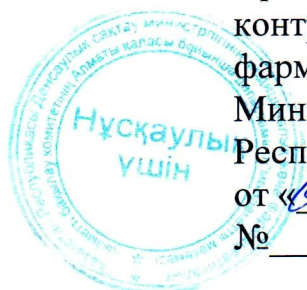


УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета
контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан

от «04» _____ 2013 г.
№ _____



**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Аводарт**

Торговое название

Аводарт

Международное непатентованное название

Дутастерид

Лекарственная форма

Капсулы 0,5 мг

Состав

Одна капсула содержит

активное вещество - дутастерид 0,5 мг,

вспомогательные вещества: моно- и диглицериды каприновой/каприловой кислоты, бутилгидрокситолуол,

состав оболочки: желатин, глицерин, титана диоксид E171 (CI77891), оксид железа желтый E172 (CI77492).

Описание

Продолговатые, непрозрачные, темно-желтые мягкие желатиновые капсулы с маркировкой «GX CE2» на одной стороне

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения урологических заболеваний. Препараты для лечения доброкачественной гипертрофии простаты. Тестостерона 5 α -редуктазы ингибиторы. Дутастерид.

Код АТХ G04CB02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика



Фармакокинетика дутастерида является дозозависимой, и процесс может быть описан как два параллельных процесса элиминации, один из которых является насыщаемым (т.е. зависящий от концентрации) и другой – как ненасыщаемый (т.е. независящий от концентрации).

Всасывание

После приема одной дозы 0,5 мг максимальная концентрация дутастерида в сыворотке достигается в течение 1–3 ч. Абсолютная биодоступность составляет около 60% и не зависит от приема пищи.

Распределение

Дутастерид имеет значительный объем распределения (от 300 до 500 л) и обладает высокой степенью связывания с белками плазмы крови (>99,5%). Через 6 месяцев ежедневного приема 0,5 мг препарата в сыворотке (C_{ss}) устанавливаются устойчивые концентрации дутастерида, равные примерно 40 нг/мл, причем 65% этого уровня достигаются уже через 1 месяц после начала приема и примерно 90% – через 3 месяца. Через 52 недели лечения концентрация дутастерида в сперме составляет в среднем 3,4 нг/мл (от 0,4 до 14 нг/мл). Из сыворотки в сперму попадает около 11,5% дутастерида.

Метаболизм

Дутастерид метаболизируется ферментом CYP3A4 системы цитохрома P₄₅₀ до двух моногидроксилированных метаболитов. На него не действуют ферменты CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 или CYP2D6. После достижения устойчивой концентрации дутастерида, в сыворотке обнаруживают неизмененный дутастерид, три его крупных метаболита (4'-гидроксидутастерид, 1,2-дигидродутастерид и 6-гидроксидутастерид) и 2 малых метаболита (6,4'-дигидроксидутастерид и 15-гидроксидутастерид).

Дутастерид обнаруживается в сыворотке (в концентрациях выше 0,1 нг/мл) до 4–6 месяцев после прекращения его приема.

Выведение

Дутастерид подвергается интенсивному метаболизму. После приема 0,5 мг препарата в сутки от 1,0 до 15,4% (в среднем 5,4%) принятой дозы экскретируется с фекалиями в неизмененном виде, остальная часть дозы выводится в виде 4 крупных и 6 малых метаболитов.

С мочой у человека выделяются следовые количества неизмененного дутастерида (менее 0,1% от принятой дозы).

Выведение дутастерида является дозозависимым, и процесс может быть описан как два параллельных процесса элиминации, один из которых является насыщаемым (т.е. зависящий от концентрации) и другой - как ненасыщаемый (т.е. независящий от концентрации). При низких концентрациях в сыворотке (менее 3 нг/мл), дутастерид быстро выводится при помощи обоих процессов. После однократного приема в дозе 5 мг или менее, дутастерид быстро элиминируется из организма и имеет короткий период полураспада, равный 3-9 дням. Общий клиренс носит линейный и не зависящий от концентрации характер.

