

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Avodart 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 (ktorý 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 označené GX CE2.

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 skúmaných v klinických skúšaniach, pozri časť 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Avodart možno podávať samotný alebo v kombinácii s alfablokátorom tamsulozínom (0,4 mg) (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

Dospelí (vrátane starších osôb)

Odporúčaná dávka Avodartu je jedna kapsula (0,5 mg) podaná perorálne jedenkrát denne. Kapsuly sa majú prehltnúť celé a nie rozhryzené alebo otvorené, pretože kontakt s obsahom kapsuly môže vyvolať podráždenie orofaryngeálnej sliznice. Kapsuly sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. Hoci zlepšenie môže byť pozorované veľmi skoro, je možné, že odpoveď na liečbu sa dosiahne až po 6 mesiacoch. U starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania.

Porucha funkcie obličiek

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

4.3 Kontraindikácie

Avodart je kontraindikovaný:

- u žien, detí a dospievajúcich (pozri časť 4.6).
- u pacientov s precitlivosťou na dutasterid, na iné inhibítory 5-alfa-reduktázy, na sóju, arašidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- u pacientov s 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 zlyhávania) a po zvážení možnosti alternatívnej liečby vrátane monoterapií (pozri časť 4.2).

Rakovina 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 Avodart je preto potrebné pravidelne vyšetrovať prítomnosť rakoviny prostaty (pozri časť 5.1).

Prostatický špecifický antigén (PSA)

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

U pacientov užívajúcich Avodart sa má stanoviť nová bazálna hodnota PSA po 6 mesiacoch liečby Avodartom. Potom sa odporúča monitorovať hodnoty PSA v pravidelných intervaloch. Každé potvrdené zvýšenie z najnižšej hladiny PSA, ku ktorému dôjde počas liečby Avodartom, môže signalizovať prítomnosť rakoviny prostaty alebo nedodržiavanie liečby Avodartom zo strany pacienta a je potrebné ho starostlivo vyhodnotiť, dokonca aj vtedy, ak sú namerané hodnoty stále v rozpätí referenčných hodnôt pre mužov, ktorí neužívajú inhibítory 5-alfa-reduktázy (pozri časť 5.1). U pacienta užívajúceho Avodart sa má hodnota PSA interpretovať na základe porovnania s jeho predchádzajúcimi hodnotami PSA.

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

Celkové sérové hladiny PSA sa vrátia do bazálnych hodnôt do 6 mesiacov po ukončení liečby. Pomer voľného k celkovému PSA zostáva nemenný aj napriek vplyvu Avodartu. Ak lekári zvolia použitie voľného PSA ako pomôcku pri detekcii rakoviny prostaty u mužov, ktorí podstupujú liečbu Avodartom, úprava jeho hodnoty sa nejaví ako potrebná.

U pacientov sa pred začiatkom liečby Avodartom a potom v pravidelných intervaloch počas liečby musí vykonať palpačné vyšetrenie konečníka, ako aj ďalšie vyšetrenia rakoviny prostaty.

Kardiovaskulárne nežiaduce udalosti

V dvoch štvorročných klinických štúdiách bola incidencia srdcového zlyhávania (kombinácia termínov hlásených príhod, predovšetkým srdcové zlyhávanie a kongestívne srdcové zlyhávanie) nepatrne vyššia medzi jedincami, ktorí užívali kombináciu dutasterid a alfa-blokátor, primárne tamsulozín, než medzi jedincami, ktorí kombináciu neužívali. V týchto klinických skúšaní 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 alfablokátorov nepodporujú záver o zvýšenom kardiovaskulárnom riziku (pozri časť 5.1).

Neoplázia prsníkov

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

Vytekajúce kapsuly

Dutasterid sa vstrebáva cez kožu, a preto ženy, deti a dospelávajúci sa musia vyhnúť kontaktu s vytekajúcimi kapsulami (pozri časť 4.6). Ak došlo ku kontaktu s vytekajúcimi kapsulami, miesto kontaktu sa musí okamžite umyť mydlom a vodou.

