



ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Avodart 0,5 mg mīkstās kapsulas.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur 0,5 mg dutasterīda (*dutasteridum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Mīkstā kapsula.

Kapsulas ir necaurspīdīgas, dzeltenas, iegarenas, mīksta želatīna kapsulas, kurām vienā pusē ir uzraksts GX CE2.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeutiskās indikācijas

Labdabīgas prostatas hiperplāzijas (LPH) mērenu un smagu simptomu ārstēšanai.

Samazina akūtas urīna retences iespēju un nepieciešamību pēc ķirurģiskas iejaukšanās pacientiem ar mēreniem un smagiem LPH simptomiem.

Informāciju par ārstēšanas rezultātiem un pacientu grupām, kas pētītas klīniskajos pētījumos, skatīt 5.1 apakšpunktā.

4.2 Devas un lietošanas veids

Avodart var lietot monoterapijā vai kombinācijā ar alfa blokatoru tamsulosīnu (0,4 mg) (skatīt 4.4, 4.8 un 5.1 apakšpunktu).

Pieaugušie (ieskaitot gados vecākus cilvēkus)

Ieteicamā Avodart deva ir viena kapsula (0,5 mg) vienreiz dienā perorāli. Kapsulas jānorij veselas, nesakošļājot un neatverot, jo saskarē ar kapsulas saturu var rasties mutes un kakla gļotādas kairinājums. Kapsulas var lietot kopā ar pārtiku vai atsevišķi. Kaut arī stāvokļa uzlabošanās var tikt novērota agrīnā ārstēšanas stadijā, var būt nepieciešama līdz pat 6 mēnešus ilga ārstēšana, lai sasniegtu terapeitisko efektu. Gados vecākiem cilvēkiem nav nepieciešama devas pielāgošana.

Nieru funkciju traucējumi

Nieru funkciju traucējumu ietekme uz dutasterīda farmakokinētiku nav pētīta. Nav paredzēta devas pielāgošana pacientiem ar nieru bojājumu (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Aknu funkciju traucējumi

Aknu funkciju traucējumu ietekme uz dutasterīda farmakokinētiku nav pētīta, tādēļ jāievēro piesardzība, ordinējot to pacientiem ar viegliem vai mēreniem aknu funkciju traucējumiem (skatīt 4.4 un 5.2

apakšpunktu). Pacienti ar smagiem aknu funkciju traucējumiem dutasterīda lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu „Kontrindikācijas”).

4.3 Kontrindikācijas

Avodart ir kontrindicēts:

- sievietēm, bērniem un pusaudžiem (skatīt 4.6 apakšpunktu).
- pacientiem ar hipersensitivitāti pret dutasterīdu, citiem 5-alfa-reduktāzes inhibitoriem, soju, zemesriekstiem vai kādu no pārējām sastāvdaļām.
- pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Sakarā ar potenciāli palielinātu blakusparādību (tai skaitā sirds mazspējas) rašanās risku kombinētā terapija jāordinē pēc rūpīgas ieguvuma un riska attiecības novērtēšanas un pēc alternatīvu ārstēšanas iespēju, tai skaitā monoterapiju, izmantošanas apsvēšanas (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Sirds mazspēja

Divos 4 gadus ilgos klīniskos pētījumos sirds mazspējas (apvienots ziņoto traucējumu termins, kas ietver galvenokārt sirds mazspēju un sastrēguma sirds mazspēju) sastopamība pacientiem, kuri lietoja Avodart kombinācijā ar alfa blokatoru, galvenokārt tamsulosīnu, bija lielāka nekā pacientiem, kuri nelietoja šādu kombināciju. Šajos divos pētījumos sirds mazspējas sastopamība bija neliela ($\leq 1\%$) un abos pētījumos atšķirīga (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Ietekme uz prostatas specifisko antigēnu (PSA) un prostatas vēža atklāšanu

Pacientiem pirms Avodart terapijas uzsākšanas un periodiski tās laikā jāveic digitāli rektāla izmeklēšana, kā arī citi izmeklējumi prostatas vēža izslēgšanai.

Prostatas specifiskā antigēna (PSA) koncentrācija serumā ir būtisks komponents prostatas vēža atklāšanai. Avodart pēc sešu mēnešu terapijas izraisa seruma PSA līmeņa pazemināšanos vidēji par aptuveni 50%. Pacientiem, kuri saņem Avodart, pēc 6 ārstēšanas mēnešiem ar Avodart vēlreiz jānosaka sākotnējais PSA. Pēc tam ieteicams regulāri kontrolēt PSA līmeni. Jebkāda apstiprināta PSA līmeņa palielināšanās, salīdzinot ar zemāko līmeni, Avodart terapijas laikā var liecināt par prostatas vēzi (īpaši par augstas pakāpes (mazdiferencētu) vēzi) vai par Avodart terapijas norādījumu neievērošanu, un tā ir rūpīgi jāizvērtē, pat ja šie raksturlielumi joprojām atbilst normai, kas noteikta vīriešiem, kuri nelieto 5 α reduktāzes inhibitoru (skatīt apakšpunktu 5.1). Pacientam, kurš lieto Avodart, interpretējot PSA raksturlielumu, salīdzinājumam jāskatās iepriekšējie PSA raksturlielumi.

Ārstēšana ar Avodart netraucē izmantot PSA prostatas vēža diagnosticēšanā pēc tam, kad noteikts jaunais sākotnējais līmenis (skatīt apakšpunktu 5.1).

Kopējais PSA līmenis serumā normalizējas 6 mēnešu laikā pēc terapijas pārtraukšanas. Brīvā un kopējā PSA attiecība pat Avodart ietekmē saglabājas nemainīga. Ja klīnicisti prostatas vēža diagnosticēšanai vīriešiem, kas saņem Avodart, izvēlas izmantot brīvā PSA procentuālo daudzumu, rādītāju pielāgošana nav nepieciešama.