При приеме терапевтических доз дутастерида его конечный период полувыведения составляет 3-5 недель.

Пожилые мужчины

Нет необходимости снижать дозу дутастерида у пожилых пациентов.

Пациенты с нарушениями функции почек

Влияние почечной недостаточности на фармакокинетику дутастерида не изучено. Тем не менее, менее 0,1% от стационарной дозы 0,5 мг дутастерида выделяется с мочой, что не оказывает клинически значимого увеличения концентрации дутастерида в плазме.

Пациенты с нарушениями функции печени

Влияние на фармакокинетику дутастерида при печеночной недостаточности не изучено, но, как ожидается, уровни дутастерида в плазме крови будут увеличены за счет удлинения периода полураспада дутастерида.

Фармакодинамика

Аводарт – двойной ингибитор 5 α -редуктазы. Он подавляет активность изоферментов 5 α -редуктазы 1 и 2 типа, которые ответственны за превращение тестостерона в 5 α -дигидротестостерон (ДГТ). Дигидротестостерон является основным андрогеном, ответственным за гиперплазию железистой ткани предстательной железы.

Влияние на концентрацию дигидротестостерона и тестостерона

Максимальное влияние дутастерида на снижение концентраций дигидротестостерона является дозозависимым и наблюдается через 1-2 недели после начала лечения. Через 1 и 2 недели приема дутастерида в дозе 0,5 мг в сутки средние значения концентраций дигидротестостерона в сыворотке снижаются на 85% и 90%, соответственно. У пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) при приеме суточной дозы дутастерида 0,5 мг, среднее снижение уровня ДГТ было 94% после первого года и 93% – после второго года лечения, а среднее увеличение концентрации тестостерона – около 19% в течение первого и второго годов терапии.

Влияние на объем предстательной железы

Значительное сокращение объема предстательной железы обнаруживается уже через месяц после начала лечения и продолжается вплоть до 24-го месяца. Аводарт приводит в среднем к сокращению объема предстательной железы на 23,6% на 12-й месяц лечения.

Влияние на мужскую фертильность

При приеме Аводарта в дозе 0,5 мг/сутки в течение 52 недель лечения наблюдалось среднее процентное уменьшение количества спермы, объем спермы и подвижность сперматозоидов по сравнению с исходными показателями, и составляли 23%, 26 % и 18 % соответственно. На концентрацию и морфологию сперматозоидов влияния оказано не было. Через 24 недели наблюдения, среднее изменение в процентах общего количества сперматозоидов в группе, принимавшей дутастерид, оставалось на 23% ниже, чем исходные данные. Таким образом, возможность снижения мужской фертильности не может быть исключена.

Неоплазия грудных желез

В настоящее время неясно, есть ли причинно-следственная связь между возникновением рака груди у мужчин и долгосрочным использованием дутастерида.

Сердечная недостаточность

Во время 4-летнего исследования лечения ДГПЖ препаратом Аводарт в сочетании с тамсулозином, частота возникновения случаев сердечной недостаточности в группе комбинированной терапии (14/1610, 0,9%) была выше, чем в группах монотерапии Аводартом (4/1623, 0,2%) и тамсулозином (10/1611, 0,6%). Оценка относительного риска на момент первого сердечного приступа составила 3,57 [95% CI 1.17, 10.8] для пациентов, получающих комбинированную терапию по сравнению с монотерапией дутастеридом и 1,36 [95% CI 0.61, 3.07] по сравнению с монотерапией тамсулозином. Нет причинно-следственной связи между приемом дутастерида (отдельно или в сочетании с альфа-адреноблокатором) и развитием сердечной недостаточности.

В отдельном 4-летнем исследовании наблюдалась более высокая частота возникновения случаев сердечной недостаточности у пациентов, принимающих Аводарт 0,5 мг один раз в сутки (30/4105, 0,7%), по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (16/4126, 0,4%). Вторичный анализ этого исследования показал более высокую частоту возникновения случаев сердечной недостаточности у пациентов, принимавших одновременно Аводарт и альфа-аденоблокатор (12/1152, 1,0%), по сравнению с пациентами, принимавших Аводарт без альфа-аденоблокатора (18/2953, 0,6%), плацебо и альфа-аденоблокатор (1/1399, <0,1%) или плацебо без альфа-аденоблокатора (15/2727, 0,6%).

