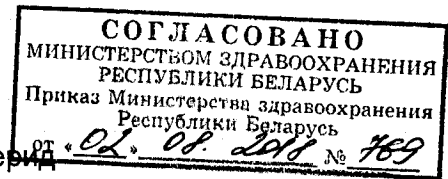


ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
АВОДАРТ™



Торговое название препарата: Аводарт™

Международное непатентованное название: Дутастерид

Химическое название: (5 α , 17 β) - N-{2,5-бис(трифторметил)-фенил}-3-оксо-4-азаадрост-1-ен-17-карбоксамид.

Лекарственная форма: капсулы.

Состав 1 капсулы:

действующее вещество: дутастерид 0,5 мг.

вспомогательные вещества: моно-ди-глицериды каприловой/каприновой кислоты (МДК), бутилгидрокситолуол, *оболочка капсулы:* желатин, глицерин (глицерол), титана диоксид E171, CI77891, железа оксид желтый E172, CI77492, лецитин, триглицериды средней цепи.

Описание: продолговатая, непрозрачная, желтая желатиновая капсула, промаркированная кодом "GX CE2".

Фармакологическая группа: Средства для лечения урологических заболеваний. Средства для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Код АТХ: G04CB02

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Дутастерид снижает циркулирующие уровни дигидротестостерона (ДГТ) путем подавления активности изоферментов 5- α -редуктазы 1 и 2 типа, которые ответственны за превращение тестостерона в ДГТ.

АВОДАРТ™ В РЕЖИМЕ МОНОТЕРАПИИ

Влияние на концентрацию дигидротестостерона (ДГТ) / тестостерона

Влияние ежедневного приема препарата Аводарт™ на снижение уровня ДГТ является дозозависимым и отмечается через 1-2 недели (снижение на 85% и 90%, соответственно).

У пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), получавших дутастерид в дозе 0,5 мг/сутки, медиана снижения концентрации ДГТ в сыворотке составила 94% через 1 год терапии и 93% через 2 года терапии, а медиана увеличения концентрации тестостерона в сыворотке составила 19% через 1 и 2 года терапии.

Влияние на объем предстательной железы

Значительное уменьшение объема предстательной железы обнаруживается уже через один месяц после начала лечения и продолжается по 24-ый месяц ($p < 0,001$). На 12-ый 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 то время как 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-ый 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

Применение препарата Аводарт™ в дозе 0,5 мг/сутки изучалось в сравнении с плацебо на примере 4325 испытуемых мужского пола с ДГПЖ с симптомами в степени от умеренной до тяжелой, с объемом предстательной железы ≥ 30 мл и с концентрацией ПСА в пределах 1,5-10 нг/мл в ходе трех двухгодичных многоцентровых международных плацебо-контролируемых двойных слепых первичных исследований эффективности. Данные клинические исследования были продлены до 4 лет за счет дополнительного периода открытой терапии, при этом все пациенты, оставшиеся в исследовании, продолжали получать ту же самую дозу 0,5 мг. По прошествии 4 лет из первоначально рандомизированных пациентов в группе плацебо и в группе дутастерида осталось 37% и 40% испытуемых, соответственно. Большинство (71%) из 2340 испытуемых в дополнительных периодах с открытой терапией получали лечение в течение 2 дополнительных лет.

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

Максимальное значение индекса AUA-SI, определяемого с помощью опросника для оценки симптомов, связанных с ДГПЖ, из семи пунктов, составляет 35 баллов. Исходное среднее значение индекса составляло примерно 17 баллов. По прошествии шести месяцев, одного года и двух лет терапии улучшение индекса в группе плацебо составляло 2,5, 2,5 и 2,3 балла, соответственно, а в группе лекарственного средства

Аводарт™ – 3,2, 3,8 и 4,5 балла, соответственно. Различия между двумя группами терапии были статистически значимыми. Улучшение индекса AUA-SI, наблюдавшееся в течение первых 2 лет двойной слепой терапии, сохранилось на протяжении еще 2 лет в ходе расширенных открытых исследований.

Qmax (максимальная скорость мочеиспускания)

Среднее значение Qmax в клинических исследованиях на исходном уровне было около 10 мл/сек (нормальное значение Qmax ≥ 15 мл/сек). По прошествии одного года и двух лет терапии скорость мочеиспускания увеличилась в группе плацебо на 0,8 и 0,9 мл/сек, соответственно, а в группе лекарственного средства Аводарт™ – на 1,7 и 2,0 мл/сек, соответственно. Различия между двумя группами терапии на отрезке времени с 1-го по 24-ый месяц было статистически значимым. Увеличение максимальной скорости мочеиспускания, наблюдавшееся в течение первых 2 лет двойной слепой терапии, сохранилось на протяжении еще 2 лет в ходе расширенных открытых исследований.

Острая задержка мочи и хирургическое вмешательство

По прошествии двух лет терапии частота случаев ОЗМ в группе плацебо составляла 4,2%, а в группе лекарственного средства Аводарт™ – 1,8% (снижение риска на 57%). Данное различие является статистически значимым, оно означает, что лечение 42 (95% ДИ 30-73) пациентов препаратом Аводарт™ на протяжении двух лет предотвращает один случай ОЗМ.

