

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «25» 08 2018г.
№ N016695

**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

Мочеполовая система и половые гормоны. Урологические препараты. Препараты для лечения доброкачественной гипертрофии простаты. Тестостерона 5-альфа редуктазы ингибиторы. Дутастерид.

Код АТХ G04CB02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

После приема одной дозы 0.5 мг дутастерида время достижения пика концентрации дутастерида в сыворотке составляет от 1 до 3 часов.

Абсолютная биодоступность составляет около 60%. Биодоступность дутастерида не зависит от приема пищи.

Распределение

Дутастерид имеет большой объем распределения (от 300 до 500 л). Дутастерид обладает высокой степенью связывания с белками плазмы (>99.5%). При ежедневном приеме концентрация дутастерида в сыворотке достигает 65% от стационарного уровня через 1 месяц и примерно 90% от этого уровня через 3 месяца.

Стационарная концентрация дутастерида в сыворотке (C_{ss}), равная примерно 40 нг/мл, достигается через 6 месяцев ежедневного приема препарата в дозе 0,5 мг. Из сыворотки в сперму попадает примерно 11.5% дутастерида.

Метаболизм

Дутастерид значительно метаболизируется *in vivo*. Дутастерид метаболизируется изоферментами P450 3A4 и 3A5 с образованием трех моногидроксилированных метаболитов и одного дигидроксилированного метаболита.

После приема внутрь дутастерида в дозе 0.5 мг/сут до достижения стационарного состояния у человека от 1.0% до 15.4% (в среднем 5.4%) принятой дозы экскретируется с калом в неизменном виде. Остальная часть дозы экскретируется в виде 4 крупных метаболитов, составляющих 39%, 21%, 7% и 7% соответственно, и 6 малых метаболитов (на долю каждого из которых приходится менее 5%). С мочой у человека экскретируются следовые количества неизменного дутастерида (менее 0,1% дозы).

Выведение

Выведение дутастерида зависит от дозы и может быть описано как два параллельных процесса элиминации, один насыщаемый (т.е. зависящий от концентрации) и один ненасыщаемый. При низких концентрациях в сыворотке (менее 3 нг/мл) дутастерид быстро выводится с помощью обоих процессов элиминации: насыщенного и ненасыщенного. При однократном приеме в дозах 5 мг и менее дутастерид быстро элиминируется из организма и имеет короткий период полураспада, равный 3-9 дням.

При терапевтических концентрациях на фоне ежедневного применения препарата в дозе 0.5 мг/сут преобладает более медленное, линейное выведение, период полураспада составляет около 3-5 недель.

Пациенты пожилого возраста

По имеющимся данным существенное влияние возраста на показатели экспозиции дутастерида отсутствует, однако период полувыведения у мужчин в возрасте до 50 лет меньше. Между показателями периода полувыведения у пациентов в возрасте от 50 до 69 лет и у пациентов в возрасте старше 70 лет статистически значимые различия отсутствуют.

Почечная недостаточность

Фармакокинетика дутастерида у больных с почечной недостаточностью не изучалась. Вместе с тем, поскольку менее 0.1% от дозы 0.5 мг дутастерида

в равновесном состоянии выделяется с мочой, клинически значимое увеличение концентрации дутастерида в плазме крови не прогнозируется.

Печеночная недостаточность

Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику дутастерида не изучалось. Поскольку дутастерид преимущественно выводится путем метаболизма, у пациентов с печеночной недостаточностью концентрация дутастерида в плазме может повышаться и период полураспада может увеличиваться.

Доклинические данные безопасности

В настоящее время общей токсичности, генотоксичности и онкогенности конкретных рисков для человека не выявлено.

Согласно имеющимся данным, скорее всего передача дутастерида через семенную жидкость не будет иметь побочных эффектов для плода мужского пола.