Prostatas vēzis un augstas pakāpes audzēji

Viena klīniskā pētījuma (REDUCE pētījuma) rezultāti vīriešiem ar palielinātu prostatas vēža risku parādīja lielāku prostatas vēža, kas vērtējams ar 8 – 10 punktiem pēc Glīsona skalas, sastopamību ar dutasterīdu ārstētiem vīriešiem, salīdzinot ar placebo lietotājiem. Sakarība starp dutasterīdu un augstas pakāpes prostatas vēzi nav skaidra. Vīrieši, kuri lieto Avodart, regulāri jāpārbauda attiecībā uz prostatas vēža risku, ieskaitot PSA testa veikšanu (skatīt apakšpunktu 5.1).

Bojātas kapsulas

Dutasterīds uzsūcas caur ādu, tāpēc sievietēm, bērniem un pusaudžiem jāizvairās no saskares ar bojātām kapsulām (skatīt apakšpunktu 4.6). Ja notikusi saskare ar bojātām kapsulām, saskares vieta nekavējoties jānomazgā ar ziepēm un ūdeni.

Aknu darbības traucējumi

Dutasterīds nav pētīts pacientiem ar aknu slimību. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem dutasterīds jālieto uzmanīgi (skatīt apakšpunktu 4.2, apakšpunktu 4.3 un apakšpunktu 5.2).

Jaunveidojumi krūšu dziedzeros

Klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par krūts vēža rašanos vīriešiem, kuri lietoja dutasterīdu (skatīt apakšpunktu 5.1.). Ārstiem jābrīdina pacienti nekavējoties informēt par jebkādam krūšu audu izmaiņām, piemēram, veidojumiem vai izdalījumiem. Pašlaik nav skaidrs, vai pastāv cēloņsakarība starp krūts vēža rašanos un dutasterīda ilgstošu lietošanu.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Informāciju par seruma PSA līmeņa samazināšanos dutasterīda terapijas laikā un norādījumus attiecībā uz prostatas vēža noteikšanu skatīt 4.4 apakšpunktā.

Citu medikamentu ietekme uz dutasterīda farmakokinētiku

Lietošana kopā ar CYP3A4 un/vai P-glikoproteīna inhibitoriem

Dutasterīds galvenokārt izdalās metabolisma ceļā. *In vitro* pētījumi norāda, ka šo metabolismu katalizē CYP3A4 un CYP3A5. Nav veikti formāli pētījumi par mijiedarbību ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem. Tomēr populācijas farmakokinētikas pētījumā nelielam daudzumam pacientu, kas paralēli tika ārstēti ar verapamilu vai diltiazemu (mēreni CYP3A4 inhibitori un P-glikoproteīna inhibitori), dutasterīda koncentrācija serumā vidēji bija attiecīgi 1,6 līdz 1,8 reizes lielāka nekā pārējiem pacientiem.

Ilgstoša dutasterīda kombinēšana ar medikamentiem, kas ir iedarbīgi enzīma CYP3A4 inhibitori (piemēram, ritonavīrs, indinavīrs, nefazodons, itrakonazols, perorāli lietots ketokonazols), var palielināt dutasterīda koncentrāciju serumā. Pastiprināta 5-alfa-reduktāzes inhibīcija palielinātas dutasterīda iedarbības dēļ nav ticama. Tomēr var tikt apsvērta dutasterīda lietošanas biežuma samazināšana, ja tiek novēroti blakusefekti. Jāņem vērā, ka enzīma inhibīcijas gadījumā ilgais eliminācijas pusperiods var tikt vēl vairāk pagarināts un var būt nepieciešami vairāk nekā 6 mēneši vienlaicīgas terapijas, lai sasniegtu jaunu līdzsvara stāvokli.

12 g holestiramīna ievadīšana stundu pēc vienas 5 mg dutasterīda devas neietekmēja dutasterīda farmakokinētiku.

Dutasterīda ietekme uz citu medikamentu farmakokinētiku

Dutasterīdam nav ietekmes uz varfarīna vai digoksīna farmakokinētiku. Tas norāda, ka dutasterīds neinhibē/neveicina CYP2C9 vai transportētāja P-glikoproteīna darbību. *In vitro* mijiedarbības pētījumi rāda, ka dutasterīds neinhibē enzīmus CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 vai CYP3A4.

Nelielā (N=24), divas nedēļas ilgā pētījumā, kurā piedalījās veseli vīrieši, dutasterīds (0,5 mg dienā) neietekmēja tamsulosīna vai terazozīna farmakokinētiku. Šai pētījumā netika novērota arī farmakodinamiska mijiedarbība.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Avodart ir kontrindicēts lietošanai sievietēm.

Fertilitāte

Ir bijuši ziņojumi, ka dutasterīda lietošanai ir ietekme uz spermas īpašībām (spermatozoīdu skaita, spermas tilpuma un spermatozoīdu kustīguma samazinājums) veseliem vīriešiem (skatīt 5.1 apakšpunktu). Nav iespējams izslēgt vīrieša auglības samazināšanās iespēju.

Grūtniecība

Tāpat kā citi 5-alfa-reduktāzes inhibitori, dutasterīds inhibē testosterona pārveidošanos par dihidrotestosteronu un, ja to lieto sieviete, kura iznēsā vīriešu dzimuma augli, tas var nomākt augļa ārējo dzimumorgānu attīstību (skatīt 4.4 apakšpunktu). Pacienti, kas saņēma 0,5 mg Avodart dienā, spermā tika atrasts neliels dutasterīda daudzums. Nav zināms, vai varētu būt vērojama nelabvēlīga ietekme uz vīriešu dzimuma augli, ja tā mātei ir saskare ar dutasterīda terapiju saņemšana pacienta spermu (vislielākais risks ir pirmajās 16 grūtniecības nedēļās).