Porucha funkcie pečene

Dutasterid sa neskúmal 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 sérových hladín PSA počas liečby dutasteridom a odporúčania týkajúce sa detekcie rakoviny prostaty, pozri časť 4.4.

Účinky iných liekov na farmakokinetiku dutasteridu

Použitie spolu s inhibítormi CYP3A4 a/alebo inhibítormi P-glykoproteínu:

Dutasterid je vylučovaný prevažne metabolizmom. *In vitro* štúdie ukazujú, že tento metabolizmus je katalyzovaný prostredníctvom CYP3A4 a CYP3A5. Neuskutočnili sa žiadne formálne interakčné štúdie s potentnými inhibítormi CYP3A4. V populačnej farmakokinetickej štúdii však boli sérové koncentrácie dutasteridu v priemere 1,6- až 1,8-násobne vyššie u malého počtu pacientov liečených súčasne verapamilom alebo diltiazemom (stredne silné inhibítory CYP3A4 a inhibítory P-glykoproteínu) ako u iných pacientov.

Dlhodobá kombinácia dutasteridu a iných liekov, ktoré sú potentnými 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 sa spozorujú vedľajšie účinky. Je potrebné vziať na vedomie, že v prípade inhibície enzýmu sa môže dlhý polčas ďalej predĺžiť a môže trvať viac ako 6 mesiacov súbežnej liečby, kým sa dosiahne nový rovnovážny stav.

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

Účinky dutasteridu na farmakokinetiku iných liekov

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

V malej dvojtýždňovej štúdii (N = 24) u zdravých mužov dutasterid (0,5 mg denne) nemal žiaden účinok na farmakokinetiku tamsulozínu alebo terazosínu. V tejto štúdii neboli ani žiadne znaky farmakodynamické interakcie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Používanie Avodartu je u žien kontraindikované.

Gravidita

Dutasterid tak ako iné inhibítory 5-alfa-reduktázy inhibuje konverziu testosterónu na dihydrotestosterón, a ak je podávaný žene, ktorá nosí mužský plod, môže zabrániť vývoju vonkajších pohlavných orgánov plodu (pozri časť 4.4). Malé množstvá dutasteridu sa získali zo spermií jedincov užívajúcich Avodart 0,5 mg denne. Nie je známe, či bude mužský plod nepriaznivo postihnutý, ak je jeho matka vystavená spermiám pacienta liečeného dutasteridom (takéto riziko je vyššie počas prvých 16 týždňov gravidity).

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

Informácie o predklinických údajoch si pozrite v časti 5.3.

Dojčenie

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

Fertilita

Bolo hlásené, že dutasterid má vplyv na charakteristické vlastnosti spermy (zníženie počtu spermií, objem spermy a motilita spermií) u zdravých mužov (pozri časť 5.1). Možnosť zníženej mužskej fertility nie je možné vylúčiť.

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

AVODART AKO MONOTERAPIA

Nežiaduce reakcie sa rozvinuli u približne 19 % z 2 167 pacientov, ktorí užívali dutasterid v dvojročných placebom kontrolovaných štúdiách fázy III, počas prvého roku liečby. Väčšina nežiaducich udalostí bola mierneho alebo stredne závažného 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 štúdií a z postmarketingových skúseností. Uvedené nežiaduce účinky z klinických štúdií sú skúšajúcimi posudzované udalosti súvisiace s liekom (s incidenciou väčšou alebo rovnakou ako 1 %) s vyššou incidenciou u pacientov liečených dutasteridom oproti placebo počas prvého roku liečby. Nežiaduce udalosti po uvedení lieku na trh boli identifikované zo spontánnych postmarketingových hlásení, preto presná incidencia nie je známa.

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 (z dostupných údajov).

Orgánový systém	Nežiaduca reakcia	Incidencia z údajov 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 %
	Zmenené (znížené) libido*	3,7 %	0,6 %
	Poruchy ejakulácie*^	1,8 %	0,5 %
	Ochorenia prsníkov ⁺	1,3 %	1,3 %
Poruchy imunitného systému	Alergické reakcie zahŕňajúce ekzantém, pruritus, urtikáriu, lokalizovaný edém a angioedém	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 po ukončení liečby. Úloha dutasteridu pri ich pretrvávaní nie je známa.