После двух лет терапии частота случаев хирургического вмешательства в связи с ДГПЖ в группе плацебо составляла 4,1%, а в группе лекарственного средства Аводарт™ – 2,2% (снижение риска на 48%). Данное различие является статистически значимым, оно означает, что лечение 51 пациента (95% ДИ 33-109) препаратом Аводарт™ на протяжении двух лет позволяет избежать одного 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 годичного 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 - 5/6 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 незначимые. Результаты всех клинических исследований свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния дутастерида на функцию щитовидной железы.

Новообразования молочной железы

В двухлетних клинических исследованиях с продолжительностью применения дутастерида 3374 пациенто-лет по состоянию на момент перехода участников в 2-летнее расширенное (дополнительное) открытое исследование случаи рака молочной железы у мужчин были отмечены у 2 пациентов в группе дутастерида и у 1 пациента в группе плацебо. В клинических исследованиях CombAT и REDUCE, проводившихся на протяжении 4 лет, случаи рака молочной железы не были отмечены ни в одной группе терапии, при этом воздействие дутастерида составило 17489 пациенто-лет, а воздействие комбинации тамсулозина и дутастерида – 5027 пациенто-лет.

В двух эпидемиологических исследованиях типа случай-контроль, одно из которых было проведено в США (n = 339 случаев рака грудной железы и n = 6780 контрольных случаев), а другое в базе данных здравоохранения Великобритании (n = 398 случаев рака грудной железы и n = 3930 контрольных случаев) не было продемонстрировано увеличения риска развития рака грудной железы у мужчин при применении ингибиторов 5- α -редуктазы (см. раздел «Меры предосторожности»). Результаты первого исследования не выявили положительной связи между раком грудной железы у мужчин (относительный риск для ≥ 1 года применения до постановки диагноза рака грудной железы по сравнению с < 1 годом применения: 0,70; 95 % ДИ 0,34; 1,45). Во втором исследовании оцененное отношение шансов для рака грудной железы, связанного с применением ингибиторов 5- α -редуктазы, по сравнению с отсутствием применения составляло 1,08; 95 % ДИ 0,62; 1,87.

Взаимосвязь между длительным применением дутастерида и раком грудной железы у мужчин не установлена.

Влияние на мужскую фертильность

Влияние дутастерида в дозе 0,5 мг/сутки на свойства спермы изучалось в исследовании с участием здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 52 лет (n = 27 в группе дутастерида; n = 23 в группе плацебо) на протяжении 52 недель терапии и 24 недель последующего наблюдения. Через 52 недели лечения средние показатели процентного уменьшения общего количества сперматозоидов, объема спермы и подвижности сперматозоидов с корректировкой по изменению от исходного уровня в группе плацебо составляли 23%, 26% и 18%, соответственно. Изменение концентрации и морфологии сперматозоидов не отмечалось. Через 24 недели последующего наблюдения среднее процентное изменение общего количества сперматозоидов в группе дутастерида оставалось на 23% ниже исходного показателя. При том что средние значения всех параметров во всех отметках времени оставались в пределах нормы и не

соответствовали заранее определенным критериям клинически существенного изменения (30%), у двух пациентов в группе дутастерида через 52 недели терапии количество сперматозоидов уменьшилось более чем на 90% от исходного уровня, при этом через 24 недели последующего наблюдения было отмечено частичное восстановление. Возможность снижения мужской фертильности нельзя исключить.

АВОДАРТ™ В КОМБИНАЦИИ С АЛЬФА-АДРЕНОБЛОКАТОРОМ ТАМСУЛОЗИНОМ

В ходе многоцентрового международного рандомизированного двойного слепого клинического исследования в параллельных группах (исследование CombAT), в котором участвовали пациенты с симптомами ДГПЖ в степени от умеренной до тяжелой с объемом предстательной железы ≥ 30 мл и концентрацией ПСА в пределах 1,5-10 нг/мл, изучалось применение следующих препаратов: Аводарт™ 0,5 мг/сутки ($n = 1623$), тамсулозин 0,4 мг/сутки ($n = 1611$) и комбинация Аводарт™ 0,5 мг плюс тамсулозин 0,4 мг ($n = 1610$). Примерно 53% пациентов ранее получали терапию с применением ингибиторов 5- α -редуктазы или блокаторов α -адренорецепторов. Первичной конечной точкой в течение первых 2 лет терапии было изменение суммы баллов по международной шкале оценки простатических симптомов (IPSS) (шкала из 8 пунктов, основанная на AUA-SI с дополнительным вопросом по качеству жизни). Вторичные конечные точки, оценивавшиеся после 2 лет лечения, включали такие показатели, как максимальная скорость мочеиспускания (Q_{max}) и объем предстательной железы. В сравнении с группой лекарственного средства Аводарт™ и группой тамсулозина результаты в отношении IPSS, полученные в группе комбинированной терапии, были значимыми, начиная с отметок времени Месяц 3 и Месяц 9, соответственно. Результаты в отношении Q_{max} в группе комбинированной терапии были значимыми, начиная с отметки времени Месяц 6, в сравнении с группами лекарственного средства Аводарт™ и тамсулозина.