Tāpat kā lietojot visus 5-alfa-reduktāzes inhibitorus, ja pacienta partnerei ir iestājusies vai var iestāties grūtniecība, pacientam tiek ieteikts novērst partneres saskari ar viņa spermu, lietojot prezervatīvu.

Informāciju par preklīniskajiem datiem skatiet apakšpunktā 5.3.

Zīdīšanas periods

Nav zināms, vai dutasterīds izdalās mātes pienā.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ņemot vērā dutasterīda farmakodinamiskās īpašības, nav domājams, ka dutasterīda terapijai varētu būt ietekme uz spēju vadīt transporta līdzekļus un apkalpot iekārtas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības**AVODART MONOTERAPIJĀ**

Aptuveni 19% no 2167 pacientiem, kas saņēma dutasterīdu 2 gadus ilgos III fāzes placebo kontrolētos pētījumos, radās blakusparādības pirmajā ārstēšanas gadā. Lielākajā daļā gadījumu blakusparādības bija vieglas vai mēreni izteiktas un saistītas ar reproduktīvo sistēmu. Turpmākos 2 gados atklātos pētījumu pagarinājumos blakusparādību profila izmaiņas neradās.

Sekojošā tabula atspoguļo blakusparādības, kas radušās kontrolētos klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā. Par uzskaitītajām blakusparādībām, kas radušās klīniskajos pētījumos un ir pētnieku novērtēti ar zāļu lietošanu saistīti gadījumi (kuru biežums ir 1% vai lielāks), pirmajā terapijas gadā biežāk ir ziņots attiecībā uz pacientiem, kas saņēma dutasterīdu, salīdzinot ar placebo. Blakusparādību biežums pēcreģistrācijas periodā tika noteikts pēc spontānajiem ziņojumiem, tāpēc patiesā sastopamība nav zināma:

Orgānu sistēma	Blakusparādība	Sastopamība pēc klīniska pētījuma datiem	
		Sastopamība 1. ārstēšanas gadā (n=2167)	Sastopamība 2. ārstēšanas gadā (n=1744)
Imūnsistēmas traucējumi	Alerģiskas reakcijas, ieskaitot izsitumus, niezi, nātreni, lokalizētu tūsku un angioneirotisko tūsku	Sastopamība pēc pēcreģistrācijas datiem	
		Nav zināma	

Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija (galvenokārt ķermeņa apmatojuma zudums), hipertrihoze	Retāk	
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības	Impotence	6,0%	1,7%
	Izmainīts (samazināts) libido	3,7%	0,6%
	Ejakulācijas traucējumi	1,8%	0,5%
	Krūšu patoloģijas (ieskaitot krūšu dziedzeru palielināšanos un/vai jutīgumu)	1,3%	1,3%

AVODART KOMBINĀCIJĀ AR ALFA BLOKATORU TAMSULOSĪNU

CombAT pētījuma dati par 4 gadiem, salīdzinot 0,5 mg dutasterīda (n=1623) un 0,4 mg tamsulosīna (n=1611) lietošanu reizi dienā monoterapijā un kombinācijā (n=1610), liecināja, ka jebkuras pētnieku novērtētas ar zāļu lietošanu saistītas blakusparādības sastopamība pirmajā, otrajā, trešajā un ceturtajā ārstēšanas gadā bija attiecīgi 22%, 6%, 4% un 2% dutasterīda/tamsulosīna kombinētai terapijai, 15%, 6%, 3% un 2% dutasterīda monoterapijai un 13%, 5%, 2% un 2% tamsulosīna monoterapijai. Lielāks blakusparādību biežums kombinētas terapijas grupā pirmajā ārstēšanas gadā bija šajā grupā novēroto reproduktīvās sistēmas traucējumu, īpaši ejakulācijas traucējumu, lielākas sastopamības dēļ.

Ziņots par šādām pētnieku novērtētām ar zāļu lietošanu saistītām blakusparādībām, kuru biežums ir 1% vai lielāks pirmajā ārstēšanas gadā CombAT pētījumā; šo blakusparādību biežums četros ārstēšanas gados norādīts turpmāk tabulā:

Orgānu sistēmu grupa	Blakusparādība	Sastopamība ārstēšanas periodā			
		1. gads	2. gads	3. gads	4. gads
Nervu sistēmas traucējumi	Kombinācija ^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	Dutasterīds	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Tamsulosīns	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
	Reibonis				
Sirds funkcijas traucējumi	Kombinācija ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,2%
	Dutasterīds	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Tamsulosīns	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
	Sirds mazspēja (salikts termins ^b)				
	Kombinācija ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Dutasterīds	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Tamsulosīns	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības, psihiskie traucējumi, izmeklējumi	Impotence				
	Kombinācija ^a	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Dutasterīds	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Tamsulosīns	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	Dzimumtieksmes pārmaiņas (samazināšanās)				
	Kombinācija ^a	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Dutasterīds	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Tamsulosīns	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
	Ejakulācijas traucējumi				
	Kombinācija ^a	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
	Dutasterīds	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Tamsulosīns	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	Krūšu patoloģijas ^c				
	Kombinācija ^a	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%
	Dutasterīds	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%
	Tamsulosīns	0,8%	0,4%	0,2%	0%

^a Kombinācija = 0,5 mg dutasterīda reizi dienā kopā ar 0,4 mg tamsulosīna reizi dienā.

