АВОДАРТ КАПС.МЯГКИЕ ЖЕЛАТ. 0,5 МГ №30

СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА:

капс. мягкие желат. 0,5 мг, № 30, № 90

Дутастерид 0,5 мг

Вспомогательные вещества: каприловой/каприновой кислоты монодиглицериды, бутилгидрокситолуол (Е321);
оболочка капсулы: желатин, глицерин, титана диоксид (Е171), железа оксид желтый (Е172), ТГ средней цепи и лецитин.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:

фармакодинамика. Дутастерид — двойной ингибитор 5α-редуктазы, тормозит как тип 1, так и тип 2 изоферментов 5α-редуктазы, которые отвечают за превращение тестостерона в 5α-дигидротестостерон. Дигидротестостерон — это андроген, который в первую очередь отвечает за гиперплазию ткани предстательной железы. Максимальное снижение уровня дигидротестостерона на фоне приема Аводарта зависит от дозы и отмечается в первые 1–2 нед. После 1-й и 2-й недели применения Аводарта в суточной дозе 0,5 мг средняя концентрация дигидротестостерона уменьшается на 85 и 90% соответственно.
У больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, получавших 0,5 мг дутастерида в сутки, среднее снижение уровня дигидротестостерона составляло 94% через 1 год и 93% — через 2 года лечения, средний уровень тестостерона повышался на 19% через 1 и 2 года.
Фармакокинетика. Дутастерид применяют перорально в форме р-ра в мягких желатиновых капсулах. После приема разовой дозы 0,5 мг C_{max} препарата в плазме крови достигается через 1–3 ч. Абсолютная биодоступность составляет 60% в случае применения путем 2-часовой в/в инфузии. Биодоступность не зависит от приема пищи.
Дутастерид после одноразового многократного приема имеет большой объем распределения (300–500 л). Процент связывания с белками — более 99,5%.
При применении в суточной дозе 0,5 мг 65% постоянной устойчивой концентрации дутастерида в плазме крови достигается через 1 мес лечения и около 90% — через 3 мес. Устойчивая постоянная концентрация дутастерида около 40 нг/мл в плазме крови достигается после 6 мес лечения в суточной дозе 0,5 мг. Как и в плазме крови, устойчивая концентрация дутастерида в семенной жидкости достигается через 6 мес. После 52 нед лечения средняя концентрация дутастерида в семенной жидкости составляет 3,4 нг/мл (в пределах 0,4–14 нг/мл). Процент распределения дутастерида из плазмы крови в семенную жидкость — около 11,5%.
In vitro дутастерид метаболизируется ферментами CYP 3A4 цитохрома P450 человека до двух моногидроксильных метаболитов.
По данным спектрометрического анализа в плазме крови человека выявляется неизмененный дутастерид, 3 основных метаболита (4'-гидроксидутастерид, 1,2-дигидродутастерид и 6-гидроксидутастерид) и 2 малых метаболита (6,4'-дигидроксидутастерид и 15-гидроксидутастерид).
Дутастерид интенсивно метаболизируется. После перорального приема дутастерида в дозе 0,5 мг/сут 1–15,4% (в среднем 5,4%) принятой дозы выводится с калом в виде неизмененного дутастерида. Оставшаяся часть примененной дозы выводится в виде метаболитов.
В моче выявляют лишь следы неизмененного дутастерида (<0,1% принятой дозы). Конечный $T_{½}$ дутастерида составляет 3–5 нед. Остатки дутастерида в плазме крови могут быть выявлены через 4–6 мес после окончания лечения.
По данным изучения фармакокинетики и фармакодинамики, изменять дозу дутастерида в соответствии с возрастом пациента не требуется.
Влияние почечной недостаточности на фармакокинетику дутастерида не изучали. Однако при приеме 0,5 мг дутастерида с мочой у человека выводится менее 0,1% дозы, поэтому изменять дозу для пациентов с почечной недостаточностью не требуется.
Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику дутастерида не изучали (см. ПРИМЕНЕНИЕ и ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ).