^ zahŕňajú znížený objem spermy

+ zahŕňajú zväčšenie prsníkov a/alebo citlivosť prsníkov

AVODART V KOMBINÁCIÍ S ALFABLOKÁTOROM 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 skúšajúcimi posúdených nežiaducich udalostí súvisiacich 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 v dôsledku vyššej incidence ochorení reprodukčného systému, osobitne porúch ejakulácie pozorovaných v tejto skupine.

Nasledovné skúšajúcimi posudzované nežiaduce udalosti súvisiace s liekom sa hlásili s incidenciou vyššou alebo rovnou 1 % počas prvého roku liečby v štúdiu CombAT; incidencia týchto udalostí počas štyroch rokov liečby je znázornená v tabuľke uvedenej nižšie:

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Incidenca 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 zlyhávanie (kombinovaný 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 zlyhávanie ako kombinovaný termín zahŕňalo kongestívne srdcové zlyhávanie, srdcové zlyhávanie, zlyhávanie ľavej srdcovej komory, akútne srdcové zlyhávanie, kardiogénny šok, akútne zlyhávanie ľavej srdcovej komory, zlyhávanie pravej srdcovej komory, akútne zlyhávanie pravej srdcovej komory, zlyhávanie 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 ukončení 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 užívajúcimi 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.

Pri používaní dutasteridu v klinických štúdiách a v období po uvedení lieku na trh bol hlásený nasledujúci nežiaduci účinok: rakovina prsníka u mužov (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V štúdiách Avodartu boli dobrovoľníkom podávané jednorazové denné dávky dutasteridu až do 40 mg/deň (80-násobok terapeutickej dávky) počas 7 dní bez významných znepokojení ohľadom bezpečnosti. V klinických štúdiách, v ktorých boli osobám podávané 5 mg dávky denne počas 6 mesiacov, neboli zaznamenané ďalšie nežiaduce účinky okrem tých, ktoré boli pozorované pri terapeutických dávkach 0,5 mg. Neexistuje žiadne špecifické antidotum pre Avodart, a preto sa pri podozrení na predávkovanie musí podľa potreby poskytnúť 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 izoenzýmov 5-alfa-reduktázy typu I aj typu II, ktoré sú zodpovedné za konverziu testosterónu na DHT.

AVODART AKO MONOTERAPIA

Účinky na DHT/testosterón:

Účinok denných dávok Avodartu na redukciu DHT je dávkovo-závislý a je pozorovaný do 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 testosteroéne bolo 19 % po 1 aj po 2 rokoch.

Účinnok na objem prostaty:

Signifikantné redukcie objemu prostaty boli detegované už po jednom mesiaci po začatí liečby a redukcie pokračovali až do 24. mesiaca ($p < 0,001$). Avodart viedol k priemernej redukcii celkového objemu prostaty o 23,6 % (z bazálnych 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 taktiež 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 bazálnych 26,8 ml na 21,4 ml) v skupine užívajúcej Avodart v porovnaní s priemerným zvýšením o 7,9 % (z 26,8 ml na 27,5 ml) v skupine s placebom 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 vo veľkosti prostaty viedla k zlepšeniu symptómov a znížila riziko AUR a chirurgického zákroku súvisiaceho s BPH.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Avodart v dávke 0,5 mg/deň alebo placebo boli vyhodnotené u 4 325 mužov so stredne závažnými až závažnými symptómami BPH, ktorí mali prostatu ≥ 30 ml a hodnotu PSA v rozsahu 1,5 - 10 ng/ml, v troch 2-ročných multicentrických, medzinárodných, placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdiách primárnej účinnosti. Štúdie potom pokračovali do 4 rokov ako predĺžené otvorené so všetkými pacientmi zostávajúcimi v štúdiu, ktorí užívali dutasterid v rovnakej dávke 0,5 mg. 37 % pacientov pôvodne randomizovaných k placebo a 40 % pacientov randomizovaných k dutasteridu zostalo v štúdiu 4 roky. Väčšina (71 %) z 2 340 jedincov v predĺženej otvorenej štúdiu dokončila ďalšie 2 roky otvorenej liečby.

