**Инструкция по применению**
**Аводарт Капсулы 0,5мг 30 шт**

### Характеристики

Форма выпуска: Капсулы
Страна: Польша
Производитель: Хелеон
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Дутастерид
Количество в упаковке: 30
Дозировка действующего вещества: 0,5 мг




### Действующее вещество

Дутастерид

### Состав

Действующее вещество: Дутастерид (Dutasteride) Концентрация действующего вещества (мг): 0,5

### Форма выпуска

Капсулы

### Фармакокинетика

Всасывание После однократного приема препарата в дозе 500 мкг Cmax дутастерида в сыворотке достигается в течение 1-3 ч. Абсолютная биодоступность составляет около 60% по отношению к 2-часовой в/в инфузии. Биодоступность дутастерида не зависит от приема пищи. Распределение Фармакокинетические данные, полученные после однократного и многократного приема дутастерида, свидетельствует о большом Vd (от 300 до 500 л). Дутастерид обладает высокой степенью связывания с белками плазмы (>99.5%). При ежедневном приеме концентрация дутастерида в сыворотке крови достигает 65% от стабильного уровня через 1 месяц и примерно 90% от стабильного уровня через 3 месяца. Стабильные концентрации дутастерида в сыворотке крови (Css), равные примерно 40 нг/мл, достигаются через 6 месяцев однократного ежедневного приема 500 мкг этого препарата. В сперме, как и в

сыворотке крови, стабильные концентрации дутастерида также достигаются через 6 месяцев. Через 52 недели лечения концентрации дутастерида в сперме составляли в среднем 3.4 нг/мл (от 0.4 до 14 нг/мл). Из сыворотки крови в сперму попадает примерно 11.5% дутастерида. Метаболизм In vitro дутастерид метаболизируется изоферментом CYP 3 A 4 системы цитохрома P 450 человека с образованием двух малых моногидроксилированных метаболитов; вместе с тем на него не действуют изоферменты CYP 1 A 2, CYP 2 A 6, CYP 2 E 1, CYP 2 C 8, CYP 2 C 9, CYP 2 C 19 или CYP 2 D 6. После достижения Css дутастерида в сыворотке с помощью масс-спектрометрического метода обнаруживают неизмененный дутастерид, 3 крупных метаболита (4'-гидроксидутастерид, 1,2-дигидродутастерид и 6-гидроксидутастерид) и 2 малых метаболита (6,4'-дигидроксидутастерид и 15-гидроксидутастерид). Выведение В организме человека дутастерид подвергается интенсивному метаболизму. После приема внутрь дутастерида в суточной дозе 500 мкг для достижения Css от 1% до 15.4% (в среднем 5.4%) принятой дозы экскретируется через кишечник в неизмененном виде. Остальная часть экскретируется через кишечник в виде 4 крупных метаболитов, составляющих 39%, 21%, 7% и 7% соответственно, и 6 малых метаболитов (на долю каждого из которых приходится менее 5%). Через почки у человека экскретируются только следовые количества неизмененного дутастерида (менее 0.1% дозы). При приеме терапевтических доз дутастерида его конечный T 1/2 составляет 3-5 недель. Дутастерид обнаруживается в сыворотке крови (в концентрациях выше 0.1 нг/мл) до 4-6 месяцев после прекращения приема. Линейность/нелинейность Фармакокинетика дутастерида может быть описана как процесс абсорбции первого порядка и два параллельных процесса элиминации, один насыщаемый (т. е. Зависящий от концентрации) и один ненасыщаемый (т. е. не зависящий от концентрации). При низких концентрациях в сыворотке крови (менее 3 нг/мл) дутастерид быстро выводится с помощью обоих процессов элиминации. После однократного приема в дозах 5 мг и менее дутастерид быстро элиминируется из организма и имеет короткий T 1/2, равный 3-9 дням. При концентрациях в сыворотке крови выше 3 нг/мл дутастерид выводится медленнее (0.35-0.58 л/ч), преимущественно посредством линейного ненасыщаемого процесса элиминации с конечным T 1/2 3-5 недель. При терапевтических концентрациях конечный T 1/2 на фоне ежедневного приема 500 мкг преобладает более медленный клиренс дутастерида; общий клиренс носит линейный и не зависящий от концентрации характер. Содержание дутастерида в сыворотке крови (более 0.1 нг/мл) обнаруживается в течение 4-6 месяцев после прекращения лечения. Фармакокинетика у особых групп пациентов Фармакокинетику и фармакодинамику дутастерида изучали у 36 здоровых добровольцев в возрасте от 24 до 87 лет после приема одной дозы (5 мг) дутастерида. Между разными возрастными группами не было статистически значимых различий по таким фармакокинетическим параметрам,