Первичной конечной точкой после 4 лет терапии было время до развития первого случая ОЗМ или хирургического вмешательства в связи с ДГПЖ. После 4 лет терапии снижение риска ОЗМ или хирургического вмешательства в связи с ДГПЖ в группе комбинированной терапии было статистически значимым (снижение риска на 65,8% при значении $p < 0,001$ [95% ДИ 54,7% - 74,1%]) в сравнении с результатом в группе монотерапии тамсулозином. Показатели частоты случаев ОЗМ и хирургического вмешательства в связи с ДГПЖ за 4 года в группе комбинированной терапии и в группе тамсулозина составили 4,2% и 11,9%, соответственно ($p < 0,001$). 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.

Вторичные конечные точки, оценивавшиеся после 4 лет терапии, включали время до клинического прогрессирования (комбинированный показатель, включавший следующие составляющие: ухудшение, подтвержденное изменением суммы баллов по шкале IPSS на ≥ 4 балла, случаи ОЗМ, связанные с ДГПЖ, недержание мочи, инфекция мочевыводящих путей (ИМП) и почечная недостаточность); изменение суммы баллов по международной шкале оценки простатических симптомов (IPSS), изменение максимальной скорости мочеиспускания и объема предстательной железы. Результаты исследования после 4 лет терапии представлены далее.

НД РБ
6424 - 2017

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Параметр	Отметка времени	Комбинация	Аводарт™	Тамсулозин
ОЗМ и хирургическое вмешательство в связи с ДГПЖ (%)	Через 48 месяцев	4,2	5,2	11,9а
Клиническое прогрессирование* (%)	48 месяцев	12,6	17,8b	21,5а
IPSS (баллы)	[Исходный уровень]	[16,6]	[16,4]	[16,4]
	48 месяцев (изменение от исходного уровня)	-6,3	-5,3b	-3,8а
Qmax (мл/сек)	[Исходный уровень]	[10,9]	[10,6]	[10,7]
	48 месяцев (изменение от исходного уровня)	2,4	2,0	0,7а
Объем предстательной железы (мл)	[Исходный уровень]	[54,7]	[54,6]	[55,8]
	48 месяцев (изменение от исходного уровня)	-27,3	-28,0	+4,6а
Объем переходной зоны предстательной железы (мл)#	[Исходный уровень]	[27,7]	[30,3]	[30,5]
	48 месяцев (изменение от исходного уровня)	-17,9	-26,5	18,2а
Индекс влияния ДГПЖ (ВII) (баллы)	[Исходный уровень]	[5,3]	[5,3]	[5,3]
	48 месяцев (изменение от исходного уровня)	-2,2	-1,8b	-1,2а
IPSS, вопрос 8 (оценка состояния здоровья в контексте ДГПЖ) (баллы)	[Исходный уровень]	[3,6]	[3,6]	[3,6]
	48 месяцев (изменение от исходного уровня)	-1,5	-1,3b	-1,1а

Значения показателей на исходном уровне - средние, значения изменений от исходного уровня - откорректированные средние значения.

* Клиническое прогрессирование является комбинированным показателем, включавшим следующие составляющие: ухудшение, подтвержденное изменением суммы баллов по шкале IPSS на ≥ 4 балла, случаи ОЗМ, связанные с ДГПЖ, недержание мочи, ИМП и почечная недостаточность.

оценка проводилась в отдельных исследовательских центрах (13% рандомизированных пациентов).

a. Результаты были значимыми в группе комбинированной терапии ($p < 0,001$) в сравнении с группой тамсулозина по прошествии 48 месяцев.

b. Результаты были значимыми в группе комбинированной терапии ($p < 0,001$) в сравнении с группой препарата Аводарт™ по прошествии 48 месяцев.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ СО СТОРОНЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

В 4-летнем исследовании ДГПЖ с применением лекарственного средства Аводарт™ в комбинации с тамсулозином у 4844 пациентов (исследование CombAT) частота случаев, описываемых комбинированным термином "сердечная недостаточность", в группе комбинированной терапии (14/1610, 0,9%) была выше, чем в обеих группах монотерапии: Аводарт™ – 4/1623, 0,2%, тамсулозин – 10/1611, 0,6%.

В отдельном четырехлетнем клиническом исследовании (исследование REDUCE) с участием 8231 пациента в возрасте от 50 до 75 лет с полученным ранее отрицательным результатом биопсии на рак предстательной железы и с концентрацией ПСА на исходном уровне в пределах 2,5 нг/мл - 10,0 нг/мл (у мужчин в возрасте от 50 до 60 лет) и 3 нг/мл - 10 нг/мл (у мужчин в возрасте старше 60 лет) частота случаев, описываемых комбинированным термином "сердечная недостаточность", в группе препарата Аводарт™ 0,5 мг один раз в сутки (30/4105, 0,7%) была выше, чем в группе плацебо (16/4126, 0,4%). Ретроспективный анализ результатов данного исследования свидетельствовал о том, что 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%) (см. раздел «Меры предосторожности»).