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

AUA-SI je sedempoložkový dotazník o symptómoch týkajúcich sa BPH s maximálnym bodovým skóre 35. Na začiatku štúdií mali pacienti priemerné skóre približne 17. Po šesťmesačnej, jednoročnej a dvojročnej liečbe mala skupina s placebom priemerné zlepšenia o 2,5; 2,5 a 2,3 bodu, zatiaľ čo skupina s Avodartom sa zlepšila o 3,2; 3,8 a 4,5 bodu. Rozdiely medzi skupinami boli štatisticky významné. Zlepšenie uvedené v AUA-SI pozorované počas prvých 2 rokov dvojito zaslepenej liečby sa zachovalo počas ďalších 2 rokov predĺžených otvorených štúdií.

Q_{max} (maximálny prietok moču)

Priemerná bazálna hodnota Q_{max} v štúdiách bola približne 10 ml/sekundu (normálny $Q_{max} \geq 15$ ml/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 Avodartom. 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 sa zachovalo počas ďalších 2 rokov predĺžených otvorených štúdií.

Akútna retencia moču a chirurgická intervencia

Po dvoch rokoch liečby bol výskyt AUR v skupine s placebom 4,2 % oproti 1,8 % v skupine s Avodartom (57 % zníženie rizika). Tento rozdiel je štatisticky významný a znamená, že 42 pacientov (95 % CI 30 - 73) musí byť liečených počas dvoch rokov, aby sa zabránilo 1 prípadu AUR.

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

Distribúcia vlasov

Účinnosť dutasteridu na rozloženie vlasov sa počas fázy III programu formálne neskúmala, inhibítory 5-alfa-reduktázy však môžu znížiť vypadávanie vlasov a môžu vyvolať rast vlasov u osôb s mužským typom vypadávania vlasov (mužskou androgenetickou alopeciou).

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). Hladiny TSH boli variabilné, ale priemerné rozsahy TSH (1,4 - 1,9 MCIU/ml) zostali v rámci normálnych limitov (0,5 - 5/6 MCIU/ml), hladiny voľného tyroxínu boli stabilné v rámci normálneho rozsahu a podobné v liečbe placebom a aj v liečbe dutasteridom, zmeny v TSH neboli považované za klinicky významné. V klinických štúdiách sa nedokázal nepriaznivý vplyv 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 mužskej rakoviny prsníka u pacientov liečených dutasteridom a 1 prípad u pacienta užívajúceho placebo. V 4-ročných klinických skúšaní CombAT a REDUCE, ktoré poskytujú 17 489 pacientorokov expozície dutasteridu a 5 027 pacientorokov expozície kombinácii dutasteridu a tamsulozínu, neboli hlásené žiadne prípady rakoviny prsníka v žiadnej z liečebných skupín.

Dve epidemiologické štúdie typu prípad-kontrola, jedna sa vykonala s využitím údajov o zdravotnej starostlivosti z US databázy (n = 339 prípadov rakoviny prsníka a n = 6780 kontrol) a druhá z UK databázy (n = 398 prípadov rakoviny prsníka a n = 3 930 kontrol), nepreukázali zvýšenie rizika vzniku rakoviny prsníka u mužov pri 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 štúdií 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 bazálnych hodnôt v celkovom počte spermíí 23 %, v objeme spermy 26 % a v motilitate spermíí 18 %, po prepočte na zmeny od bazálnych 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 boli bazálne hodnoty. Zatiaľ čo priemerné hodnoty pre všetky parametre zostali vo všetkých časových bodoch v rámci normálnych rozsahov a nesplnili vopred definované kritériá pre klinicky významnú zmenu (30 %), dvaja jedinci v skupine s dutasteridom mali v 52. týždni zníženia v počte spermíí vyššie ako 90 % od bazálnych hodnôt, s čiastočným obnovením počas 24-týždňového sledovania. Možnosť zníženej mužskej fertility nie je možné vylúčiť.