^b Sirds mazspējas apvienotais termins ietver sastrēguma sirds mazspēju, sirds mazspēju, kreisā kambara mazspēju, akūtu sirds mazspēju, kardiogēnu šoku, akūtu kreisā kambara mazspēju, labā kambara mazspēju, akūtu labā kambara mazspēju, kambaru mazspēju, kardiopulmonālu mazspēju, sastrēguma kardiomiopātiju

^c Ietver krūšu jutīgumu un palielināšanos.

CITI DATI

REDUCE pētījums atklāja lielāku prostatas vēža, kas vērtējams ar 8 – 10 punktiem pēc Glīsona skalas, sastopamību ar dutasterīdu ārstētiem vīriešiem, salīdzinot ar placebo lietotājiem (skatīt apakšpunktu 4.4 un 5.1). Nav noskaidrots, vai šī pētījuma rezultātus ietekmēja dutasterīda iedarbība, samazinot prostatas izmēru, vai ar pētījumu saistīti faktori.

Klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņots par krūts vēzi vīriešiem (skatīt apakšpunktu 4.4.).

4.9 Pārdozēšana

Avodart pētījumos ar brīvprātīgajiem 7 dienas tika lietots līdz 40 mg dutasterīda dienā vienā devā (80 reizes vairāk nekā terapeitiskā deva) bez nozīmīgām blakusparādībām. Klīniskos pētījumos pacientiem 6 mēnešus tika nozīmētas 5 mg ikdienas devas, nerodoties citām blakusparādībām papildus tām, kas novērojamas, lietojot terapeitisko devu 0,5 mg.

Avodart nav specifiska antidota, tāpēc, ja ir aizdomas par pārdozēšanu, nepieciešama piemērota simptomātiska un balsta terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: testosterona 5-alfa-reduktāzes inhibitori
ATC kods G04CB02.

Dutasterīds samazina cirkulējošā dihidrotestosterona (DHT) līmeni, inhibējot gan 1., gan 2. tipa 5 α reduktāzes izoenzīmus, kas nodrošina testosterona pārveidošanos par DHT.

AVODART MONOTERAPIJĀ

Ietekme uz DHT/testosteronu

Avodart ikdienas lietošanas ietekme uz DHT līmeņa samazināšanu ir atkarīga no devas un tiek novērota 1-2 nedēļu laikā (attiecīgi 85% un 90% samazinājums).

Pacientiem ar LPH, kas ārstēti ar 0,5 mg dutasterīda dienā, vidējais seruma DHT samazinājums pirmajā gadā bija 94% un otrajā gadā 93%. Vidējais seruma testosterona pieaugums gan pirmajā, gan otrajā gadā bija 19%.

Ietekme uz prostatas izmēriem

Būtisks prostatas izmēru samazinājums ir novērots jau vienu mēnesi pēc terapijas uzsākšanas un samazināšanās turpinājās līdz 24. mēnesim ($p < 0,001$). 12. mēnesī Avodart izraisīja vidējo kopējā prostatas apjoma samazinājumu par 23,6% (no 54,9 ml sākotnēji līdz 42,1 ml), placebo grupā vidējais samazinājums ir 0,5% (no 54 ml līdz 53,7 ml). Būtisks ($p < 0,001$) samazinājums radās arī prostatas pārejas zonas apjomā jau vienu mēnesi pēc terapijas uzsākšanas un līdz 24. mēnesim. Vidējais prostatas pārejas zonas apjoma samazinājums 12. mēnesī Avodart grupā bija 17,8% (no 26,8 ml sākotnēji līdz 21,4 ml), salīdzinot ar vidējo palielinājumu placebo grupā 7,9% (no 26,8 ml līdz 27,5 ml). Prostatas apjoma samazināšanās, kas novērota dubultmaskētas ārstēšanas pirmajos 2 gados, saglabājās arī nākamajos 2 gados atklātos pētījumu pagarinājumos. Prostatas izmēru samazināšanās samazina simptomus, kā arī akūtas urīna retences iespēju un nepieciešamību pēc ķirurģiskas iejaukšanās, kas saistīta ar LPH.

KLĪNISKIE PĒTĪJUMI

Avodart 0,5 mg dienā vai placebo efekts tika izvērtēts 4325 vīriešiem, kuriem bija mēreni vai izteikti LPH simptomi un kuru prostatas izmērs bija ≥ 30 ml un PSA līmenis no 1,5 līdz 10 ng/ml, trīs primārās efektivitātes daudznacionālos, daudzcentru, placebo kontrolētos, dubultmaskētos pētījumos, kas ilga 2 gadus. Pētījumi tika turpināti atklātu pētījumu pagarinājumu veidā līdz 4 gadiem, visiem pacientiem, kas palika pētījumā, lietojot to pašu 0,5 mg dutasterīda devu. 37% sākumā placebo lietošanai randomizēto pacientu un 40% dutasterīda lietošanai randomizēto pacientu palika pētījumā 4 gadus. Vairums (71%) no 2340 pacientiem atklātos pētījumu pagarinājumos saņēma atklātu ārstēšanu vēl 2 gadus.

Svarīgākie klīniskās efektivitātes rādītāji bija Amerikas Urologu asociācijas Simptomu indekss (AUA-SI), maksimālā urīna plūsma (Q_{max}) un akūtas urīna retences (AUR) un ar LPH saistītu ķirurģisku iejaukšanos biežums.

