väčšina udalostí bola mierneho alebo stredne ťažkého stupňa a vyskytovala sa v reprodukčnom systéme. Počas ďalších 2 rokov sa v rozšírených otvorených štúdiách nepozorovala žiadna zmena profilu nežiaducich udalostí.

Nasledovná tabuľka uvádza nežiaduce reakcie z kontrolovaných klinických skúšaní a z postmarketingových skúseností. Uvedené nežiaduce udalosti z klinických skúšaní sú účinky posúdené skúšajúcimi ako súvisiace s liekom (s incidenciou väčšou alebo rovnou 1 %), ktorých výskyt bol vyšší 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 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 %
	Pozmenené (znížené) libido*	3,7 %	0,6 %
	Poruchy ejakulácie* ^	1,8 %	0,5 %
	Ochorenia prsníkov ⁺	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 udalosti sú spojené s liečbou dutasteridom (zahŕňajúc monoterapiu a kombináciu s tamsulozínom). Tieto nežiaduce udalosti môžu pretrvávať aj po prerušení liečby. Úloha dutasteridu v tomto pretrvávaní nie je známa.

⁺ Zahŕňa citlivosť prsníkov a ich zväčšenie.

[^] Zahŕňa znížený objem spermy.

Dutasterid v kombinácii s alfablokátorom tamsulozínom

Údaje zo štvorročnej 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 udalosti kvalifikované skúšajúcimi ako súvisiace so študijnými liekmi, ktorých výskyt bol väčší alebo rovnajúci sa 1 %; výskyt týchto udalostí počas štyroch rokov liečby je uvedený v nasledujúcej tabuľke:

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Výskyt 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	Závrat				
	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	Zlyhanie srdca (spoločný výraz ^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 %
Poruchy 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 raz denne plus tamsulozín 0,4 mg raz denne.

^b 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.

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

^d Zahŕňa citlivosť prsníkov a ich zväčšenie.

[^] Zahŕňa 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 štúdiách a po uvedení lieku na trh bolo hlásené nasledujúce: 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 s dutasteridom boli dobrovoľníkom podávané jednorazové denné dávky dutasteridu až do 40 mg/deň (80-násobok terapeutickú dávku) počas 7 dní bez významných znepokojení ohľadom bezpečnosti. V klinických štúdiách, v ktorých boli osobám 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: G04C B02

Dutasterid znižuje hladiny cirkulujúceho dihydrotestosterónu (DHT) inhibovaním izoenzymov 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 v priebehu 1–2 týždňov (85 % a 90 % redukcia v uvedenom poradí).

U pacientov s BPH liečených dutasteridom dávkou 0,5 mg/deň bolo priemerné zníženie v sérovom DHT 94 % po 1 roku a 93 % zníženie po 2 rokoch a priemerné zvýšenie v sérovom testostérone bolo 19 % po 1 aj po 2 rokoch.

Účinok na objem prostaty

Signifikantné redukcie objemu prostaty boli detekované 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 redukciou o 0,5 % (z 54,0 ml na 53,7 ml) v skupine s placebo. 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 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 sa udržiavalo aj počas ďalších 2 rokov otvorených predĺžených štúdií. Redukcia 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, placebo kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdiách primárnej účinnosti. Štúdie potom pokračovali do 4 rokov ako predĺžené otvorené 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 v rámci predĺženej otvorenej štúdie ďalšie 2 roky otvorenej liečby.

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

AUA-SI je 7-položkový dotazník o symptómoch týkajúcich sa BPH s maximálnym bodovým skóre 35. Na začiatku štúdií mali pacienti priemerné skóre približne 17. Po šesťmesačnej, jedno- a dvojročnej liečbe 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. 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 predĺžených otvorených štúdií.

Q_{max} (maximálny prietok moču)

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

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 významný a znamená, že 42 pacientov (95 % CI 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 významný a znamená, že 51 pacientov (95 % CI 33–109) musí byť liečených po dobu dvoch rokov, aby sa zabránilo jednej chirurgickej intervencii.

Poruchy vlasov

Účinok dutasteridu na rozloženie vlasov sa počas fázy III programu formálne neskúmal, inhibítory 5-alfa-reduktázy však môžu znížiť stratu vlasov a môžu vyvolať rast vlasov u jedincov s mužským typom vypadávania vlasov (mužskou androgenetickou alopciou).