AVODART V KOMBINÁCII S ALFABLOKÁTOROM TAMSULOZÍNOM

Avodart 0,5 mg/deň (n = 1 623), tamsulozín 0,4 mg/deň (n = 1 611) alebo kombinácia Avodart 0,5 mg plus tamsulozín 0,4 mg (n = 1 610) sa vyhodnocovala u mužov so stredne závažnými až závažnými 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 štúdií s paralelnými skupinami (štúdia CombAT). Približne 53 % jedincov bolo predtým liečených inhibítorom 5-alfa-reduktázy alebo alfablokátorom. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti počas prvých dvoch rokov liečby bola zmena medzinárodného skóre symptómov prostaty (International Prostate Symptom Score, IPSS), čo je dotazník s ôsmymi otázkami vychádzajúci z AUA-SI s dodatočnou otázkou o kvalite života. Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti po 2 rokoch liečby zahŕňali maximálnu rýchlosť prietoku moču (Q_{max}) a objem prostaty. Pri kombinácii sa dosiahlo významné zlepšenie skóre IPSS od 3. mesiaca v porovnaní s Avodartom 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 Avodartom aj tamsulozínom.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti po 4 rokoch liečby bol čas do objavenia sa prvej epizódy AUR alebo do potreby chirurgického zákroku súvisiaceho s BPH. Po 4 rokoch liečby sa pri kombinovanej liečbe štatisticky významne znížilo riziko AUR alebo chirurgického zákroku súvisiaceho s BPH (65,8 % zníženie rizika, $p < 0,001$ [95 % CI 54,7 % až 74,1 %]) v porovnaní s monoterapiou tamsulozínom. Incidencia AUR alebo chirurgického zákroku súvisiaceho s BPH do 4. roka bola 4,2 % pri kombinovanej liečbe a 11,9 % pri tamsulozíne ($p < 0,001$). V porovnaní s monoterapiou Avodartom sa pri kombinovanej liečbe znížilo riziko AUR alebo chirurgického zákroku súvisiaceho s BPH o 19,6 % ($p = 0,18$ [95 % CI -10,9 % až 41,7 %]). Incidencia AUR alebo chirurgického zákroku súvisiaceho s BPH do 4. roka bola 4,2 % pri kombinovanej liečbe a 5,2 % pri Avodarte.

Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti po 4 rokoch liečby zahŕňali čas do klinickej progresie (definovanej kombinovane ako: zhoršenie skóre IPSS o ≥ 4 body, epizódy AUR súvisiace s BPH, inkontinencia, infekcia močových ciest (UTI) a renálna insuficiencia), zmenu medzinárodného skóre symptómov prostaty (IPSS), maximálnu rýchlosť prietoku moču (Q_{max}) a objem prostaty. Výsledky po 4 rokoch liečby sú uvedené nižšie:

Parameter	Časový ukazovateľ	Kombinácia	Avodart	Tamsulozín
AUR alebo chirurgický zákrok súvisiaci s BPH	Incidenca 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

Parameter	Časový ukazovateľ	Kombinácia	Avodart	Tamsulozín
IPSS otázka 8 (BPH - súvisiaca so zdravotným stavom) (jednotky)	[Východisková hodnota] 48. mesiac (Zmena oproti východiskovej hodnote)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Východiskové hodnoty sú priemerné hodnoty a zmeny od východiskového stavu sú upravené priemerné zmeny.

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

Meraný vo vybraných miestach štúdie (13 % randomizovaných pacientov)

a. Pri kombinácii sa dosiahlo významné zlepšenie ($p < 0,001$) oproti tamsulozínu v 48. mesiaci

b. Pri kombinácii sa dosiahlo významné zlepšenie ($p < 0,001$) oproti Avodartu v 48. mesiaci

KARDIOVASKULÁRNE NEŽIADUCE UDALOSTI

V štvorročnej štúdii BPH s Avodartom v kombinácii s tamsulozínom, ktorá bola vykonaná so 4 844 mužmi (štúdia CombAT), bola incidencia srdcového zlyhávania ako kombinovaného termínu v skupine liečenej kombináciou (14/1 610; 0,9 %) vyššia než v skupinách liečených monoterapiou: Avodart (4/1 623; 0,2 %) a tamsulozín (10/1 611; 0,6 %).