AUA-SI ir no septiņām daļām sastāvoša anketa par simptomiem, kas saistīti ar LPH, kurā maksimālais punktu skaits ir 35. Pētījumu sākumā lielākajai daļai pacientu vidējais punktu skaits bija aptuveni 17. Pēc 6 mēnešu, gada un divu gadu terapijas vidējais uzlabojums placebo grupā bija attiecīgi 2,5, 2,5 un 2,3 punkti, bet Avodart grupā - attiecīgi 3,2, 3,8 un 4,5 punkti. Atšķirība starp grupām bija statistiski nozīmīga. AUA-SI uzlabošanās, kas novērota dubultmaskētas ārstēšanas pirmajos 2 gados, saglabājās arī 2 gadus ilgos atklātos pētījumu pagarinājumos.

Q_{max} (maksimālā urīna plūsma):

Vidējais Q_{max} sākotnējais rādītājs pētījumiem bija aptuveni 10 ml sekundē (normāli Q_{max} ≥15 ml sekundē). Pēc viena un divu gadu terapijas placebo grupā plūsma bija palielinājusies attiecīgi par 0,8 un 0,9 ml sekundē, bet Avodart grupā attiecīgi par 1,7 un 2,0 ml sekundē. Atšķirība starp grupām no 1. līdz 24. mēnesim bija statistiski nozīmīga. Maksimālā urīna plūsmas ātruma palielināšanās, kas novērota dubultmaskētas ārstēšanas pirmo 2 gadu laikā, saglabājās arī 2 gadus ilgos atklātos pētījumu pagarinājumos.

Akūta urīna retence un ķirurģiska iejaukšanās

Pēc 2 gadus ilgas ārstēšanas AUR biežums placebo grupā bija 4,2%, bet Avodart grupā 1,8% (riska samazinājums par 57%). Šī atšķirība ir statistiski nozīmīga, un tā norāda, ka 42 pacientiem (95% CI 30-73) nepieciešama 2 gadus ilga ārstēšana, lai izvairītos no viena AUR gadījuma.

Ar LPH saistītas ķirurģiskas iejaukšanās biežums pēc 2 gadiem placebo grupā bija 4,1% un Avodart grupā 2,2% (riska samazinājums par 48%). Šī atšķirība ir statistiski nozīmīga, un tā norāda, ka 51 pacientam (95% CI 33-109) nepieciešama 2 gadus ilga ārstēšana, lai izvairītos no vienas ķirurģiskas iejaukšanās.

Matu augšana

III fāzes programmā dutasterīda ietekme uz matu augšanu netika īpaši pētīta, tomēr 5-alfa-reduktāzes inhibitori var samazināt matu izkrišanu un stimulēt matu augšanu personām ar vīrišķā tipa matu izkrišanu (vīriešu androgēno alopēciju).

Vairogdziedzera funkcijas

Vairogdziedzera funkcija tika izvērtēta gadu ilgā pētījumā veseliem vīriešiem. Brīvā tiroksīna līmenis dutasterīda terapijas laikā bija stabils, bet TSH līmenis pēc vienu gadu ilgas ārstēšanas bija nedaudz paaugstināts (par 0,4 mvien/ml), salīdzinot ar placebo grupu. Tomēr, tā kā TSH līmeņi bija dažādi, vidējais TSH koncentrāciju spektrs (1,4-1,9 mvien/ml) bija normas robežās (0,5-5,6 mvien/ml) un brīvā tiroksīna līmenis bija stabils normas robežās un līdzīgs placebo un dutasterīda grupās, TSH izmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Nevienā klīniskajā pētījumā netika novērota dutasterīda negatīva ietekme uz vairogdziedzera funkcijām.

Krūšu jaunveidojumi

2 gadus ilgos klīniskos pētījumos, kuros dutasterīda ietekme tika novērota 3374 pacientu/gadus, un, uzsākot 2 gadus ilgu atklātu papildus pētījumu, tika ziņots par 2 krūts vēža gadījumiem pacientiem, kas saņēma dutasterīdu, un 1 gadījumu pacientam, kas saņēma placebo. Četrus gadus ilgos CombAT un REDUCE klīniskajos pētījumos ar 17489 pacientgadu dutasterīda ekspozīciju un 5027 pacientgadu dutasterīda un tamsulosīna kombinācijas ekspozīciju nevienā no terapijas grupām netika ziņots par krūts vēža gadījumiem.

Pašlaik nav skaidrs, vai pastāv cēloņsakarība starp krūts vēža rašanos un dutasterīda ilgstošu lietošanu

Ietekme uz vīriešu auglību

Dutasterīda lietošanas ietekme uz spermas īpašībām, lietojot to 0,5 mg dienā, tika pētīta veseliem brīvprātīgajiem vecumā no 18 līdz 52 gadiem (n=27 dutasterīds, n=23 placebo) 52 nedēļas ilgā terapijas periodā un 24 nedēļas ilgā pēcterapijas novērojumā. Pēc 52 nedēļām vidējais procentuālais spermatozoīdu skaita, spermas tilpuma un spermatozoīdu kustīguma samazinājums, salīdzinot ar sākotnējo, dutasterīda grupā bija attiecīgi 23%, 26% un 18%, koriģējot pēc izmaiņām no sākotnējiem rādītājiem placebo grupā. Spermatozoīdu koncentrācija un spermatozoīdu morfoloģija netika ietekmēta. Pēc 24 nedēļu novērošanas vidējās procentuālās spermatozoīdu skaita izmaiņas dutasterīda grupā joprojām bija par 23% zemākas par sākotnējo. Kaut arī visu spermas raksturojošo lielumu vidējās vērtības visos laika punktos bija normas

robežās un neatbilda iepriekšnoteiktajiem statistiski nozīmīgas atšķirības kritērijiem (30%), diviem pacientiem dutasterīda grupā spermatozoīdu skaita samazinājums pēc 52 nedēļām bija vairāk nekā 90% no sākotnējā, 24 nedēļu ilgajā novērošanas periodā atjaunošanās notika tikai daļēji. Nav iespējams izslēgt vīriešu auglības samazināšanās iespēju.