Фармакодинамика

Дутастерид снижает уровень дигидротестостерона (ДГТ) путем ингибирования как типа 1, так и типа 2 изоферментов 5-альфа-редуктазы, отвечающих за превращение тестостерона в ДГТ.

МОНОТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТОМ АВОДАРТ

Влияние на ДГТ/тестостерон:

Максимальное снижение уровня дигидротестостерона на фоне приема Аводарта зависит от дозы и отмечается в первые 1–2 недели (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.

Влияние на объем предстательной железы

Значительное уменьшение объема предстательной железы обнаруживается уже через 1 месяц после начала лечения и продолжается по 24-й месяц ($p < 0.001$). На 12-й месяц лечения применение препарата Аводарт привело к среднему сокращению объема предстательной железы на 23.6% (с 54.9 мл на исходном уровне до 42.1 мл), в группе плацебо среднее сокращение объема составило 0.5% (с 54.0 мл до 53.7 мл). Существенное ($p < 0.001$) уменьшение также имело место в переходной зоне предстательной железы уже после одного месяца терапии, оно продолжалось по 24-й месяц; через 12 месяцев среднее сокращение объема переходной зоны предстательной железы в группе терапии препаратом Аводарт составило 17.8% (с 26.8 мл на исходном уровне до 21.4 мл), при этом в группе плацебо имело место увеличение объема в среднем на 7.9% (с 26.8 мл до 27.5 мл). Сокращение объема предстательной железы, наблюдавшееся в течение первых 2 лет двойной слепой терапии, сохранилось на протяжении дополнительных 2 лет терапии в ходе расширенных открытых исследований. Уменьшение

размеров предстательной железы ведет к облегчению симптомов и к снижению риска острой задержки мочи (ОЗМ) и хирургического вмешательства в связи с ДГПЖ.

Клиническая эффективность и безопасность

Наиболее важными параметрами клинической эффективности были Индекс симптомов американской урологической ассоциации (AUA-SI), максимальная скорость мочеиспускания (Q_{max}) и частота возникновения острой задержки мочи и хирургического вмешательства в связи с ДГПЖ.

AUA-SI - это опросник, состоящий из семи пунктов о симптомах, связанных с ДГПЖ с максимальным баллом 35. На исходном уровне средний показатель составлял приблизительно 17. После лечения в течение шести месяцев, одного и двух лет группа плацебо имела среднее улучшение в 2.5, 2.5 и 2.3 балла соответственно, в то время как группа Аводарта показала улучшение в 3.2, 3.8 и 4.5 баллов соответственно. Различия между группами были статистически значимыми.

Максимальная скорость мочеиспускания (Q_{max})

Средний исходный уровень Q_{max} в исследованиях составлял приблизительно 10 мл/сек (нормальный показатель $Q_{max} > 15$ мл/сек). По истечении одного и двух лет лечения показатель скорости мочеиспускания в группе плацебо увеличился на 0.8 и 0.9 мл/сек соответственно и на 1.7 и 2.0 мл/сек соответственно в группе Аводарта. Различие между группами было статистически значимым от 1 месяца до 24 месяца. Увеличение показателя максимальной скорости мочеиспускания, наблюдаемое в течение первых двух лет лечения в двойном слепом режиме, сохранялось в течение дополнительных 2 лет открытого дополнительного исследования.

Острая задержка мочи и хирургическое вмешательство

По истечении двух лет лечения частота возникновения ОЗМ составляла 4,2 % в группе плацебо против 1,8 % в группе Аводарта (снижение риска на 57%). Эта разница является статистически значимой и означает, что 42 пациента (95% ДИ 30-73) должны проходить лечение в течение двух лет для того, чтобы избежать одного случая острой задержки мочи.

Частота возникновения необходимости хирургического вмешательства, связанного с ДГПЖ после двух лет составляла 4,1% в группе плацебо и 2,2% в группе Аводарта (снижение риска на 48%). Эта разница является статистически значимой и означает, что 51 пациент (95% ДИ 33-109) должны проходить лечение в течение двух лет для того, чтобы избежать одного случая хирургического вмешательства.