В мета-анализе 12 рандомизированных клинических исследований с контролем плацебо или препаратом сравнения клинических исследований ($n = 18802$), в которых оценивали риски развития сердечно-сосудистых нежелательных явлений при применении препарата Аводарт (по сравнению с контролем), не было обнаружено стабильного статистически значимого увеличения риска развития сердечной недостаточности (ОР (относительный риск) 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 РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

В четырехлетнем клиническом исследовании лекарственного средства Аводарт™ в сравнении с плацебо (исследование REDUCE) с участием 8231 пациента в возрасте от 50 до 75 лет с полученным ранее отрицательным результатом биопсии на рак предстательной железы и с концентрацией ПСА на исходном уровне в пределах 2,5 нг/мл - 10,0 нг/мл (у мужчин в возрасте от 50 до 60 лет) и 3 нг/мл - 10 нг/мл (у мужчин в возрасте старше 60 лет) результаты пункционной биопсии (первоначально обязательной по протоколу) для определения суммы баллов по шкале Глисона имелись в отношении 6706 пациентов. Рак предстательной железы в этом исследовании был диагностирован у 1517 пациентов. 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 лекарственного средства Аводарт™ (n = 29, 0,9%) была выше, чем в группе плацебо (n = 19, 0,6%) (p = 0,15). На протяжении первых двух лет терапии показатели частоты случаев рака с суммой баллов по шкале Глисона 8-10 в группе лекарственного средства Аводарт™ (n = 17, 0,5%) и в группе плацебо (n = 17, 0,5%) были схожие. В течение следующих двух лет (год 3 - год 4) частота случаев диагностированного рака предстательной железы с суммой баллов по шкале Глисона 8-10 в группе лекарственного средства Аводарт™ (n = 12, 0,5%) была выше, чем в группе плацебо (n = 1, <0,1%) (p = 0,0035). 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 лекарственного средства 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 отрезке времени Год 3 - Год 4 был ниже, чем на отрезке времени Год 1 - Год 2 (<0,1% и 0,5%, соответственно) (см. раздел «Меры предосторожности»). Различия по показателю частоты случаев рака с суммой баллов по шкале Глисона 7-10 (p = 0,81) отсутствовали.

В дополнительном исследовании последующего наблюдения продолжительностью 2 года после окончания исследования REDUCE не было выявлено новых случаев выявления рака предстательной железы с суммой баллов по шкале Глисона 8-10.

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 лекарственного средства Аводарт™ – n = 8, 0,5%; группа тамсулозина – n = 11, 0,7% и группа комбинированной терапии – n = 5, 0,3%.

Результаты 4 различных эпидемиологических популяционных исследований (2 из которых включали общую популяцию 174 895 человек, одно – 13 892 человека и одно – 38 058 человек) показали, что применение ингибиторов 5- α -редуктазы не сопровождалось ни повышением числа случаев рака предстательной железы высокой степени злокачественности, ни случаев рака предстательной железы, ни общей смертности.

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

Влияние на половую функцию

Влияние фиксированной комбинации дутастерид-тамсулозин на половую функцию было оценено в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием мужчин с ДГПЖ, ведущих половую жизнь (n = 243 комбинация дутастерид-тамсулозин, n = 246 плацебо). Через 12 месяцев было отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) более выраженное снижение (ухудшение) баллов по Опроснику оценки состояния сексуального здоровья мужчин (MSHQ) в группе комбинированной терапии. Снижение баллов преимущественно было связано с ухудшением по показателям эякуляции и общего уровня удовлетворенности, а не показателя эрекции. Эти изменения не повлияли на отношение участников исследования к комбинированному препарату, удовлетворенность которым на протяжении всего исследования оценивалась как статистически значимо более высокая по сравнению с плацебо ($p < 0,05$). В этом исследовании нежелательные явления со стороны половой функции возникали в течение 12 месяцев терапии и примерно в половине случаев разрешились в течение 6 месяцев после терапии.

Известно, что комбинация дутастерид-тамсулозин и монотерапия дутастеридом вызывают нежелательные эффекты со стороны половой функции (см. раздел «Побочное действие»).

Как было отмечено в других клинических исследованиях, включая CombAT и REDUCE, частота развития нежелательных явлений со стороны половой функции уменьшается со временем при продолжении терапии.

Фармакокинетика

Абсорбция

После приема одной дозы 0,5 мг внутрь максимальная концентрация дутастерида в сыворотке достигается в течение 1-3 ч.

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

Распределение

Дутастерид характеризуется большим объемом распределения (от 300 до 500 л) и высокой степенью связывания с белками плазмы (>99,5 %).

При ежедневном приеме концентрация дутастерида в сыворотке достигает 65% от равновесных концентраций через 1 мес. и примерно 90% от этого уровня через 3 мес. Равновесная концентрация дутастерида в сыворотке (C_{ss}), равная примерно 40 нг/мл, достигается через 6 мес. ежедневного приема 0,5 мг один раз в сутки. Из сыворотки в сперму попадает примерно 11,5 % дутастерида.

Биотрансформация

Дутастерид значительно метаболизируется *in vivo*. *In vitro* дутастерид метаболизируется изоферментами CYP3A4 и CYP3A5 системы P450 с образованием трех моногидроксилированных метаболитов и одного дигидроксилированного метаболита.