AVODART KOMBINĀCIJĀ AR ALFA BLOKATORU TAMSULOSĪNU

0,5 mg Avodart dienā (n=1623), 0,4 mg tamsulosīna dienā (n=1611) vai 0,5 mg Avodart un 0,4 mg tamsulosīna kombinācija (n=1610) tika vērtēta vīriešiem ar vidēji smagiem vai smagiem LPH simptomiem, kam prostata ir ≥ 30 ml un PSA 1,5 – 10 ng/ml robežās, daudzcentru, daudznacionālā, randomizētā, dubultmaskētā paralēlu grupu pētījumā (CombAT pētījumā). Apmēram 53% pacientu bija iepriekš ārstēti ar 5-alfa reduktāzes inhibitoru vai alfa blokatoru. Primārais vērtētais efektivitātes raksturlielums pirmajos 2 ārstēšanas gados bija pārmaiņas Starptautiskā prostatas simptomu skalā (*International Prostate Symptom Score – IPSS*), kas sastāv no 8 vienībām un balstās uz AUA-SI ar papildu jautājumu par dzīves kvalitāti. Sekundārie vērtētie efektivitātes raksturlielumi pēc 2 gadiem bija maksimālais urīna plūsmas ātrums (Qmax) un prostatas tilpums. Kombinācijas lietošana radīja nozīmīgas pārmaiņas IPSS no 3. mēneša, salīdzinot ar Avodart, un no 9. mēneša, salīdzinot ar tamsulosīnu. Kombinācijas lietošana radīja nozīmīgas Qmax pārmaiņas no 6. mēneša, salīdzinot gan ar Avodart, gan tamsulosīnu.

Primārais vērtētais efektivitātes raksturlielums pēc 4 ārstēšanas gadiem bija laiks līdz pirmajam AUR gadījumam vai ar LPH saistītai ķirurģiskai operācijai. Pēc 4 ārstēšanas gadiem kombinēta terapija statistiski nozīmīgi samazināja AUR vai ar LPH saistītas ķirurģiskas operācijas risku (risku samazināšanās par 65,8%, $p < 0,001$ [95% CI 54,7% - 74,1%]), salīdzinot ar tamsulosīna monoterapiju. AUR vai ar LPH saistītas ķirurģiskas operācijas sastopamība 4 gadu laikā bija 4,2% kombinētas terapijas gadījumā un 11,9% tamsulosīna lietošanas gadījumā ($p < 0,001$). Salīdzinot ar Avodart monoterapiju, kombinēta terapija samazināja AUR vai ar LPH saistītas ķirurģiskas operācijas risku par 19,6% ($p = 0,18$ [95% CI – 10,9% - 41,7%]). AUR vai ar LPH saistītas ķirurģiskas operācijas sastopamība 4 gadu laikā bija 4,2% kombinētas terapijas gadījumā un 5,2% Avodart lietošanas gadījumā.

Sekundārie vērtētie efektivitātes raksturlielumi pēc 4 ārstēšanas gadiem bija laiks līdz slimības klīniskai progresēšanai (salikts rādītājs, kas sastāv no IPSS pasliktināšanās par ≥ 4 punktiem, ar LPH saistītiem AUR gadījumiem, nesaturēšanas, urīnceļu infekcijas (UI) un nieru mazspējas), pārmaiņas Starptautiskā prostatas simptomu skalā (IPSS), maksimālā urīna plūsmas ātruma (Qmax) un prostatas tilpuma pārmaiņas. Turpmāk norādīti 4 ārstēšanas gados sasniegtie rezultāti:

Raksturlielums	Laiks	Kombinācija	Avodart	Tamsulosīns
AUR vai ar LPH saistīta ķirurģiska operācija (%)	Sastopamība 48. mēnesī	4,2	5,2	11,9a
Klīniska progresēšana* (%)	48. mēnesis	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (vienības)	[Sākums] 48 mēneši (pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Qmax (ml/s)	[Sākums] 48 mēneši (pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Prostatas tilpums (ml)	[Sākums] 48 mēneši (% pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Prostatas pārejas zonas tilpums (ml)#	[Sākums] 48 mēneši (% pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
LPH ietekmes indekss (BII) (vienības)	[Sākums] 84 mēneši (pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
IPSS aptauja par 8 kritērijiem (ar LPH saistīts veselības stāvoklis) (vienības)	[Sākums] 48 mēneši (pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Sākotnējās vērtības ir vidējās vērtības, un pārmaiņas no sākotnējām vērtībām ir pielāgotas vidējās pārmaiņas.

* Klīniska slimības progresēšana tika definēta kā salikts rādītājs, kas sastāv no IPSS pasliktināšanās par ≥ 4 punktiem, ar LPH saistītiem AUR gadījumiem, nesaturēšanas, UI un nieru mazspējas.

Mērīts noteiktās vietās (13% randomizētu pacientu)

a. Kombinācija radīja nozīmīgas ($p < 0,001$) pārmaiņas, salīdzinot ar tamsulosīnu, 48. mēnesī

b. Kombinācija radīja nozīmīgas ($p < 0,001$) pārmaiņas, salīdzinot ar Avodart, 48. mēnesī

SIRDS MAZSPĒJA

Četru gadu LPH pētījumā ar Avodart un tamsulosīna kombināciju 4844 vīriešiem (CombAT pētījumā) apvienotā sirds mazspējas termina sastopamība kombinācijas grupā (14/1610, 0,9%) bija lielāka nekā katrā no monoterapijas grupām: Avodart (4/1623, 0,2%) un tamsulosīns (10/1611, 0,6%).