V samostatnej 4-ročnej štúdii s 8 231 mužmi vo veku 50 až 75 rokov, s predchádzajúcou negatívnou biopsiou overujúcou rakovinu prostaty a s bazálnou hodnotou PSA pohybujúcou sa medzi 2,5 ng/ml a 10,0 ng/ml v prípade 50- až 60-ročných mužov, alebo medzi 3 ng/ml a 10,0 ng/ml v prípade mužov starších ako 60 rokov (štúdia REDUCE), sa zistila vyššia incidencia srdcového zlyhávania ako kombinovaného termínu u jedincov, ktorí užívali Avodart v dávke 0,5 mg jedenkrát denne (30/4 105, 0,7 %) v porovnaní s jedincami, ktorí užívali placebo (16/4 126, 0,4 %). *Post-hoc* analýza tejto štúdie preukázala vyššiu incidencia srdcového zlyhávania ako kombinovaného termínu u jedincov, ktorí užívali Avodart a alfablokátor súbežne (12/1 152, 1,0 %), v porovnaní s jedincami, ktorí užívali Avodart a neužívali alfablokátor (18/2 953, 0,6 %), ktorí užívali placebo a alfablokátor (1/1 399, < 0,1 %), alebo ktorí užívali placebo a neužívali 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 používaní Avodartu (v porovnaní s kontrolami), sa nezistilo konzistentné štatisticky významné zvýšenie rizika vzniku srdcového zlyhávania (RR 1,05; 95 % IS: 0,71; 1,57), akútneho infarktu myokardu (RR 1,00; 95 % IS: 0,77; 1,30) alebo cievnej mozgovej príhody (RR 1,20; 95 % IS: 0,88; 1,64).

RAKOVINA PROSTATY A NÁDORY VYSOKÉHO STUPŇA

V 4-ročnom porovnaní placebo a Avodartu u 8 231 mužov vo veku 50 až 75 rokov, s predchádzajúcou negatívnou biopsiou overujúcou rakovinu prostaty a s bazálnou hodnotou PSA pohybujúcou sa medzi 2,5 ng/ml a 10,0 ng/ml v prípade 50- až 60-ročných mužov, alebo medzi 3 ng/ml a 10,0 ng/ml v prípade mužov starších ako 60 rokov (štúdia REDUCE), boli u 6 706 jedincov k dispozícii údaje o ihlovej biopsii prostaty (predovšetkým vyžiadanej protokolom) na analýzu zameranú na určenie Gleasonovho skóre. V tejto štúdii sa u 1 517 jedincov stanovila diagnóza rakoviny prostaty. Väčšina karcinómov prostaty detegovateľných biopsiou v oboch liečebných skupinách bola diagnostikovaná ako karcinómy nízkeho stupňa (Gleasonovo skóre 5 - 6, 70 %).

Zaznamenala sa vyššia incidencia karcinómov prostaty s Gleasonovým skóre 8 - 10 v skupine s Avodartom (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 Avodartom (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 Avodartom (n = 12, 0,5 %) v porovnaní so skupinou s placebom (n = 1, < 0,1 %) (p = 0,0035). K dispozícii nie sú údaje o vplyve Avodartu po 4 rokoch liečby u mužov s rizikom vzniku rakoviny prostaty. Percento jedincov, ktorí mali diagnostikovaný karcinóm s Gleasonovým skóre 8 - 10, bolo v rámci časových období štúdie (1. - 2. rok a 3. - 4. rok) zhodné v skupine s Avodartom (0,5 % v každom časovom období), kým v skupine s placebom bolo percento jedincov, ktorí mali diagnostikovaný karcinóm s Gleasonovým skóre 8 - 10, nižšie v priebehu 3. - 4. roku ako v priebehu 1. - 2. roku (< 0,1 % oproti 0,5 %, v uvedenom poradí) (pozri časť 4.4). V incidencii karcinómov s Gleasonovým skóre 7 - 10 sa nezistil žiaden rozdiel (p = 0,81).