После приема внутрь дутастерида в дозе 0,5 мг в сутки и достижения равновесного состояния в сыворотке от 1,0 до 15,4 % (в среднем 5,4 %) принятой дозы экскретируется с калом в неизмененном 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 %). В моче у человека обнаруживаются только следовые количества неизмененного дутастерида (менее 0,1 % дозы).

Элиминация

Выведение дутастерида является дозозависимым. Процесс выведения может быть описан как два параллельных процесса элиминации, один насыщаемый при клинически значимых концентрациях и один ненасыщаемый. При низких концентрациях в сыворотке (менее 3 нг/мл) дутастерид быстро выводится с помощью обоих процессов элиминации: зависимого и независимого от концентрации. После однократного приема в дозах 5 мг и менее дутастерид быстро элиминируется из организма и имеет короткий период полувыведения, равный 3-9 дням.

При терапевтических концентрациях на фоне ежедневного применения препарата в дозе 0,5 мг/сутки преобладает более медленное, линейное выведение, период полувыведения составляет около 3-5 недель.

Пожилые мужчины

Фармакокинетика дутастерида изучалась в исследовании с участием 36 здоровых добровольцев мужского пола в возрасте от 24 до 87 лет после применения однократной дозы 5 мг. Существенное влияние возраста на показатели экспозиции дутастерида отсутствовало, однако период полувыведения у мужчин в возрасте до 50 лет был 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 отсутствовали.

Почечная недостаточность

Влияние почечной недостаточности на фармакокинетику дутастерида не изучалось. 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 у пациентов с почечной недостаточностью не прогнозируется (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

Печеночная недостаточность

Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику дутастерида не изучалось (см. раздел «Противопоказания»). Поскольку дутастерид преимущественно выводится путем метаболизма, у пациентов с печеночной недостаточностью концентрация дутастерида в плазме может повышаться, и период полувыведения может увеличиваться (см. разделы «Способ применения и дозировка» и «Меры предосторожности»).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение среднетяжелых и тяжелых симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

Снижение риска острой задержки мочи и потребности в хирургическом лечении у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми симптомами ДГПЖ.

Информация о влиянии лечения и популяциях пациентов, изученных в клинических исследованиях, представлена в разделе «Фармакодинамика».

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Аводарт™ противопоказан:

- женщинам, детям и подросткам (см. раздел «Влияние на фертильность, беременность и лактацию»);
- пациентам с гиперчувствительностью к дутастериду, другим ингибиторам 5- α -редуктазы, сое, арахису или к любому ингредиенту этого препарата;
- пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

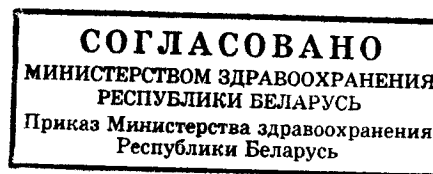
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВКА

Аводарт™ можно применять в виде монотерапии, а также в комбинации с α_1 -адреноблокатором тамсулозином (0,4 мг) (см. разделы «Меры предосторожности», «Побочное действие», «Фармакодинамика»).

Взрослые мужчины (включая пожилых)

Рекомендуемая доза лекарственного средства Аводарт™ составляет одну капсулу (0,5 мг) один раз в сутки внутрь. Капсулы следует глотать целиком, не разжевывать, не открывать, поскольку содержимое капсулы может вызвать раздражение слизистой ротоглотки. Капсулы можно принимать независимо от приема пищи. Улучшение симптомов может наблюдаться на ранних сроках лечения, однако для достижения ответа на терапию может потребоваться до 6 месяцев. Коррекция дозы при применении у пациентов пожилого возраста не требуется.

НД РБ
6424 - 2017



Пациенты с нарушениями функции почек

Влияние почечной недостаточности на фармакокинетику дутастерида не изучалось. У пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозы не предполагается (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушениями функции печени

Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику дутастерида не изучалось, поэтому при применении у пациентов с печеночной недостаточностью в степени от легкой до средней следует соблюдать осторожность (см. разделы «Меры предосторожности» и «Фармакокинетика»). Дутастерид противопоказан к применению у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел «Противопоказания»).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Применение лекарственного средства Аводарт™ в виде монотерапии

Примерно у 19% из 2167 пациентов, которые применяли дутастерид в ходе двухлетнего плацебо-контролируемого клинического исследования фазы III, побочные реакции развивались в ходе первого года лечения. Большинство побочных реакций были слабо или умеренно выраженными и затрагивали репродуктивную систему. В ходе дальнейшего двухлетнего открытого расширенного исследования изменений в профиле побочных реакций выявлено не было.

В таблице ниже описаны побочные реакции из контролируемых клинических исследований и пост-маркетингового наблюдения. Перечисленные ниже побочные реакции, которые, по мнению исследователя, связаны с приемом препарата (частота возникновения не менее 1%) в ходе первого года лечения чаще встречались у пациентов из группы, принимающей дутастерид, чем в группе, принимающей плацебо. О побочных реакциях в ходе пост-маркетинговых исследований сообщалось в спонтанных отчетах, поэтому фактическая частота реакций не известна.