Atsevišķā 4 gadu pētījumā 8231 vīrietim vecumā no 50 līdz 75 gadiem ar iepriekšēju negatīvu biopsijas rezultātu attiecībā uz prostatas vēzi un sākotnējo PSA starp 2,5 ng/ml un 10,0 ng/ml, ja vīrieši bija 50 – 60 gadu veci, vai starp 3 ng/ml un 10,0 ng/ml, ja vīrieši bija vecāki par 60 gadiem (REDUCE pētījumā), apvienotā sirds mazspējas termina sastopamība bija lielāka pētāmajām personām, kuras lietoja Avodart pa 0,5 mg vienu reizi dienā (30/4105, 0,7%), nekā pētāmajām personām, kuras lietoja placebo (16/4126, 0,4%). Šī pētījuma *post-hoc* analīze parādīja lielāku apvienotā sirds mazspējas termina sastopamību pētāmajām personām, kuras vienlaikus lietoja Avodart un alfa blokatoru (12/1152, 1,0%), nekā pētāmajām personām, kuras lietoja Avodart bez alfa blokatora (18/2953, 0,6%), placebo un alfa blokatoru (1/1399, <0,1%) vai placebo bez alfa blokatora (15/2727, 0,6%). (skatīt 4.4 apakšpunktu).

PROSTATAS VĒZIS UN AUGSTAS PAKĀPES AUDZĒJI

Četru gadu placebo un Avodart salīdzinājumā 8231 vīrietim vecumā no 50 līdz 75 gadiem ar iepriekšēju negatīvu biopsijas rezultātu attiecībā uz prostatas vēzi, un sākotnējo PSA no 2,5 ng/ml līdz 10,0 ng/ml, ja vīrieši bija 50 – 60 gadu veci, vai starp 3 ng/ml un 10,0 ng/ml, ja vīrieši bija vecāki par 60 gadiem (REDUCE pētījumā), 6706 pētāmām personām tika veikta prostatas punkcijas biopsija (ko galvenokārt noteica prasība protokolā), kuras dati bija pieejami analīzei, lai noteiktu punktu skaitu pēc Glīsona skalas. 1517 pētāmām personām pētījumā diagnosticēja prostatas vēzi. Vairums biopsijā atklāto prostatas vēža gadījumu abās ārstēšanas grupās bija zemas pakāpes (5 – 6 punkti pēc Glīsona skalas, 70%).

Avodart grupā prostatas vēža, kas vērtējams ar 8 – 10 punktiem pēc Glīsona skalas, sastopamība (n=29, 0,9%) bija lielāka nekā placebo grupā (n=19, 0,6%) (p=0,15). Pirmajā un otrajā gadā pētāmo personu skaits ar vēzi, kas vērtējams ar 8 – 10 punktiem pēc Glīsona skalas, Avodart grupā (n=17, 0,5%) un placebo grupā (n=18, 0,5%) bija līdzīgs. Trešajā un ceturtajā gadā Avodart grupā diagnosticēja vairāk vēža gadījumu, kas vērtējami ar 8 – 10 punktiem pēc Glīsona skalas, (n=12, 0,5%) nekā placebo grupā (n=1, <0,1%) (p=0,0035). Nav pieejami dati par Avodart ietekmi uz vīriešiem ar prostatas vēža risku pēc ceturtā gada. Procentuālais pētāmo personu daudzums, kuriem pētījuma periodos (1. – 2. gadā un 3. – 4. gadā) diagnosticēja vēzi, kas vērtējams ar 8 – 10 punktiem pēc Glīsona skalas, Avodart grupā bija nemainīgs (0,5% katrā laika periodā), bet placebo grupā procentuālais pētāmo personu daudzums, kam diagnosticēja vēzi, kas vērtējams ar 8 – 10 punktiem pēc Glīsona skalas, 3. - 4. gadā bija mazāks nekā 1. – 2. gadā (attiecīgi <0,1% pret 0,5%) (skatīt apakšpunktu 4.4). Nebija nekādu vēža, kas vērtējams ar 7 – 10 punktiem pēc Glīsona skalas, sastopamības atšķirību (p=0,81).

Četru gadu LPH pētījumā (CombAT) pēc protokola nebija obligāti jāveic biopsija, un visi prostatas vēža gadījumi tika atklāti pēc nepieciešamības veiktās biopsijās. Vēža, kas vērtējams ar 8 – 10 punktiem pēc Glīsona skalas, gadījumu skaits bija n=8 (0,5%) Avodart lietošanas gadījumā, n=11 (0,7%) tamsulosīna lietošanas gadījumā un n=5 (0,3%) kombinētas terapijas gadījumā.

Sakarība starp Avodart lietošanu un augstas pakāpes prostatas vēzi nav skaidra.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienas 0,5 mg devas perorālas ievadīšanas maksimālā dutasterīda koncentrācija serumā tiek sasniegta pēc 1 līdz 3 stundām. Absolūtā biopieejamība ir aptuveni 60%. Dutasterīda biopieejamību neietekmē ēšana.

Sadalījums

Dutasterīds izplatās lielā tilpumā (300-500 l) un ir lielā mērā saistīts ar plazmas proteīniem (>99,5%). Lietojot ik dienas, dutasterīda koncentrācija serumā pēc 1 mēneša sasniedz 65% no stabilam stāvoklim raksturīgās koncentrācijas un pēc 3 mēnešiem aptuveni 90%. Stabilam stāvoklim raksturīgā koncentrācija serumā (C_{ss})- aptuveni 40 ng/ml- tiek sasniegta pēc 6 mēnešiem, lietojot 0,5 mg vienu reizi dienā. Vidējā dutasterīda nokļūšana no seruma spermā ir 11,5%.