ПОКАЗАНИЯ:

лечение симптомов средней и тяжелой степени доброкачественной гиперплазии предстательной железы; снижение риска возникновения острой задержки мочи и при необходимости хирургического вмешательства у больных с симптомами средней и тяжелой степени доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

ПРИМЕНЕНИЕ:

Аводарт можно назначать самостоятельно или в комбинации с блокатором α-адренорецепторов тамсулозином (0,4 мг).
Взрослые мужчины (включая пациентов пожилого возраста). Рекомендуемой дозой Аводарта является 1 капсула (0,5 мг) в сутки для перорального приема. Капсулу следует глотать целиком, не открывая и не разжевывая, поскольку при контакте с содержанием капсулы возможно раздражение слизистой оболочки рта и глотки.
Аводарт можно принимать независимо от приема пищи.
Несмотря на то что облегчение от приема препарата могут отмечают на ранней стадии, для объективной оценки эффективности действия препарата лечение следует продолжать не менее 6 мес.
Почечная недостаточность. Фармакокинетика дутастерида у больных с почечной недостаточностью не изучалась, поэтому следует с осторожностью назначать препарат больным с тяжелой почечной недостаточностью.
Печеночная недостаточность. Фармококинетика дутастерида у больных с печеночной недостаточностью не изучалась, поэтому с осторожностью следует применять препарат при легкой и умеренной печеночной недостаточности. Больным с тяжелой печеночной недостаточностью дутастерид противопоказан.
Дети. Применение противопоказано.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

повышенная чувствительность к дутастериду, другим ингибиторам 5α-редуктазы, сое, арахису или другим компонентам препарата.
Препарат не применяют для лечения женщин и детей (см. *Применение в период беременности и кормления грудью*). Дутастерид противопоказан больным с тяжелой печеночной недостаточностью.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

монотерапия Аводартом. По данным 3 плацебо-контролируемых клинических исследований III фазы с дутастеридом по сравнению с плацебо, отмечали нижеприведенные побочные реакции, которые по определению исследователей были связаны с применением препарата (с частотой возникновения ≥1%).

Побочная реакция	**Частота возникновения на протяжении 1-го года лечения, %**		**Частота возникновения на протяжении 2-го года лечения, %**	
	Плацебо (n=2158)	**Аводарт (n=2167)**	**Плацебо (n=1736)**	**Аводарт (n=1744)**
Импотенция*	3	6	1	2
Изменение (снижение) либидо*	2	4	<1	<1
Нарушение эякуляции*	<1	2	<1	<1
Нарушения грудной железы**	<1	1	<1	1

*Побочные реакции, связанные с нарушением сексуальной функции, которые ассоциируются с лечением дутастеридом (включая монотерапию и комбинацию с тамсулозином). Эти побочные реакции могут продолжаться после прекращения лечения. Влияние дутастерида на их продолжительность неизвестно.

**Включая болезненность грудной железы и ее гипертрофию.
По данным следующих 2-летних открытых клинических исследований, профиль побочных эффектов препарата не изменился.
Комбинированная терапия (Аводарт + тамсулозин). По данным клинического исследования CombAT (комбинация Аводарта с тамсулозином) по сравнению комбинации Аводарта 0,5 мг и тамсулозина 0,4 мг 1 раз в сутки и монотерапии в течение 4 лет, выявляли такие побочные реакции, которые по определению исследователей были связаны с применением препарата (с кумулятивной частотой возникновения ≥1%).