Рак предстательной железы и риск малигнизации

Взаимосвязь между приемом Аводарта и риском развития рака предстательной железы не ясна.

Специфический антиген простаты (PSA) и выявление рака простаты

При 4-летнем сравнительном исследовании приема плацебо и дутастерида у пациентов с первичной отрицательной биопсией на рак простаты и исходным уровнем PSA 2,5 нг/мл-10,0 нг/мл, терапия дутастеридом привела к снижению среднего уровня PSA плазмы примерно на 50% через шесть месяцев от начала терапии с большой вариабельностью (стандартное отклонение 30%) среди пациентов. Подавление уровня PSA, наблюдаемое на шестом месяце, было одинаково у мужчин, у которых диагностировался или не диагностировался определяемый биопсией рак простаты во время исследования.

Комбинированная терапия дутастерида и тамсулозина

При 4-летнем исследовании было выявлено значительное снижение объема простаты и переходной зоны при применении тамсулозина в сочетании с дутастеридом по сравнению с применением тамсулозина в качестве монотерапии.

Показания к применению

- лечение и профилактика доброкачественной гиперплазии предстательной железы, вызванной повышенным образованием гормона дигидротестостерона

(уменьшение размеров предстательной железы, снижение болевого синдрома, улучшение мочеиспускания, снижение риска возникновения острой задержки мочи и потребности в хирургическом лечении) в монотерапии и в комбинации с тамсулозином

Способ применения и дозы

Взрослые мужчины (включая пожилых)

При монотерапии рекомендуется применять Аводарт по одной капсуле (0,5 мг) один раз в сутки внутрь.

При комбинированной терапии рекомендуется принимать 0,5 мг Аводарта в комбинации с тамсулозином в дозе 0,4 мг один раз в сутки.

Капсулу следует принимать целиком, не разжевывая и не открывая, поскольку контакт слизистых с содержимым капсулы может вызвать раздражение ротовой полости и глотки.

Аводарт принимают вне зависимости от приема пищи.

Несмотря на возможность довольно быстрого улучшения состояния, лечение следует продолжать не менее 6 месяцев для объективной оценки действия препарата.

Если Вы забыли принять Аводарт

Не принимайте дополнительную дозу для компенсации пропущенной. Просто примите следующую дозу препарата в обычное для Вас время.

Пациенты с нарушениями функции почек

При приеме 0,5 мг в сутки с мочой выделяется менее 0,1% дозы, и поэтому нет необходимости снижать дозу у пациентов с нарушениями функции почек.

Пациенты с нарушениями функции печени

Аводарт подвергается интенсивному метаболизму, а его период полувыведения составляет 3–5 недель, и поэтому необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с нарушениями функции печени.

Уничтожение препарата

Для защиты окружающей среды не выбрасывайте оставшиеся после лечения капсулы в канализацию и вместе с бытовым мусором. Спросите Вашего фармацевта, как правильно уничтожить препарат.

Побочные действия

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в зависимости от анатомо-физиологической классификации и частоты встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), *очень редко* ($< 1/10\ 000$, включая отдельные случаи), *неизвестно* (частота не может быть определена на основании имеющихся данных).

Постмаркетинговые данные

Очень редко ($\leq 1/10\ 000$)

- аллергическая реакция (сыпь, зуд, крапивница, локализованные отеки, ангионевротический отек, коллапс)
- боли в области яичек и тестикулярный отек

- депрессивные расстройства

Иногда ($\geq 1 : 1000$ и $< 1 : 100$)

- алоpecia (уменьшение оволосения кожных покровов), гипертрихоз

Имеется взаимосвязь между приемом дутастерида (в виде монотерапии либо в комбинации с тамсулозином) и развитием расстройств на сексуальной почве (импотенция, изменение (снижение) либидо, нарушение эякуляции, болезненность и увеличение грудных желез). Данные расстройства могут существовать после прекращения терапии.