Izvadīšana

In vivo dutasterīds tiek aktīvi metabolizēts. *In vitro* dutasterīds ar citohroma P450 3A4 un 3A5 palīdzību tiek metabolizēts par trīs monohidroksilētiem metabolītiem un vienu dihidroksilētu metabolītu.

Lietojot 0,5 mg dutasterīda dienā perorāli līdz stabilam stāvoklim, 1,0% - 15,4% (vidēji 5,4%) no uzņemtas devas tiek izdalīta ar fēcēm neizmainīta dutasterīda veidā. Pārējais tiek izdalīts ar fēcēm 4 galveno metabolītu veidā, kas katrs veido 39%, 21%, 7% un 7% no ar zālēm saistītā materiāla, un 6 mazsvarīgāku metabolītu

veidā (mazāk nekā 5% katrs). Cilvēka urīnā ir konstatētas tikai neizmainīta dutasterīda pēdas (mazāk nekā 0,1% devas).

Dutasterīda eliminācija ir atkarīga no devas, un process ir aprakstāms kā divi paralēli eliminācijas ceļi, no kuriem viens tiek piesātināts pie klīniski nozīmīgām koncentrācijām, bet otrs netiek.

Pie zemām koncentrācijām serumā (mazāk kā 3 ng/ml) dutasterīds tiek izdalīts gan pa no koncentrācijas atkarīgo, gan no koncentrācijas neatkarīgo eliminācijas ceļu. Pēc vienas 5 mg vai mazākas devas ievadīšanas notiek strauja eliminācijas un tiek novērots īss eliminācijas pusperiods- 3-9 dienas.

Pie terapeitiskām koncentrācijām, pēc atkārtotas ievadīšanas pa 0,5 mg dienā, dominē lēnākais, lineārais eliminācijas ceļš, un eliminācijas pusperiods ir aptuveni 3-5 nedēļas.

Gados vecāki cilvēki

Dutasterīda farmakokinētika pēc vienas 5 mg devas ievadīšanas tika izvērtēta 36 veseliem vīriešiem vecumā no 24 līdz 87 gadiem. Attiecībā uz dutasterīda koncentrāciju netika konstatēta būtiska vecuma ietekme, bet eliminācijas pusperiods vīriešiem, kas jaunāki par 50 gadiem, bija īsāks. Salīdzinot 50-69 gadu vecuma grupu un vecuma grupu no 70 gadiem, nebija statistiski nozīmīgu atšķirību attiecībā uz eliminācijas pusperiodu.

Nieru funkciju traucējumi

Nieru funkciju traucējumu ietekme uz dutasterīda farmakokinētiku nav pētīta. Tomēr cilvēka urīnā ir konstatēts mazāk nekā 0,1% no stabila stāvokļa 0,5 mg dutasterīda devas, tādēļ nav sagaidāma klīniski nozīmīga dutasterīda koncentrācijas paaugstināšanās plazmā pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Aknu funkciju traucējumi

Aknu funkciju traucējumu ietekme uz dutasterīda farmakokinētiku nav pētīta (skatīt 4.3 apakšpunktu). Tā kā dutasterīds galvenokārt tiek eliminēts metabolisma ceļā, ir sagaidāms, ka šiem pacientiem dutasterīda līmenis plazmā būs paaugstināts un dutasterīda eliminācijas pusperiods pagarināts (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu).

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Pašreizējie pētījumi par vispārējo toksicitāti, genotoksicitāti un karcinogenitāti nenorāda uz kādu īpašu risku cilvēkiem.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi žurku tēviņiem ir uzrādījuši samazinātu prostatas un sēklas pūslīšu svaru, samazinātu sekrēciju no papildus dzimumdziedzeriem auglības rādītāju samazināšanos (ko izraisa dutasterīda farmakoloģiskais efekts). Šo atradņu klīniskā nozīme nav zināma.

Tāpat kā ar citiem 5-alfa-reduktāzes inhibitoriem, ievadot dutasterīdu žurkām un trušiem gestācijas laikā, tika novērota vīrišķā dzimuma augļu feminizācija. Dutasterīds tika atrasts to žurku mātišu asinīs, kuras bija pārojušās ar tēviņiem, kas saņēma dutasterīdu. Ievadot dutasterīdu primātiem gestācijas laikā, pie koncentrācijām asinīs, kas pietiekami pārsniedz tās koncentrācijas, kas var rasties cilvēka spermā, vīrišķā dzimuma augļu feminizācija netika novērota. Nav ticams, ka vīriešu dzimuma augli negatīvi ietekmēs spermā esošais dutasterīds.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs:

kaprilskābes monoglicerīdi un diglicerīdi
butilēts hidroksitoluols (E321)

Kapsulas apvalks:

želatīns
glicerīns
titāna dioksīds (E171)
dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
triglicerīdi (vidējās ķēdes)
lecitīns

6.2 Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3 Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Necaurspīdīgas PVH/PVDH plēves blisteri, kuros ir 10 mīkstas želatīna kapsulas; iepakoti kastītēs pa 10, 30, 50, 60 vai 90 kapsulām. Tirdzniecībā var nebūt visi iepakojuma lielumi.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Dutasterīds tiek adsorbēts caur ādu, tādēļ jāizvairās no kontakta ar bojātām kapsulām. Ja ir notikusi saskare ar bojātām kapsulām, saskares vieta nekavējoties jāmazgā ar ziepēm un ūdeni (skatīt 4.4 apakšpunktu). Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Glaxo Group Limited,
Berkeley Avenue,
Greenford Road,
Greenford, Middlesex UB6 0NN
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

04-0410

9. REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

02.12.2004/31.10.2007

10. TEKSTĀ PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

22.02.2012.

Red. 19