Funkcia štítnej žľazy

Funkcia štítnej žľazy u zdravých mužov bola vyhodnotená v jednoročnej štúdií. Hladiny voľného tyroxínu boli počas liečby dutasteridom stabilné, ale hladiny TSH boli na konci jednoročnej liečby v porovnaní s placebom mierne zvýšené (o 0,4 MCIU/ml). 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 významné. V žiadnej klinickej štúdií 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 dvojročnej otvorenej štúdií, boli hlásené 2 prípady 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 hlásené 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 užívaní inhibítorov 5 ARI (pozri časť 4.4).

Výsledky prvej štúdie neodhalili pozitívnu súvislosť s rakovinou prsníka u mužov (relatívne riziko pri ≥ 1 -ročnom používaní pred diagnostikovaním rakoviny prsníka v porovnaní s < 1 -ročným používaním: 0,70; 95 % IS: 0,34; 1,45). V druhej štúdii bol odhadovaný pomer rizík (odds ratio) pre rakovinu prsníka súvisiacu s užívaním inhibítorov 5- alfa reduktázy v porovnaní s ich neužívaním: 1,08; 95 % IS: 0,62; 1,87).

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

Účinky na mužskú fertilitu

Účinky dutasteridu v dávke 0,5 mg/deň na charakteristické vlastnosti spermy boli hodnotené u zdravých dobrovoľníkov vo veku 18 až 52 rokov (n=27 u dutasteridu, n=23 u 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 spermíí 23 %, v objeme spermy 26 % a v motilite spermíí 18% po prepočte na zmeny od východiskových hodnôt v skupine s placebom. Koncentrácia spermíí a morfológia spermíí nebola ovplyvnená. Po 24 týždňoch sledovania zostala priemerná percentuálna zmena v celkovom počte spermíí v skupine s dutasteridom o 23 % nižšia ako bola východisková hodnota. 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 zníženia 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 alfablokátorom 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 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 alfablokátorom. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti počas prvých 2 rokov liečby bola zmena medzinárodného skóre symptómov prostaty (International Prostate Symptom Score – IPSS), čo je 8-položkový dotazník 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 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 % CI 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 % CI –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 koncové ukazovatele účinnosti po 4 rokoch liečby zahŕňali čas do klinickej progresie (definovanej ako kombinácia: zhoršenia skóre IPSS o ≥ 4 body, epizódy AUR súvisiace 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 bod	Kombinácia	Dutasterid	Tamsulozín
AUR alebo chirurgický zákrok súvisiaci s BPH (%)	Výskyt v 48. mesiaci	4,2	5,2	11,9a
Klinická progresia* (%)	48. mesiac	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (jednotky)	[Východisková hodnota] 48. mesiac (zmena oproti východiskovej hodnote)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Q _{max} (ml/s)	[Východisková hodnota] 48. mesiac (zmena oproti východiskovej hodnote)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Objem prostaty (ml)	[Východisková hodnota] 48. mesiac (zmena oproti východiskovej hodnote)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Objem prechodnej zóny prostaty (ml)#	[Východisková hodnota] 48. mesiac (zmena oproti východiskovej hodnote)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
BPH Index dopadu (BII) (jednotky)	[Východisková hodnota] 48. mesiac (zmena oproti východiskovej hodnote)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
IPSS otázka 8 (zdravotný stav vo vzťahu k BPH) (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 oproti východiskovej hodnote sú upravené priemerné zmeny.

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

Merané na vybraných pracoviskách štúdie (13 % randomizovaných pacientov)

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

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

Kardiovaskulárne nežiaduce udalosti V 4-ročnej štúdiu 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 samostatnej 4-ročnej štúdiu na 8 231 mužoch 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 spoločného výrazu zlyhanie srdca u jedincov užívajúcich dutasterid 0,5 mg 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 spoločného výrazu zlyhanie srdca u jedincov súčasne užívajúcich dutasterid a alfablokátor (12/1 152, 1,0 %) v porovnaní so subjektmi užívajúcimi dutasterid a žiaden alfablokátor (18/2 953, 0,6 %), placebo a alfablokátor (1/1 399, <0,1 %), alebo placebo a žiaden alfablokátor (15/2 727, 0,6 %) (pozri časť 4.4).