Распределение волосяного покрова

В рамках реализации программы клинических исследований Фазы III влияние дутастерида на распределение волосяного покрова официально не изучалось; вместе с тем, применение ингибиторов 5-альфа-редуктазы может снизить потерю волос и способствовать их росту у пациентов с облысением мужского типа (мужская андрогенная алопеция).

Функция щитовидной железы

Влияние на функцию щитовидной железы изучалось в ходе годового клинического исследования с участием здоровых мужчин. После одного года терапии дутастеридом показатели уровня несвязанного тироксина не изменились, в то же время в сравнении с плацебо уровень тиреостимулирующего гормона (ТСГ) незначительно увеличился (на 0,4 мкМЕ/мл). Вместе с тем, поскольку показатели уровня ТСГ варьировались, причем диапазон медианных значений уровня ТСГ (1,4-1,9 мкМЕ/мл) находился в пределах нормы (0,5-4,0 мкМЕ/мл), а показатели концентрации тироксина были устойчивыми в пределах нормы и схожими при применении плацебо и дутастерида, указанные изменения уровня ТСГ были расценены как клинически не значимые. Результаты всех клинических исследований свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния дутастерида на функцию щитовидной железы.

Рак молочной железы

Причинно-следственная связь между возникновением рака молочной железы у мужчин и долгосрочным приемом дутастерина не была установлена.

Влияние на мужскую фертильность:

Возможность снижения мужской фертильности нельзя исключать.

АВОДАРТ В КОМБИНАЦИИ С АЛЬФА-АДРЕНОБЛОКАТОРОМ ТАМСУЛОЗИНОМ

В сравнении с группой препарата Аводарт и группой тамсулозина результаты в отношении IPSS, полученные в группе комбинированной терапии, были значимыми, начиная с 3-го месяца и 9-го месяца соответственно. Результаты в отношении Qmax в группе комбинированной терапии были значимыми, начиная с 6-го месяца, в сравнении с группами лекарственного средства Аводарт и тамсулозина.

По сравнению с группой монотерапии препаратом Аводарт в группе комбинированной терапии риск случаев ОЗМ и хирургического вмешательства в связи с ДГПЖ снизился на 19.6% ($p=0.18$ [95% ДИ 10.9% - 41.7%]). Показатели частоты случаев ОЗМ и хирургического вмешательства в связи с ДГПЖ за 4 года в группе комбинированной терапии и в группе лекарственного средства Аводарт, составили 4.2% и 5.2% соответственно.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Частота случаев, описываемых комбинированным термином "сердечная недостаточность", у пациентов, получавших одновременно Аводарт и блокатор α -адренорецепторов (12/1152, 1.0%), была выше, чем у пациентов, получавших Аводарт в режиме монотерапии (18/2953, 0.6%), плацебо и блокатор α -адренорецепторов (1/1399, <0.1%) или только плацебо (15/2727, 0.6%).

Не было последовательного статистически значимого увеличения риска сердечной недостаточности (ОР 1,05, 95% ДИ 0,71, 1,57), острого инфаркта миокарда (ОР 1,00, 95% ДИ 0,77, 1,30) или инсульта (ОР 1,20, 95% ДИ 0,88, 1,64).

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ОПУХОЛИ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ГРАДАЦИИ

Большинство случаев выявляемого путем биопсии рака предстательной железы в обеих группах терапии были случаями низкоккачественных опухолей (сумма баллов по шкале Глисона 5-6, 70%).