Противопоказания

- известная гиперчувствительность к дутастериду или любому компоненту препарата, а также известная гиперчувствительность к препаратам группы ингибиторов 5 α -редуктазы

- женщины, детский и подростковый возраст до 18 лет

- тяжелая печеночная недостаточность

Лекарственные взаимодействия

Аводарт метаболизируется изоферментом CYP3A4 ферментной системы цитохрома P₄₅₀. В присутствии ингибиторов CYP3A4 концентрации Аводарта в крови могут возрастать.

При одновременном применении с ингибиторами CYP3A4 верапамиллом и дилтиаземом отмечается снижение клиренса (37% и 44% соответственно). Вместе с тем амлодипин, другой блокатор кальциевых каналов, не уменьшает клиренса Аводарта.

Уменьшение клиренса и последующее повышение его концентрации в крови при одновременном применении Аводарта и ингибиторов CYP3A4 не является значимым вследствие широкого диапазона границ безопасности, и поэтому нет необходимости снижать его дозу.

Аводарт не метаболизируется следующими изоферментами системы цитохрома P₄₅₀ человека: CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 или CYP2D6.

Аводарт не ингибирует ферменты системы цитохрома P₄₅₀ человека, участвующие в метаболизме лекарственных препаратов.

Аводарт не вытесняет варфарин, аценокумарол, фенпрокумон, диазепам и фенитоин из участков их связывания с белками плазмы, а эти препараты, в свою очередь, не вытесняют его. Также с Аводартом не взаимодействуют препараты тамсулозин, теразозин, варфарин, дигоксин и холестирамин.

При применении Аводарта одновременно с гиполипидемическими препаратами, ингибиторами АПФ, бета-блокаторами, блокаторами кальциевых каналов, кортикостероидами, диуретиками, нестероидными противовоспалительными препаратами, ингибиторами фосфодиэстеразы типа V и хинолоновыми антибиотиками не отмечается каких-либо значимых лекарственных взаимодействий.

Особые указания

Аводарт абсорбируется через кожу, и поэтому женщины, дети и подростки должны избегать контакта с поврежденными капсулами. В случае контакта с поврежденными капсулами необходимо сразу промыть соответствующий участок кожи водой с мылом.

Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику дутастерида изучено не было, но в связи с его интенсивным метаболизмом и периодом полувыведения от 3 до 5 недель, необходимо соблюдать осторожность при применении Аводарта у пациентов с заболеваниями печени.

Комбинированная терапия тамсулозином гидрохлоридом и развитие сердечной недостаточности

В двух 4-летних клинических исследованиях частота развития сердечной недостаточности (композитного термина отмечавшихся событий, в основном, сердечной недостаточности и застойной сердечной недостаточности) была выше у пациентов, получавших комбинацию дутастерида и α_1 -блокатора, главным образом, тамсулозина гидрохлорида, чем у пациентов, не получавших комбинированного лечения. В двух 4-летних клинических исследованиях частота развития сердечной недостаточности оставалась низкой ($\leq 1\%$) и варьировала между исследованиями. Но в целом расхождений показателей частоты побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы не отмечалось. Не было установлено причинных связей между лечением дутастеридом (одним или в комбинации с α_1 -блокатором) и сердечной недостаточностью.

Влияние на выявление простат-специфического антигена (ПСА) и рака предстательной железы

У пациентов с ДГПЖ необходимо проводить пальцевое ректальное исследование и другие методы исследования предстательной железы до начала лечения препаратом Аводарт и периодически повторять эти исследования в процессе лечения для исключения развития рака предстательной железы.

Определение концентраций ПСА в сыворотке является важным компонентом процесса скрининга, направленного на выявление рака предстательной железы. После 6-месячной терапии дутастерид снижает сывороточные уровни ПСА у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы примерно на 50%.

Пациентам, принимающим препарат Аводарт, должен быть определен новый базовый уровень ПСА после 6 месяцев терапии.