V metaanalýze 12 randomizovaných, placebo alebo komparátorom kontrolovaných klinických štúdií (n = 18 802), ktoré hodnotili riziko vzniku kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí pri užívaní dutasteridu (v porovnaní s kontrolami), sa nezistilo konzistentné štatisticky významné zvýšenie rizika vzniku srdcového zlyhania (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 dutasterinu, ktorá sa uskutočnila na 8 231 mužoch 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 liečebnej skupine s dutasteridom (n=29, 0,9 %) vyšší, ako v liečebnej 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 placebom (n=18, 0,5 %). V 3.–4. roku bol v liečebnej skupine s dutasteridom (n=12, 0,5 %) diagnostikovaných viac rakovín prostaty s Gleasonovým skóre 8–10, ako v liečebnej skupine s placebom (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 u skupiny 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 %) (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 u dutasteridu (n=8, 0,5 %), u tamsulozínu (n=11, 0,7 %) a u kombinovanej terapie (n=5, 0,3 %).

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

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, placebom kontrolovanej štúdií u sexuálne aktívnych mužov s BPH (n=243 kombinácia dutasterid-tamsulozín, n=246 placebo). V skupine s kombinovanou liečbou sa po 12 mesiacoch pozorovalo štatisticky významné (p<0,001) väčšie zníženie (zhoršenie) skóre dotazníka sexuálneho zdravia mužov (Men's Sexual Health Questionnaire, MSHQ). Zníženie skóre súviselo hlavne so zhoršením domén týkajúcich ejakulácie a celkovej spokojnosti a nie domén týkajúcich sa erekcie. Tieto účinky nemali vplyv na to, ako účastníci štúdie vnímali liečbu kombináciou dutasterid-tamsulozín, 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 udalosti vyskytli v priebehu 12 mesiacov liečby a približne polovica z nich odznela do 6 mesiacov po ukončení liečby.

Je známe, že kombinácia dutasterid-tamsulozín a dutasterid v monoterapii spôsobujú nežiaduce udalosti 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 sa maximálne sérové koncentrácie dutasteridu dosiahnu 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_{ss}) 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*, dutasterid je metabolizovaný cytochrómom P450 3A4 a 3A5 na tri monohydroxylované 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 v nezmenenej forme ako dutasterid stolicou. Zvyšok sa vylučuje stolicou vo forme 4 hlavných metabolitov, z ktorých každý obsahuje 39 %, 21 %, 7 % a 7 % látok súvisiacich s liekom a 6 vedľajších metabolitov (každý menej ako 5 %). V ľudskom moči sú detegované 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 sérových koncentráciách (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 rokmi 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 50–69-ročných so skupinou starších ako 70-ročných.

Porucha funkcie obličiek

Vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku dutasteridu nebol doposiaľ predmetom skúšania. 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 signifikantné zvýšenie plazmatických koncentrácií dutasteridu (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku dutasteridu sa neskúmal (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

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

Štúdie reprodukčnej toxicity u samčích potkanov ukázali zníženú hmotnosť prostaty a semenných mechúrikov, zníženú sekréciu z vedľajších genitálnych žliaz a redukciu v indexoch fertility (spôsobenú farmakologickým účinkom dutasteridu). 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 v spermiiach človeka. Je nepravdepodobné, že mužský plod bude nepriaznivo postihnutý transferom dutasteridu spermiami.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

propylénglykol monokaprylát
butylhydroxytoluén

Obal kapsuly:

želatína
glycerol
oxid titaničitý (E171)
stredne nasýtené triacylglyceroly
lecitín (môže obsahovať sójový olej) (E322)

6.2. Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

36 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

Uchovávať v pôvodnom vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Transparentný Triplex (PVC-PE-PVDC)/hliníkový blister.
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, preto je treba zabrániť kontaktu s vytekajúcimi kapsulami. Ak došlo ku kontaktu s vytekajúcimi 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 REGISTRÁCI

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów
Polsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

87/0209/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. júl 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2021