Частота случаев рака предстательной железы с суммой баллов по шкале Глисона 8-10 в группе препарата Аводарт (n=29, 0.9%) была выше, чем в группе плацебо (n=19, 0.6%) (p=0.15). Данные о результатах применения препарата Аводарт на протяжении более 4 лет у пациентов с риском развития рака предстательной железы отсутствуют. Процент пациентов с диагностированным раком предстательной железы с суммой баллов по шкале Глисона 8-10 был устойчивым на протяжении всех периодов исследования (годы 1-2, годы 3-4) в группе препарата Аводарт (0.5% в каждом периоде), вместе с тем, в группе плацебо процент пациентов с диагностированным раком предстательной железы с суммой баллов по шкале Глисона 8-10 на 3-ий и 4-ый год был ниже, чем на 1-ый и 2-ой год (<0.1% и 0.5% соответственно). Различия по показателю частоты случаев рака с суммой баллов по шкале Глисона 7-10 (p=0.81) отсутствовали.

Дополнительное двухлетнее исследование с отслеживанием исследования REDUCE не выявило новых случаев рака предстательной железы (8–10 баллов по шкале Глисона).

В 4-летнем исследовании с участием пациентов с ДГПЖ (исследование CombAT), в котором проведение биопсии не было определено протоколом, а все диагнозы рака предстательной железы основывались на биопсии по показаниям, частота рака с оценкой 8-10 баллов по шкале Глисона была следующей: группа препарата Аводарт - n=8, 0.5%, группа тамсулозина - n=11, 0.7% и группа комбинированной терапии - n=5, 0.3%.

Применение ингибиторов 5-альфа-редуктазы не связано с появлением высококачественного рака предстательной железы, а также рака предстательной железы или общей летальности.

Связь между применением препарата Аводарт и высококачественным раком предстательной железы не представляется очевидной.

Влияние на сексуальную функцию:

Известно, что комбинация дутастерид-тамсулозин и монотерапия дутастеридом вызывают побочные реакции сексуальной функции.

Частота побочных реакций, связанных с сексуальной функцией, со временем уменьшается при продолжении терапии.

Показания к применению

- Лечение симптомов средней и тяжелой степени доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ)
- Снижение риска возникновения острой задержки мочи (ОЗМ) и хирургического вмешательства у больных с симптомами средней и тяжелой степени доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Способ применения и дозы

Аводарт можно назначать самостоятельно или в комбинации с блокатором α -адренорецепторов тамсулозином (0,4 мг).

Взрослые (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 содержимым капсулы возможно раздражение слизистой оболочки рта и глотки. Аводарт можно принимать независимо от приема пищи. Несмотря на то что облегчение от приема препарата отмечают на ранней стадии, для объективной оценки эффективности действия препарата лечение следует продолжать не менее 6 месяцев. У пациентов пожилого возраста с почечной недостаточностью коррекция дозы не предполагается.

Почечная недостаточность

Фармакокинетика дутастерида у больных с почечной недостаточностью не изучалась. У пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозы не предполагается.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика 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.

Побочные действия

МОНОТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТОМ АВОДАРТ

Следующая таблица содержит данные о побочных эффектах, выявленных в контролируемых клинических исследованиях и в опыте пострегистрационного применения. Частота возникновения перечисленных побочных явлений, выявленных в клинических исследованиях, которые по определению исследователей были связаны с применением препарата (с частотой возникновения $\geq 1\%$) была выше у пациентов, которые проходили лечение дутастерином по сравнению с пациентами, принимающими плацебо в течение первого года лечения. Побочные явления в опыте пострегистрационного применения были выявлены благодаря спонтанным пострегистрационным отчетам; таким образом, реальная частота их возникновения не известна:

Очень часто ($\geq 1/10$); Часто ($> 1/100$, $< 1/10$); Не часто ($> 1/1,000$, $< 1/100$); Редко ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); Очень редко ($< 1/10,000$); неизвестно (не может быть оценено из имеющихся данных).