V ďalšej 2-ročnej 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 vyžiadané biopsie a všetky diagnózy rakoviny prostaty sa zakladali na *for-cause* (diagnostických) biopsiách, bol výskyt karcinómu s Gleasonovým skóre 8 - 10 pri Avodarte (n = 8, 0,5 %), pri tamsulozín (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 Avodartom 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 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 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 vysoko viazaný na plazmatické proteíny (> 99,5 %). Po dennom dávkovaní dosiahnu sérové koncentrácie dutasteridu 65 % rovnovážnej sérovej koncentrácie po 1 mesiaci a približne 90 % po 3 mesiacoch.

Rovnovážne sérové koncentrácie (C_{SS}) v hodnote približne 40 ng/ml sa dosiahnu po 6 mesiacoch pri dávke 0,5 mg jedenkrát denne. Oddelenie dutasteridu zo séra do spermií bolo v priemere 11,5 %.

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 % (5,4 % priemer) podanej dávky vylučuje vo forme nezmeneného dutasteridu stolicou. Zvyšok sa vylučuje stolicou vo forme 4 hlavných metabolitov, z ktorých každý obsahuje 39 %, 21 %, 7 % a 7 % látok súvisiacich s liekom a 6 vedľajších metabolitov (každý v hodnote menej ako 5 %). V ľudskom moči sú detegované len stopové množstvá nezmeneného dutasteridu (menej ako 0,1 % dávky).

Eliminácia

Eliminácia dutasteridu je závislá od dávky a zdá sa, že pre proces sú charakteristické dve paralelné eliminačné cesty, jedna je saturovateľná pri klinicky relevantných koncentráciách a jedna nie je saturovateľná. Pri nízkych sérových koncentráciách (menej ako 3 ng/ml) je dutasterid rýchlo odstránený oboma eliminačnými cestami, cestou závislou od koncentrácie a aj cestou nezávislou od koncentrácie. Pri jednorazových dávkach 5 mg alebo menej bol dokázaný rýchly klírens a krátky polčas 3 až 9 dní.

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

Staršie osoby

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 významný 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 sa neskúmal. Menej ako 0,1 % 0,5 mg dávky dutasteridu v rovnovážnom stave je však izolované v ľudskom moči, a tak sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nepredpokladá žiadne klinicky významné 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 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

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). Klinická relevancia týchto zistení nie je známa.

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 zo samičích potkanov po párení so samcami liečenými dutasteridom. Keď bol dutasterid podávaný počas gestácie primátom, nebola pozorovaná žiadna feminizácia samčích plodov pri krvných expozíciách, ktoré značne prevyšovali tie, ktorých výskyt je pravdepodobný v spermiiach človeka. Nie je pravdepodobné, že mužský plod bude nepriaznivo postihnutý po transfere dutasteridu spermiami.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

monoglyceridy a diglyceridy oktánovej/dekánovej kyseliny
butylhydroxytoluén (E321).

Obal kapsuly:

želatína
glycerol
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
stredne nasýtené triacylglyceroly
lecitín (môže obsahovať sójový olej).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre z nepriehľadného PVC/PVDC/Al filmu obsahujú 10 mäkkých želatínových kapsúl balených v obale s 10, 30, 50, 60 a 90 kapsulami. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Dutasterid sa vstrebáva cez kožu, a preto sa musí zabrániť kontaktu s vytekajúcimi kapsulami. Ak došlo ku kontaktu s vytekajúcimi kapsulami, miesto kontaktu sa musí okamžite umyť mydlom a vodou (pozri časť 4.4).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glaxo Group Limited,
980 Great West Road,
Brentford, Middlesex, TW8 9GS,
Spojené kráľovstvo

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

87/0286/04-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. decembra. 2004
Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. septembra 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2017