как AUC и Cmax в плазме крови. Не было обнаружено также статистически значимых различий по значениям T 1/2 дутастерида между возрастными группами мужчин 50-69 лет и старше 70 лет, в которые входит большинство мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Между различными возрастными группами не было значимых отличий в степени снижения уровней ДГТ. Эти результаты демонстрируют отсутствие необходимости снижения дозы дутастерида в зависимости от возраста пациентов.

**Показания**

В качестве монотерапии: - лечение и профилактика прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы посредством уменьшения размеров предстательной железы, улучшения мочеиспускания, снижения риска возникновения острой задержки мочи и необходимости оперативного вмешательства. В качестве комбинированной терапии с α1-адреноблокаторами: - лечение и профилактика прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы посредством уменьшения размеров предстательной железы, улучшения мочеиспускания, снижения риска возникновения острой задержки мочи и необходимости оперативного вмешательства. В основном изучалась комбинация дутастерида и α1-адреноблокатора тамсулозина.

**Способ применения и дозы**

Препарат можно принимать независимо от приема пищи. Капсулы следует проглатывать целиком, не разжевывать и не открывать, поскольку содержимое капсулы может вызывать раздражение слизистой оболочки ротоглотки. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) Взрослые мужчины (включая пожилых) Рекомендуемая доза препарата Аводарт - 1 капсула (500 мкг) 1 раз /сут. Капсулы следует принимать целиком. Хотя улучшение на фоне применения препарата наступает довольно быстро, лечение следует продолжать не менее 6 месяцев для того, чтобы объективно оценить терапевтический эффект. Для лечения ДГПЖ препарат Аводарт может быть назначен в качестве монотерапии или в комбинации с альфа1-адреноблокаторами. Особые группы пациентов При приеме 500 мкг/сут через почки выделяется менее 0,1% дозы, поэтому нет необходимости снижать дозу у пациентов с нарушениями функции почек.

**Противопоказания**

Повышенная чувствительность к дутастериду и другим компонентам препарата; Повышенная чувствительность к другим ингибиторам 5α-редуктазы. Аводарт противопоказан женщинам и детям. С осторожностью: следует назначать препарат при печеночной недостаточности.

**Применение при беременности и кормлении грудью**

Дутастерид всасывается через кожу, поэтому женщины и дети должны избегать контакта с поврежденными капсулами. В случае контакта с поврежденными капсулами необходимо сразу промыть соответствующий участок кожи водой с мылом. Нарушение функции печени В настоящее время нет данных по применению препарата Аводарт у пациентов с нарушениями функции печени, т. к. Дутастерид подвергается интенсивному метаболизму, а его Т 1/2 составляет 3-5 недель, необходимо соблюдать осторожность при лечении препаратом Аводарт пациентов с нарушениями функции печени. Сердечная недостаточность при комбинированном применении дутастерида и тамсулозина В двух 4-летних клинических исследованиях частота развития сердечной недостаточности была выше у пациентов, получавших комбинацию дутастерида и альфа 1-адреноблокатора, главным образом тамсулозина, чем у пациентов, не получавших комбинированного лечения. В этих двух исследованиях частота развития сердечной недостаточности оставалась низкой (≤1%) с некоторой вариабельностью между ними. Но в целом расхождений показателей частоты побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы не отмечалось. Причинно-следственной связи между лечением дутастеридом (в качестве монотерапии или в виде комбинации с альфа 1-адреноблокатором) и развитием сердечной недостаточности не установлено. Влияние на выявление простат-специфического антигена (ПСА) и рака предстательной железы (РПЖ) У пациентов необходимо проводить пальцевое ректальное исследование, а также использовать другие методы исследования предстательной железы, до начала лечения дутастеридом и периодически повторять их в процессе лечения для исключения развития РПЖ. Определение концентрации ПСА в сыворотке является важным компонентом скрининга, направленного на выявление РПЖ. После 6-месячной терапии дутастеридом средний уровень сывороточного ПСА снижается примерно на 50%. Пациентам, принимающим дутастерид, должен быть определен новый базовый уровень ПСА после 6 месяцев терапии. В дальнейшем рекомендуется регулярно контролировать уровень ПСА. При интерпретации значения ПСА у пациента, принимающего дутастерид, предыдущее значение ПСА следует использовать для сравнения. Применение дутастерида не влияет на диагностическую ценность уровня ПСА как маркера РПЖ после определения нового базового уровня ПСА. Любое