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто $\geq 1/10$, часто $\geq 1/100$ и $< 1/10$, нечасто $\geq 1/1000$ и $< 1/100$, редко $\geq 1/10000$ и $< 1/1000$, очень редко $< 1/10000$ и частота не известна (не может быть оценена по имеющимся данным).

Системно-органный класс	Побочные реакции	Частота возникновения побочных реакций в ходе клинических исследований	
		Частота в ходе первого года лечения (n = 2167)	Частота в ходе второго года лечения (n = 1744)
Нарушения со	Импотенция*	6,0%	1,7%

стороны половой системы и молочной железы	Изменение (снижение) либидо*	3,7%	0,6%
	Нарушение эякуляции* [§]	1,8%	0,5%
	Нарушения со стороны молочных желез (включая болезненность и увеличение грудных желез)	1,3%	1,3%
Нарушения со стороны иммунной системы	Аллергические реакции, включая сыпь, зуд, крапивницу, ограниченные отеки, ангионевротический отек	Частота побочных реакций в ходе пост-маркетинговых исследований	
		Частота не известна	
Психические нарушения	Депрессия	Частота не известна	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция (в основном, выпадение волос, гипертрихоз)	Нечасто	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	Боль и опухание яичек	Частота не известна	

* Данные нежелательные явления со стороны репродуктивной системы связаны с применением дутастерида (в режиме монотерапии и в комбинации с тамсулозином). После прекращения терапии они могут сохраниться. Роль дутастерида в сохранении этих нежелательных явлений не установлена.

[§] включает снижением объема спермы

Комбинированная терапия лекарственным средством Аводарт™ и α-блокатором тамсулозином

Данные четырехлетнего исследования CombAT, в ходе которого монотерапию дутастеридом 0,5 мг (n = 1623) один раз в сутки сравнивали с монотерапией тамсулозином 0,4 мг (n = 1611) один раз в сутки и с комбинированной терапией (n = 1610),

показали, что частота возникновения побочных реакций, которые, по мнению исследователя, связаны с лечением, в ходе первого, второго, третьего и четвертого годов лечения составила соответственно 22%, 6%, 4% и 2% для комбинированной терапии дутастеридом/тамсулозином, 15%, 6%, 3% и 2% для монотерапии дутастеридом и 13%, 5%, 2% и 2% для терапии тамсулозином. Более высокая частота возникновения побочных реакций в ходе первого года лечения в группе комбинированной терапии была связана с более высокой частотой нарушений со стороны половой системы, в частности, с нарушением эякуляции, наблюдаемым в данной группе. Ниже описаны побочные реакции, о которых сообщалось с частотой не менее 1% в ходе первого года исследования CombAT. Частота возникновения данных реакций в ходе четырех лет лечения представлена в таблице ниже:

Системно-органный класс	Побочные реакции	Частота возникновения реакций в ходе лечения			
		Год 1	Год 2	Год 3	Год 4
	Комбинация* (n)	(n = 1610)	(n = 1428)	(n = 1238)	(n = 1200)
	Дутастерид	(n = 1623)	(n = 1464)	(n = 1325)	(n = 1200)
	Тамсулозин	(n = 1611)	(n = 1468)	(n = 1281)	(n = 1112)
Нарушения со стороны половой системы и молочной железы	Импотенция***				
	Комбинация*	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***				
	Комбинация*	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Дутастерид	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Тамсулозин	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
	Нарушение эякуляции***, \$				
	Комбинация*	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 со стороны молочной железы**				
	Комбинация*	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%
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение				
	Комбинация*	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%
Нарушения со стороны сердечнососудистой системы:	Сердечная недостаточность (составной термин****)				
	Комбинация*	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%

*комбинация дутастерида 0,5 мг один раз в сутки и тамсулозина 0,4 мг один раз в сутки

** включает болезненность и увеличение грудных желез

*** Данные нежелательные явления связаны с применением дутастерида (в режиме монотерапии и в комбинации с тамсулозином). После прекращения терапии они могут сохраниться. Роль дутастерида в сохранении этих нежелательных явлений не установлена.

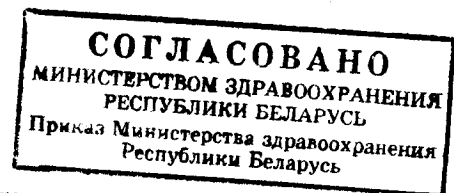
**** Составной термин «сердечная недостаточность» включает в себя застойную сердечную недостаточность, сердечную недостаточность, левожелудочковую недостаточность, острую сердечную недостаточность, кардиогенный шок, острую левожелудочковую недостаточность, правожелудочковую недостаточность, острую правожелудочковую недостаточность, желудочковую недостаточность, кардиопульмональную недостаточность и застойную кардиомиопатию.

§ включает снижения объема спермы.

ДРУГИЕ ДАННЫЕ

В ходе клинического исследования REDUCE были получены данные, свидетельствующие о более высокой, чем в группе плацебо, частоте случаев рака предстательной железы, оценивавшегося 8-10 баллами по шкале Глисона, в группе терапии дутастеридом. Что именно повлияло на результаты данного исследования: свойство дутастерида уменьшать объем предстательной железы или факторы, связанные с проведением исследования, установлено не было.