Побочные реакции	Частота возникновения на протяжении лечения, %			
	1-го года	2-го года	3-го года	4-го года
Комбинация[a] (n) Дутастерид Тамсулозин	(n=1610) (n=1623) (n=1611)	(n=1428) (n=1464) (n=1468)	(n=1283) (n=1325) (n=1281)	(n=1200) (n=1200) (n=1112)
Импотенция[b]				
Комбинация[a]	6,3	1,8	0,9	0,4
Дутастерид	5,1	1,6	0,6	0,3
Тамсулозин	3,3	1,0	0,6	1,1
Изменение (снижение) либидо[b]				
Комбинация[a]	5,3	0,8	0,2	0
Дутастерид	3,8	1	0,2	0
Тамсулозин	2,5	0,7	0,2	<0,1
Нарушения эякуляции[b]				
Комбинация[a]	9	1	0,5	<0,1
Дутастерид	1,5	0,5	0,2	0,3
Тамсулозин	2,7	0,5	0,2	0,3
Нарушение функции грудной железы[c]				
Комбинация[a]	2,1	0,8	0,9	0,6
Дутастерид	1,7	1,2	0,5	0,7
Тамсулозин	0,8	0,4	0,2	0
Сердечная недостаточность[d]				
Комбинация[a]	0,2	0,4	0,2	0,2
Дутастерид	<0,1	0,1	<0,1	0
Тамсулозин	<0,1	<0,1	0,4	0,2
Головокружение				
Комбинация[a]	1,4	<0,1	<0,1	0,2
Дутастерид	0,7	<0,1	<0,1	<0,1
Тамсулозин	1,3	<0,4	<0,1	0

[a]Комбинация — дутастерид 0,5 мг 1 раз в сутки плюс тамсулозин 0,4 мг 1 раз в сутки.
[b]Побочные реакции, связанные с нарушением сексуальной функции, ассоциируются с лечением дутастеридом (включая монотерапию и комбинацию с тамсулозином). Эти побочные реакции могут продолжаться после прекращения лечения. Влияние дутастерида на их продолжительность неизвестна.
[c]Включая болезненность грудной железы и ее гипертрофию.
[d]Термин сердечная недостаточность включает застойную сердечную недостаточность, левожелудочковую недостаточность, острую левожелудочковую недостаточность, кардиогенный

шок, острую сердечную недостаточность, правожелудочковую недостаточность, острую правожелудочковую недостаточность, застойную кардиомиопатию, сердечно-легочную недостаточностью, желудочковую недостаточность.
Данные постмаркетинговых исследований
Иммунная система: очень редко — аллергические реакции, включая сыпь, зуд, крапивницу, локализованный отек и ангионевротический отек.
Нарушения психики: очень редко — депрессивное настроение.
Кожа и подкожная ткань: редко — алопеция (главным образом потеря волос на теле), гипертрихоз.
Репродуктивная система и нарушения грудной железы: очень редко — тестикулярная боль и отек.
Сообщалось о случаях рака грудной железы у мужчин в клинических и постмаркетинговых исследованиях (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:

дутастерид может абсорбироваться через кожу, поэтому женщины и дети должны избегать контакта с негерметичными капсулами (см. *Применение в период беременности или кормления грудью*). Если жидкость с капсулы попала на кожу, ее следует немедленно смыть водой с мылом.
Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику дутастерида не изучено. Поскольку дутастерид интенсивно метаболизируется и его $T_{1/2}$составляет 3–5 нед, препарат следует с осторожностью назначать пациентам с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности (см. ПРИМЕНЕНИЕ и ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА).
Применение в комбинации с тамсулозином и сердечная недостаточность. Комбинированную терапию можно назначать после тщательной оценки пользы/риска в связи с потенциальным повышением риска побочных реакций (включая сердечную недостаточность) и после рассмотрения альтернативных вариантов терапии, включая монотерапию.
По данным 4-летних клинических исследований частота возникновения сердечной недостаточности (комбинированный термин для всех сообщений, преимущественно сердечной недостаточности и застойной сердечной недостаточности) была выше среди пациентов, получавших комбинацию Аводарта с блокатором α-адренорецепторов, главным образом тамсулозином, по сравнению с пациентами, не получавшими такой комбинации. По данным этих двух исследований, частота сердечной недостаточности была низкой (≤1%) и вариабельной в пределах этих исследований. Диспропорции в частоте возникновения сердечно-сосудистых побочных явлений нет ни в одном из исследований. Причинной взаимосвязи между применением Аводарта (самостоятельно или в комбинации с блокаторами α-адренорецепторов) и возникновением сердечной недостаточности не установлено.
Влияние на простатспецифический антиген (PSA) и выявление рака предстательной железы.
Перед началом курса лечения дутастеридом и периодически во время лечения пациенту следует проводить пальцевое ректальное обследование, как и другие методы выявления рака предстательной железы.
Концентрация PSA является важным компонентом скринингового процесса для выявления рака предстательной железы.
Аводарт способен снижать уровень плазменного PSA у больных в среднем на 50% через 6 мес лечения.
Пациенты, которые принимают Аводарт, должны иметь новый исходный уровень PSA, установленный через 6 мес после лечения этим препаратом. Впоследствии этот уровень рекомендуется проверять регулярно. Любое подтвержденное повышение уровня PSA от самого низкого уровня при применении Аводарта может быть свидетельством наличия рака предстательной железы (особенно рака высокой степени градации) или несоблюдения режима лечения Аводартом и требует тщательного изучения, даже если показатели PSA находятся в пределах нормы у мужчин, не лечившихся ингибиторами 5α-редуктазы. При интерпретации показателей PSA у больных, принимающих Аводарт, следует учитывать предыдущие показатели PSA для сравнения.
Применение Аводарта не влияет на применение уровня PSA для диагностики рака предстательной железы после установления его нового исходного уровня.
Общий уровень плазменного PSA возвращается к исходному уровню в течение 6 мес после прекращения лечения.
Соотношение же свободного PSA и общего уровня PSA остается постоянным даже при лечении Аводартом. Поэтому если у больного, принимающего Аводарт, врач решит использовать для

определения рака предстательной железы процент свободного PSA, коррекцию его значения проводить не требуется.
Рак предстательной железы и опухоли высокой степени градации по Глисону (низкодифференцированные). В ходе 4-летнего клинического исследования с участием 8000 мужчин в возрасте 50–75 лет с предварительными негативными данными биопсии рака предстательной железы и исходным уровнем PSA между 2,5 и 10,0 нг/мл (исследования REDUCE) у 1517 диагностирован рак предстательной железы. Частота случаев рака предстательной железы (8–10 по шкале Глисона) в группе больных, лечившихся Аводартом (29,09%), была выше по сравнению с группой плацебо (19,06%). Повышения частоты случаев рака предстательной железы по шкале Глисона 5–6 и 7–10 не отмечено. Причинной взаимосвязи между применением Аводарта и высокими стадиями рака предстательной железы не установлено. Клиническое значение числовой диспропорции неизвестно. Мужчин, принимающих Аводарт, следует регулярно проверять в связи с риском рака предстательной железы, включая определение PSA.
Рак грудной железы. Сообщалось о случаях рака грудной железы у мужчин во время клинических исследований и в постмаркетинговый период. Пациенты должны немедленно сообщать о любых изменениях в ткани грудной железы, например выделениях из соска или припухлости. На сегодня остается невыясненной причинная взаимосвязь между возникновением рака грудной железы у мужчин и длительным применением дутастерида.
Применение в период беременности или кормления грудью
Фертильность. Изучение влияния дутастерида в дозе 0,5 мг/сут на характеристики эякулята у 27 здоровых добровольцев в течение 52 нед лечения и 24 нед последующего наблюдения свидетельствует об уменьшении общего количества сперматозоидов, объема эякулята и подвижности сперматозоидов на 23; 26 и 18% по сравнению с изменениями в группе плацебо. Концентрация спермы и ее морфология остались без изменений. Через 24 нед последующего наблюдения средний процент изменений в общем количестве сперматозоидов в группе дутастерида остался на 23% ниже исходного уровня. Тогда как средние значения для всех параметров семени во все промежутки времени оставались в пределах нормы и не отвечали определенным критериям клинически значимых изменений (30%), у 2 пациентов из группы дутастерида отмечали уменьшение количества сперматозоидов более чем на 90% по сравнению с исходным уровнем на 52-й неделе лечения и частичным восстановлением их количества через 24 нед последующего наблюдения. Клиническая значимость влияния дутастерида на характеристики семени для индивидуальной фертильности пациентов неизвестна.
Беременность. Дутастерид противопоказан для лечения женщин. Применение дутастерида для лечения женщин не изучали, поскольку, по данным доклинического изучения, предположили, что подавление уровня циркулирующего дигидротестостерона может тормозить развитие наружных половых органов у плода мужского пола, который вынашивает женщина.
Кормление грудью. Неизвестно, проникает ли дутастерид в грудное молоко женщины.
Способность влиять на скорость реакции при управлении транспортными средствами или другими механизмами. Учитывая фармакокинетические и фармакодинамические свойства, дутастерид не влияет на способность управлять автомобилем и другими механизмами.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:

поскольку дутастерид метаболизируется изоферментом CYP 3A4, концентрация дутастерида в плазме крови может повышаться при наличии ингибиторов CYP 3A4. Длительное назначение дутастерида с препаратами, которые являются сильными ингибиторами фермента CYP 3A4 (такими как ритонавир, индинавир, нефезадон, итраконазол, кетоконазол перорально), может приводить к повышению концентрации дутастерида. По данным исследования, клиренс дутастерида снижается при одновременном применении с ингибиторами CYP 3A4 верапамилом (37%) и дилтиаземом (44%). Вместе с тем, клиренс дутастерида не снижается при применении с амлодипином, другим антагонистом кальциевых каналов.
Снижение клиренса и соответствующее увеличение влияния дутастерида при наличии ингибиторов CYP 3A4 не имеет большого клинического значения в связи с широким спектром безопасности препарата.
In vitro дутастерид не метаболизируется CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2E1, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2B6 и CYP 2D6 — изоферментами системы цитохрома P450 у человека.
Дутастерид не ингибирует изоферменты системы цитохрома P450 у человека *in vitro* и не индуцирует изоферменты CYP 1A, CYP 2B и CYP 3A крыс и собак *in vivo*.
Исследования *in vitro* показали, что дутастерид не вытесняет варфарин, аценокумарол, фенпрокумол, диазепам или фенитоин из связи с белками плазмы крови, как и эти компоненты

не замещают дутастерид. Изучалось взаимодействие дутастерида с тамсулозином, теразоцином, варфарином, дигоксином и колестирамином. Клинически значимого взаимодействия не выявлено.
Хотя специфических исследований по изучению взаимодействия с другими препаратами не проводили, около 90% всех пациентов во время клинических исследований дутастерида получали и другие лекарственные средства. Клинически значимых побочных реакций не отмечено при одновременном применении дутастерида с антигиперлипидемическими препаратами, ингибиторами АПФ, блокаторами β-адренорецепторов, блокаторами кальциевых каналов, ГКС, диуретиками, НПВП, ингибиторами ФДЭ типа V и хинолиновыми антибиотиками.

ПЕРЕДОЗИРОВКА:

по данным клинических исследований, у добровольцев разовые дозы дутастерида до 40 мг/сут (в 80 раз выше терапевтических) в течение 7 дней не вызвали беспокойство с точки зрения безопасности их применения. Во время клинических исследований применяли дозы дутастерида по 5 мг/сут в течение 6 мес без появления дополнительных побочных реакций по сравнению с применением дутастерида в дозе 0,5 мг/сут.
Специфического антидота нет, поэтому в случае возможной передозировки проводится симптоматическая и поддерживающая терапия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:

при температуре не выше 30 °С.
UA/ISG/0035/14.10.09

Дата добавления: 29/09/2009
Дата изменения: 24/12/2014