подтвержденное повышение уровня ПСА относительно наименьшего его значения при лечении дутастеридом может свидетельствовать о развитии РПЖ (в частности, рака предстательной железы с высокой степенью дифференцировки по шкале Глисона) или несоблюдении режима терапии дутастеридом и должно подвергаться тщательной оценке, даже если эти уровни ПСА остаются в пределах нормальных значений для данной возрастной категории пациентов, не принимающих ингибиторы 5α-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. Если определение процента содержания свободной фракции ПСА дополнительно используется для выявления РПЖ у мужчин, получающих дутастерид, коррекции этой величины не требуется. РПЖ и опухоли высокой степени градации В 4-летнем исследовании (REDUCE) проводилось сравнение применения плацебо и дутастерида у 8231 добровольца в возрасте от 50 лет до 75 лет, с отрицательным результатом биопсии на наличие РПЖ и уровнем ПСА от 2.5 нг/мл до 10 нг/мл при первичном обследовании. В ходе исследования 6706 пациентам проводилась пункционная биопсия предстательной железы и на основании полученных результатов определялась степень злокачественности РПЖ по шкале Глисона. 1517 пациентам в ходе исследования был поставлен диагноз РПЖ. В большинстве случаев, как в группе дутастерида, так и в группе плацебо, был диагностирован высокодифференцированный РПЖ (сумма баллов по шкале Глисона 5-6). Различия в количестве случаев РПЖ с оценкой 7-10 баллов по шкале Глисона в группе дутастерида и группе плацебо отсутствовали (p=0.81). Через 4 года было отмечено больше случаев РПЖ с оценкой 8-10 баллов по шкале Глисона в группе дутастерида (n=29; 0.9%) по сравнению с группой плацебо (n=19; 0.6%) (p=0.15). При оценке данных биопсии за 1-2-й годы число пациентов с диагнозом РПЖ с оценкой 8-10 баллов по шкале Глисона было сравнимо в группах дутастерида (n=17; 0.5%) и плацебо (n=18; 0.5%). При оценке данных биопсии за 3-4-й годы было диагностировано больше случаев РПЖ с оценкой 8-10 баллов по шкале Глисона в группе дутастерида (n=12; 0.5%) по сравнению с группой плацебо (n=1; <0.1%) (p=0.0035). Процентное соотношение пациентов с диагнозом РПЖ с оценкой 8-10 баллов по шкале Глисона было стабильным в течение всех временных промежутков (за период 1-2-й и 3-4-й годы) в группе дутастерида (0.5% в каждом периоде), в то время как в группе плацебо процент пациентов с диагнозом РПЖ с оценкой 8-10 баллов был ниже на протяжении 3-4-го годов, чем в 1-2-й годы (< 0.1% по сравнению с 0.5% соответственно). В 4-летнем исследовании (Com T) пациентов с ДГПЖ, в котором проведение биопсии предстательной железы всем участникам не было определено протоколом, и все диагнозы РПЖ основывались на биопсии по показаниям, РПЖ с оценкой 8-10 баллов по шкале Глисона был диагностирован у 8