Система органов	Побочная реакция	Частота возникновения из данных клинического исследования
-----------------	------------------	---

		Частота возникновения на протяжении 1 года лечения (n=2167)	Частота возникновения на протяжении 2 года лечения (n=1744)
Репродуктивная система и нарушения грудной железы	Импотенция*	6.0%	1,7%
	Изменение (снижение) либидо*	3.7%	0,6%
	Нарушение эякуляции*^	1,8%	0,5%
	Нарушение грудной железы ⁺	1,3%	1,3%
Нарушение иммунной системы	Аллергические реакции, включая сыпь, зуд, крапивницу, локализованный отек и ангионевротический отек	Частота возникновения согласно пострегистрационным данным	
		Не известно	
Психические расстройства	Депрессия	Не известно	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алоpecia (преимущественно потеря волос на теле), гипертрихоз.	Редко	
Репродуктивная система и нарушения грудной железы	Боль и отек яичек	Не известно	

* 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 неизвестно.

^ включая снижение объема эякулята

+ включая болезненность грудной железы и ее гипертрофию.

АВОДАРТ В КОМБИНАЦИИ С АЛЬФА-АДРЕНОБЛОКАТОРОМ ТАМСУЛОЗИНОМ

Согласно данным четырех летнего клинического исследования CombAT (сравнение препаратов: дутастерид 0,5 мг (n=1623); тамсулозин 0,4 мг (n=1611) 1 раз в сутки; и их комбинированной терапии) частота любых выявленных в клинических исследованиях побочных явлений, которые по определению исследователей были связаны с применением препарата в течение первого, второго, третьего и четвертого года лечения составляла соответственно 22%, 6%, 4% и 2% при комбинированной терапии дутастерид / тамсулозин; 15%, 6%, 3% и 2% при монотерапии дутастеридом; 13 %, 5%, 2% и 2% при монотерапии тамсулозином. Более

высокая частота побочных реакций в группе комбинированной терапии в первый год лечения была связана с более высокой частотой нарушений со стороны репродуктивной системы, в частности нарушений эякуляции, наблюдаемых в этой группе.

Сообщалось о следующих побочных реакциях, которые, по определению исследователей, были связаны с применением препарата (с частотой возникновения превышающей или равной 1%), в течение первого года лечения в исследовании CombAT; частота возникновения в течение четырех лет лечения показана в таблице ниже:

Классификация по системам органов	Побочная реакция	Частота возникновения на протяжении лечения			
		Год 1	Год 2	Год 3	Год 4
	Комбинация ^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	Дутастерид	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Тамсулозин	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Нарушения центральной нервной системы	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%
Нарушение сердечно-сосудистой системы	Сердечная недостаточность (комбинированное понятие ^b)				
	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%
Репродуктивная система и нарушения грудной железы	Импотенция ^c				
	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 ^c				
	Комбинация ^a	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Дутастерид	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Тамсулозин	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
	Нарушения эякуляции ^{c ^}				
	Комбинация ^a	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
	Дутастерид	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Тамсулозин	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	Нарушение				

	грудной железы ^d				
	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%

^a Комбинация — дутастерид 0,5 мг 1 раз в сутки плюс тамсулозин 0,4 мг 1 раз в сутки.

^b Термин «сердечная недостаточность» включает застойную сердечную недостаточность, левожелудочковую недостаточность, острую левожелудочковую недостаточность, кардиогенный шок, правожелудочковую недостаточность, острую правожелудочковую недостаточность, желудочковую недостаточность, сердечно-легочную недостаточность, застойную кардиомиопатию.

^c 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 неизвестно.

^d Включая болезненность грудной железы и ее гипертрофию.

[^] Включая снижение объема эякулята.

Противопоказания

- лечение женщин и детей.
- повышенная чувствительность к дутастериду, другим ингибиторам 5-альфа-редуктазы, сое, арахису или другим компонентам препарата.
- пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью.

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 верапамилом 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

Комбинированную терапию можно назначать после тщательной оценки пользы/риска в связи с потенциальным повышением риска возникновения побочных реакций (включая сердечную недостаточность) и после рассмотрения альтернативных вариантов лечения, включая монотерапию.