Любое стабильное повышение уровня ПСА относительно наименьшего значения при лечении препаратом Аводарт может свидетельствовать о развитии рака предстательной железы (в частности, рака предстательной железы с высокой степенью дифференцировки по шкале Глисона) или несоблюдении режима терапии препаратом Аводарт и должно подвергаться тщательной оценке, даже если эти уровни ПСА остаются в пределах нормальных значений у пациентов, не принимающих ингибиторы 5 α -редуктазы.

Уровень общего ПСА возвращается к исходному значению в течение 6 месяцев после отмены дутастерида.

Соотношение содержания свободного ПСА к общему остается постоянным даже на фоне терапии дутастеридом. При выражении данного соотношения в долях для выявления рака предстательной железы у мужчин, получающих дутастерид, коррекции этой величины не требуется.

Риск развития рака молочной железы

В клинических исследованиях в ходе лечения ДГПЖ было выявлено 2 случая развития рака молочной железы у пациентов, применявших дутастерид. Первый случай развился через 10 недель после начала терапии, второй – через 11 месяцев; также был выявлен 1 случай рака молочной железы у пациента из группы плацебо. Лечащий врач должен четко проинструктировать пациента о необходимости немедленного оповещения в случае обнаружения каких-либо изменений в области грудной железы, таких как уплотнение тканей и изменение внешнего вида сосков. Соотношение между долгосрочным приемом дутастерида и риском развития рака молочной железы неизвестно.

Рак простаты

В клиническом исследовании на протяжении 4 лет у 1517 из более чем 8000 мужчин с предварительными отрицательными результатами биопсии и уровнем ПСА 2,5-10 нг/мл, был диагностирован рак простаты. Наблюдалась более высокая частота развития рака у пациентов из группы дутастерида (n=29, 0.9%) в сравнении с группой, получавшей плацебо (n=19, 0.6%). Не было установлено взаимодействия между приемом дутастерида и степенью рака простаты. Мужчины, принимающие дутастерид, должны регулярно обследоваться на риск возникновения рака простаты, включая проведение ПСА теста.

Способность к деторождению у мужчин, принимающих Аводарт

Прием препарата Аводарт может сопровождаться уменьшением количества, объема и подвижности сперматозоидов, однако влияние на способность к зачатию остается неясным.

Беременность и период лактации

Беременные женщины и женщины с подозрением на беременность должны избегать контакта с поврежденными капсулами препарата. Дутастерид имеет способность абсорбироваться через кожу и оказывать отрицательное воздействие на нормальное развитие плода мужского пола. Особенно опасен период в первые 16 недель беременности.

Использование дутастерида не изучалось у женщин, т.к. доклинические данные предполагают, что подавление уровня ДГТ в циркуляции может нарушать формирование наружных гениталий у плодов мужского пола, если мать во время беременности получала дутастерид.

Используйте презерватив во время полового контакта, так как дутастерид проникает в сперму мужчин, принимающих Аводарт. Если Ваша партнерша беременна или же существует подозрение на беременность, необходимо оградить ее от контакта со спермой, так как дутастерид может повлиять на нормальное развитие плода мужского пола.

Проконсультируйтесь с Вашим врачом, если беременная женщина контактировала с содержимым капсулы Аводарт.

Нет данных о выделении дутастерида с грудным молоком.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Прием Аводарта не влияет на вождение автомобиля и работу с механизмами.

Передозировка

Симптомы: при передозировке побочных эффектов не отмечалось.

Лечение: специфического антидота нет и поэтому при подозрении на передозировку необходимо проводить симптоматическую и поддерживающую терапию.

Форма выпуска и упаковка

Капсулы 0,5 мг. По 10 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

4 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А., Польша
Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań

Владелец регистрационного удостоверения

ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А., Польша
Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

Представительство ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд в Казахстане

050059, г.Алматы, ул.Фурманова, 273

Номер телефона: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Номер факса: +7 727 258 28 90

Адрес электронной почты: kaz.med@gsk.com