Следующее явление было отмечено в клинических исследованиях и за период пострегистрационного применения: рак молочной железы у мужчин (см. раздел «Меры предосторожности»).



ПЕРЕДОЗИРОВКА

В ходе клинических испытаний препарата Аводарт™ с участием здоровых добровольцев однократные суточные дозы дутастерида до 40 мг/сутки (в 80 раз больше терапевтической дозы) применялись на протяжении 7 дней без существенных проблем безопасности. В клинических исследованиях дозы 5 мг/сутки применялись в течение 6 месяцев без развития неблагоприятных реакций, отличных от тех, которые наблюдались при применении терапевтических доз 0,5 мг. Специфический антидот при передозировке лекарственного средства Аводарт™ отсутствует, поэтому при подозрении на передозировку следует проводить адекватную симптоматическую и поддерживающую терапию.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Сведения по снижению показателей концентрации ПСА в сыворотке крови при проведении терапии дутастеридом и рекомендации по выявлению рака предстательной железы представлены в разделе «Меры предосторожности».

Влияние других препаратов на фармакокинетику дутастерида

Совместное использование с ингибиторами СYP3A4 и/или ингибиторами P-гликопротеина

Дутастерид преимущественно выводится путем метаболизма. *In vitro* метаболизм дутастерида катализируется изоферментами СYP3A4 и СYP3A5. Официальные исследования взаимодействия с мощными ингибиторами СYP3A4 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 СYP3A4 и ингибитор P-гликопротеина), были в среднем в 1,6-1,8 раз выше, чем у других пациентов.

Продолжительное комбинированное применение дутастерида и мощных ингибиторов изофермента СYP3A4 (ритонавира, индинавира, нефазодона, итраконазола, кетоконазола при пероральном введении) может вызвать увеличение концентрации дутастерида в сыворотке. Дополнительное ингибирование 5- α -редуктазы при увеличении экспозиции дутастерида маловероятно. Вместе с тем, при возникновении побочных эффектов следует рассмотреть возможность уменьшения частоты приема дутастерида. Следует также отметить, что в случае ингибирования действия фермента, длительный период полувыведения может еще больше увеличиться, в результате чего для достижения нового равновесного состояния может понадобиться более 6 месяцев.

Применение холестирамина в дозе 12 г через один час после однократной дозы дутастерида 5 мг не повлияло на фармакокинетику дутастерида.

Влияние дутастерида на фармакокинетику других лекарственных средств

Дутастерид не влияет на фармакокинетику варфарина или дигоксина. Это говорит о том, 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 и CYP3A4.

В малом клиническом исследовании (N = 24) продолжительностью в две недели с участием здоровых мужчин применение дутастерида (0,5 мг в сутки) не повлияло на фармакокинетику тамсулозина и тетраозина. Результаты, свидетельствующие о фармакодинамическом взаимодействии, в данном исследовании получены не были.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Комбинированная терапия должна назначаться только после тщательной оценки пользы и риска в связи с увеличением вероятности возникновения побочных реакций (включая сердечную недостаточность), а также после рассмотрения альтернативных вариантов лечения, включая монотерапии (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

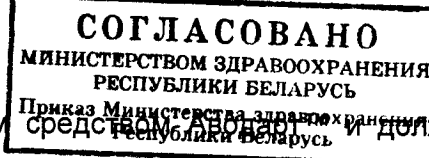
Рак предстательной железы и опухоли низкой степени дифференцировки

В четырехлетнем многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании REDUCE изучалось влияние приема дутастерида в дозе 0,5 мг в сутки на пациентов с высоким риском развития рака предстательной железы (включая мужчин в возрасте от 50 до 75 лет с уровнем ПСА в пределах 2,5-10 нг/мл и отрицательным результатом биопсии за 6 месяцев до включения в исследование) в сравнении с плацебо. Результаты данного исследования выявили повышение частоты случаев рака предстательной железы (8-10 по шкале Глисона) у мужчин, находящихся на лечении дутастеридом (n = 29, 0.9%), по сравнению с группой мужчин, принимающих плацебо (n = 19, 0.9%). Связь между приемом дутастерида и раком предстательной железы (8-10 по шкале Глисона) не понятна. Необходимо регулярно проводить обследование мужчин, принимающих дутастерид, на предмет развития рака предстательной железы.

Простат-специфический антиген (ПСА)

Показатель концентрации простат-специфического антигена (ПСА) в сыворотке является важной составляющей процесса выявления рака предстательной железы. После 6 месяцев применения препарата Аводарт™ средняя концентрация ПСА в сыворотке снижается примерно на 50%.

По прошествии 6 месяцев терапии препаратом Аводарт™ у пациентов следует определить новый исходный показатель концентрации ПСА. Впоследствии рекомендуется регулярно контролировать концентрацию ПСА. Любое подтвержденное увеличение уровня ПСА от минимального значения при проведении терапии препаратом Аводарт™ может свидетельствовать о наличии рака предстательной железы либо об



отсутствии комплаентности к терапии лекарственным средством Аводарт™ и должно быть тщательно изучено, даже если оцениваемые показатели не выходят за пределы нормы для мужчин, не получающих ингибитор 5- α -редуктазы (см. раздел «Фармакодинамика»). При интерпретации показателя уровня ПСА у пациента, получающего Аводарт™, данный показатель следует сравнивать с предыдущими показателями уровня ПСА.