Рак предстательной железы и рак предстательной железы высокой степени злокачественности

Причинной взаимосвязи между применением дутастерида и высокими стадиями рака предстательной железы (8–10 баллов по шкале Глисона) не установлено. Однако, по имеющимся данным, мужчин, принимающих Аводарт, следует регулярно проверять в связи с риском возникновения рака предстательной железы.

Простатический специфический антиген (ПСА)

Концентрация ПСА является важным компонентом скринингового процесса для выявления рака предстательной железы. Аводарт способен снижать уровень плазменного ПСА у больных в среднем на 50% через 6 месяцев лечения.

У пациентов, принимающих Аводарт, необходимо определить новый исходный уровень ПСА через 6 месяцев после лечения этим препаратом. Впоследствии этот уровень рекомендуется проверять регулярно. Любое подтвержденное повышение уровня ПСА от самого низкого значения при применении Аводарта может быть свидетельством наличия рака предстательной железы или несоблюдения режима лечения препаратом Аводарт и требует тщательного изучения, даже если показатели ПСА находятся в пределах нормы у мужчин, не лечившихся ингибиторами 5-альфа-редуктазы. При интерпретации показателей ПСА у больных, принимающих Аводарт, следует учитывать предыдущие показатели ПСА для сравнения.

Применение препарата Аводарт не влияет на использование уровня ПСА для диагностики рака предстательной железы после установления его нового исходного значения.

Общий уровень плазменного ПСА возвращается к исходному значению в течение 6 месяцев после прекращения лечения. Соотношение же свободного ПСА и общего уровня ПСА остается постоянным даже при лечении препаратом Аводарт. Поэтому если у больного, принимающего Аводарт, врач решит использовать для определения рака предстательной

железы процент свободного ПСА, коррекцию его значения проводить не требуется.

Перед началом курса лечения дутастеридом и периодически во время терапии нужно проводить пальцевое ректальное обследование пациента, а также использовать другие методы выявления рака предстательной железы.

Побочные реакции на сердечно-сосудистую систему

Частота сердечной недостаточности была ниже среди пациентов, получавших активное лечение по сравнению с группой плацебо, а другие данные, доступные для дутастерида или блокаторов α -адренорецепторов, не подтверждают заключения о повышенных сердечно-сосудистых рисках.

Рак молочной железы

Сообщалось о редких случаях рака грудной железы у мужчин во время клинических исследований и в постмаркетинговый период. При этом эпидемиологические исследования указывают на отсутствие повышения риска развития рака грудной железы у мужчин при применении ингибиторов 5-альфа-редуктазы. Пациенты должны немедленно сообщать о любых изменениях в ткани грудной железы, например, выделении из соска или припухлости.

Негерметичные капсулы

Дутастерид абсорбируется через кожу, поэтому женщины и дети должны избегать контакта с негерметичными капсулами. Если жидкость из капсулы попала на кожу, ее следует немедленно смыть водой с мылом.

Печеночная недостаточность

Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику дутастерида не изучали. Лечение дутастеридом пациентов с легкой или средней печеночной недостаточностью следует проводить с осторожностью.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Сведения по снижению показателей концентрации ПСА в сыворотке крови при проведении терапии дутастеридом и рекомендации по выявлению рака предстательной железы представлены в разделе раздел 4.4.

Влияние других веществ на фармакокинетику дутастерида

Применение вместе с CYP3A4 и/или ингибиторами P-гликопротеина:

Дутастерид интенсивно метаболизируется. Исследования *in vitro* показывают, что метаболизм катализируется изоферментами CYP3A4 и CYP3A5. Официальные исследования взаимодействия с мощными ингибиторами CYP3A4 не проводились. В то же время, результаты одного популяционного фармакокинетического исследования свидетельствовали о том, что показатели концентрации дутастерида в сыворотке крови у небольшого количества пациентов, получавших одновременно верапамил или дилтиазем (умеренный ингибитор CYP3A4 и ингибитор P-

гликопротеина), были в среднем в 1.6-1.8 раз выше, чем у других пациентов.