пациентов (<0.5%) при приеме дутастерида, у 11 пациентов (<0.7%) при приеме тамсулозина и 5 пациентов (<0.3%) при комбинированной терапии дутастеридом и тамсулозином. Причинно-следственной связи между приемом дутастерида и развитием РПЖ высокой степени градации не установлено. Мужчины, принимающие дутастерид, должны регулярно проходить обследования в отношении оценки риска развития РПЖ, включая уровень ПСА. Рак грудных желез у мужчин В клинических исследованиях и во время пострегистрационного наблюдения сообщалось о возникновении рака грудных желез у мужчин, принимающих дутастерид. Следует предупреждать пациентов, что при появлении любых изменений в тканях грудных желез, таких как появление узелков или выделение из сосков, необходимо немедленно сообщать об этом лечащему врачу. В клинических исследованиях, в которых проводилось изучение влияния монотерапии ДГПЖ дутастеридом (3374 пациенто-лет), выявлено 2 случая рака грудных желез на фоне терапии дутастеридом (через 10 недель и 11 месяцев) и 1 случай у пациента, получавшего плацебо. В последующих клинических исследованиях, в которых принимали участие 8231 мужчина в возрасте от 50 до 75 лет с отрицательным результатом биопсии на РПЖ и уровнем ПСА в интервале от 2.5 нг/мл до 10 нг/мл (17489 пациенто-лет), которые получали дутастерид, и пациентов (5027 пациенто-лет), которые получали комибинированную терапию дутастеридом и тамсулозином, не было выявлено случаев рака грудных желез ни в одной из групп сравнения. На данный момент неясно, есть ли причинно-следственная связь между возникновением рака грудных желез у мужчин и долгосрочным применением дутастерида. Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами Прием дутастерида не влияет на вождение автомобиля или работу с механизмами.

**Побочные действия**

In vitro дутастерид метаболизируется изоферментом CYP 3 A 4 ферментной системы цитохрома P 450 человека. Следовательно, в присутствии ингибиторов CYP 3 A 4 концентрации дутастерида в крови могут возрастать. При одновременном применении дутастерида с ингибиторами CYP 3 A 4 верапамилом и дилтиаземом отмечается снижение клиренса дутастерида. Вместе с тем, амлодипин, другие блокаторы кальциевых каналов при одновременном применении с дутастеридом не уменьшают клиренс дутастерида. Уменьшение клиренса дутастерида и последующее повышение его концентрации в крови в присутствии ингибиторов CYP 3 A 4 не является клинически значимым вследствие широкого диапазона границ безопасности дутастерида, поэтому нет необходимости корректировать его дозу. In vitro дутастерид не метаболизируется следующими изоферментами системы цитохрома P 450 человека: CYP 1 A 2, CYP 2 A 6, CYP 2 E 1, CYP 2 C 8, CYP 2 C 9, CYP 2 C 19, CYP 2 B 6 или CYP 2 D 6. Дутастерид не ингибирует in vitro ферменты системы цитохрома P 450 человека, участвующие в метаболизме лекарственных препаратов. In vitro дутастерид не вытесняет варфарин, аценокумарол, фенпрокумон, диазепам и фенитоин из участков их связывания с белками плазмы, а эти препараты, в свою очередь, не вытесняют дутастерид. При проведении исследований взаимодействия дутастерида с тамсулозином, теразозином, варфарином, дигоксином и колестирамином у человека каких-либо клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий не отмечалось. При применении дутастерида одновременно с гиполипидемическими препаратами, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, кортикостероидами, диуретиками, НПВП, ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа и хинолоновыми антибиотиками какого-либо значимого нежелательного лекарственного взаимодействия не наблюдалось.

**Передозировка**

Со стороны иммунной системы: очень редко - аллергические реакции (включая сыпь, зуд, крапивницу, локализованный отек) и ангионевротический отек. Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: редко - алопеция (преимущественно потеря волос на теле) или гипертрихоз. Нарушение психики: очень редко - депрессивное состояние. Со стороны репродуктивной системы: очень редко - тестикулярная боль, тестикулярный отек.

**Взаимодействие с другими препаратами**

Меры предосторожности.

**Особые указания**

При назначении дутастерида до 40 мг/сут однократно (в 80 раз выше терапевтической дозы) в течение 7 дней значимых побочных эффектов не отмечалось. При проведении клинических исследований пациенты в течение 6 месяцев получали дутастерид в дозе 5 мг ежедневно, при этом каких-либо дополнительных побочных эффектов к тем, что наблюдались на фоне приема дутастерида в дозе 500 мкг, обнаружено не было.
Лечение: специфического антидота дутастерида нет, поэтому при подозрении на передозировку достаточно проводить симптоматическое и поддерживающее лечение.