Применение лекарственного средства Аводарт™ не препятствует использованию такого маркера, как уровень ПСА, в процессе диагностирования рака предстательной железы после определения нового исходного уровня.

Показатели концентрации общего ПСА в сыворотке возвращаются к исходным значениям в течение 6 месяцев после прекращения терапии. Отношение несвязанного ПСА к общему ПСА остается постоянным даже при применении препарата Аводарт™. Если клиницисты используют процентное содержание несвязанного ПСА при диагностировании рака предстательной железы у мужчин, получающих Аводарт™, корректировка дозы с учетом его значения не представляется необходимой.

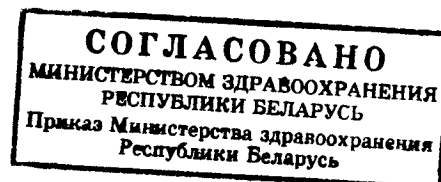
Необходимо проводить пальцевое ректальное исследование и другое обследование для исключения рака предстательной железы до начала лечения лекарственным средством Аводарт™ и периодически в дальнейшем.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

В ходе двух четырехлетних клинических исследований частота случаев сердечной недостаточности (составной термин для ряда зафиксированных явлений, в основном, сердечная недостаточность и застойная сердечная недостаточность) была чуть выше у пациентов, принимающих комбинацию препарата Аводарт™ и α -блокаторов, преимущественно тамсулозина, по сравнению с пациентами, находящимися на монотерапии. Однако в данных исследованиях частота возникновения сердечной недостаточности была ниже во всех группах активного лечения по сравнению с группой плацебо. Другие данные, полученные для дутастерида или альфа-блокаторов, не свидетельствуют о повышении риска заболеваний сердечно-сосудистой системы (см. раздел «Фармакодинамика»).

Рак молочной железы

В ходе клинических исследований и пост-маркетингового наблюдения поступали редкие сообщения о развитии рака молочной железы у мужчин, принимающих дутастерид. Однако в эпидемиологических исследованиях не было показано увеличения риска развития рака грудной железы у мужчин при применении ингибиторов 5- α -редуктазы. Врачам следует проинструктировать пациентов о необходимости сразу же сообщать о любых изменениях в тканях молочной железы (например, появлении узелков или выделений из сосков).



Поврежденные капсулы

Дутастерид всасывается через кожу, 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.

Печеночная недостаточность

Применение дутастерида у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалось. Поэтому дутастерид следует с осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции печени от легкой до умеренной степени.

ВЛИЯНИЕ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ, БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЮ

Аводарт™ противопоказан к применению у женщин.

Беременность

Как и другие ингибиторы 5- α -редуктазы, дутастерид препятствует превращению тестостерона в дигидротестостерон; воздействие дутастерида на организм беременной женщины, вынашивающей плод мужского пола, может отрицательно отразиться на развитии наружных гениталий плода (см. раздел «Меры предосторожности»). Дутастерид в небольших количествах был выявлен в сперме испытуемых, получавших Аводарт™ в суточной дозе 0,5 мг. Неизвестно, оказывает ли отрицательное влияние на плод 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- α -редуктазы, если наступила беременность или если есть подозрение на беременность, контакт женщины со спермой получающего препарат мужчины необходимо исключить при помощи презерватива.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли дутастерид с грудным молоком.

Фертильность

Сообщалось о влиянии дутастерида на свойства спермы (уменьшение количества сперматозоидов, объема спермы и подвижности сперматозоидов) у здоровых мужчин (см. раздел «Фармакодинамика»). Возможность снижения мужской фертильности нельзя исключать.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ДВИЖУЩИМИСЯ МЕХАНИЗМАМИ

С учетом фармакодинамических свойств дутастерида не ожидается, что прием дутастерида будет оказывать влияние на вождение автомобиля и работу с механизмами.

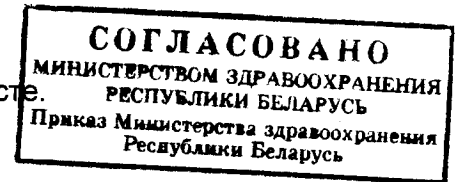
ФОРМА ВЫПУСКА

6424 - 2017

По 10 капсул в ПВХ / ПВХ / АI блистеры. По 3 или 9 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную коробку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре ниже 30°C, в недоступном для детей месте.

**СРОК ГОДНОСТИ**

4 года, не использовать после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз СА, Польша. Ул. Грюнвальдска 189, Познань, 60-322, Польша / GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA, Poland. Ul. Grunwaldzka 189, Poznan, 60-322, Poland

ЗА ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ОБРАЩАТЬСЯ ПО АДРЕСУ:

Представительство ООО «ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд» (Великобритания) в Республике Беларусь

220039, г. Минск, ул. Воронянского 7А, офис 400

Тел.: +375 17 213 20 16; факс: +375 17 213 18 66

Права на обладание товарными знаками принадлежат группе компаний GSK.

©2018 Группа компаний GSK или их правообладатель.