Длительное назначение дутастерида с препаратами, являющимися сильными ингибиторами фермента CYP 3A4 (такими как ритонавир, индинавир, нефазодон, итраконазол, кетоконазол перорально), может приводить к повышению концентрации дутастерида. Дальнейшее ингибирование 5 α -редуктазы при повышенном воздействии дутастеридов маловероятно. Однако, можно рассматривать уменьшение частоты дозирования дутастерида, если наблюдаются побочные эффекты. Следует отметить, что в случае ингибирования фермента может быть продолжен длительный период полувыведения, это может занять более 6 месяцев при одновременной терапии до достижения нового устойчивого состояния.

Введение 12 г холестирамина через час после однократной дозы дутастерида при дозе в 5 мг не влияло на фармакокинетику дутастерида.

Влияние дутастерида на фармакокинетику других лекарств

Дутастерид не влияет на фармакокинетику варфарина или дигоксина. Это указывает на то, что дутастерид не ингибирует/индуцирует ни изофермент CYP2C9, ни транспортный белок Р-гликопротеин. In vitro дутастерид не ингибирует такие изоферменты, как CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4.

В малом клиническом исследовании (N = 24) продолжительностью две недели с участием здоровых мужчин применение дутастерида (0.5 мг/сут) не повлияло на фармакокинетику тамсулозина и тетразолина. Результаты, свидетельствующие о фармакодинамическом взаимодействии, в данном исследовании получены не были.

Фертильность, беременность и кормление грудью

Аводарт противопоказан для лечения женщин.

Беременность

Как и с другими ингибиторами 5-альфа-редуктазы, дутастерид тормозит конверсию тестостерона в дигидротестостерон и может тормозить развитие наружных половых органов у плода мужского пола, который вынашивает женщина (см. Раздел 4.4.). У пациентов, принимающих Аводарт в суточной дозе 0,5 мг, в семенной жидкости обнаруживается небольшое количество дутастерида. Неизвестно, может ли негативно сказаться на плоде мужского пола контакт матери со спермой пациента, получающего дутастерид (наибольший риск контакта имеет место в течение первых 16 недель беременности).

Как и в случае со всеми ингибиторами 5-альфа-редуктазы, если наступила беременность или если есть подозрение на беременность, контакт женщины со спермой получающего препарат мужчины необходимо исключить при помощи презерватива.

Кормление грудью

Неизвестно, проникает ли дутастерид в грудное молоко женщины.

Фертильность

Сообщалось о влиянии дутастерида на ухудшение характеристик спермы (уменьшение общего количества сперматозоидов, объема эякулята и подвижности сперматозоидов) у здоровых мужчин. Возможность снижения мужской фертильности нельзя исключать.

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

С учетом фармакокинетических и фармакодинамических свойств дутастерид не влияет на способность управлять автомобилем и другими механизмами.

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 беспокойства с точки зрения безопасности их применения. Во время клинических исследований применяли дозы дутастерида по 5 мг/сут в течение 6 месяцев 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.

Форма выпуска и упаковка

Капсулы 0,5 мг. По 10 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилдихлоридной ламинированной и фольги алюминиевой. По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому 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 применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

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

Владелец регистрационного удостоверения

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд., Великобритания

980 Gread West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, United Kingdom

Права на обладание товарными знаками принадлежат группе компаний GSK

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству лекарственных средств и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «ГСК Казахстан»

050059, г.Алматы, пр. Назарбаева, 273

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

Номер факса: + 7 727 258 28 90

Адрес электронной почты: ru.safety@gsk.com

Утвержденную инструкцию по медицинскому применению смотрите также на сайте www.dari.kz