

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**АВОДАРТ™**  
**(AVODART™)**

**Склад:**

*діюча речовина:* дутастерид;

1 капсула містить дутастериду 0,5 мг;

*допоміжні речовини:* каприлової/капринової кислоти монодигліцериди, бутилгідрокситолуол (E321);

*оболонка капсули:* желатин, гліцерин, титану діоксид (E171), заліза оксид жовтий (E172), чорнило червоне, що містить полівінілацетат фталат, поліетиленгліколь, макрогол, заліза оксид червоний (E172) як барвник, тригліцериди середнього лінцюга та лецитин.

**Лікарська форма.** Капсули м'які желатинові.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Інгібітори тестостерон-5 $\alpha$ -редуктази. Код АТС G04CB02.

**Клінічні характеристики.****Показання.**

Лікування та запобігання прогресуванню доброякісної гіперплазії передміхурової залози шляхом зменшення розмірів передміхурової залози, послаблення симптомів хвороби, поліпшення відтоку сечі, зменшення ризику виникнення гострої затримки сечі та при необхідності хірургічного втручання.

У комбінації з тамсулозином лікування та запобігання прогресуванню доброякісної гіперплазії передміхурової залози шляхом зменшення розмірів передміхурової залози, послаблення симптомів хвороби та поліпшення відтоку сечі.

**Протипоказання.**

Аводарт протипоказаний хворим з підвищеною чутливістю до дутастериду, інших інгібіторів 5 $\alpha$ -редуктази або інших компонентів препарату.

Аводарт не застосовують для лікування жінок і дітей.

**Спосіб застосування та дози.**

Аводарт можна призначати самостійно або у комбінації з альфа-блокатором тамсулозином (0,4 мг)

**Дорослі чоловіки (включаючи хворих літнього віку)**

Рекомендованою дозою Аводарту є 1 капсула (0,5 мг) на добу для перорального прийому. Капсулу слід ковтати цілою, не відкривати та не розжовувати, оскільки при контакті з вмістом капсули можливе подразнення слизової оболонки рота та глотки.

Аводарт можна приймати незалежно від прийому їжі.

Незважаючи на те, що полегшення від прийому препарату може спостерігатись на ранній стадії, для об'єктивної оцінки ефективності дії препарату лікування слід продовжувати не менше 6 місяців.

**Ниркова недостатність**

Для хворих з нирковою недостатністю дозу змінювати не треба.

**Печінкова недостатність**

Фармококінетика дутастериду у хворих з печінковою недостатністю не вивчалась.

**Побічні реакції.**

За даними клінічних досліджень

**Монотерапія Аводартом**

Такі побічні реакції спостерігались, за даними клінічних досліджень, з частотою виникнення більше 1 %, у порівнянні лікування Аводартом та плацебо

Побічна реакція	Частота виникнення протягом 1-го року лікування		Частота виникнення протягом 2-го року лікування	
	Плацебо (n= 2158)	Аводарт (n= 2167)	Плацебо (n= 1736)	Аводарт (n= 1744)
Імпотенція	3 %	6 %	1 %	2 %
Зміна (зниження) лібідо	2 %	4 %	<1 %	< 1 %
Порушення еякуляції	< 1 %	2 %	< 1 %	< 1 %
Гінекомастія <sup>+</sup>	< 1 %	1 %	< 1 %	1 %

+ Включаючи болісність молочної залози та її гіпертрофію.

За даними наступних дворічних клінічних досліджень, профіль побічних ефектів препарату не змінився.

#### Комбінована терапія (Аводарт + тамсулозин)

Такі побічні реакції спостерігались, за даними клінічних досліджень, з частотою виникнення більше 1 %, у порівнянні комбінації Аводарту та тамсулозину та монотерапією цими препаратами.

Побічна реакція	Частота виникнення протягом 1-го року лікування			Частота виникнення протягом 2-го року лікування		
	Аводарт+ тамсулозин (n=1610)	Аводарт (n=1623)	Тамсулозин (n=1611)	Аводарт+ тамсулозин (n=1424)	Аводарт (n=1457)	Тамсуло- зин (n=1468)
Імпотенція	7 %	5 %	3 %	1 %	1 %	< 1 %
Зміна (зниження) лібідо	5 %	4 %	3 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Порушення еякуляції	9 %	2 %	3 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Гінекомастія <sup>+</sup>	2 %	2 %	< 1 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Запаморочення	1 %	< 1 %	1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %

+ Включаючи болісність молочної залози та її гіпертрофію.

#### Дані післямаркетингових досліджень

##### *Імунна система*

Дуже рідко: алергічні реакції, включаючи висип, свербіж, кропив'янку, локалізований набряк та ангіоневротичний набряк.

##### *Передозування.*

За даними клінічних досліджень, у волонтерів разові дози дутастериду до 40 мг/добу (у 80 разів вищі за терапевтичні) протягом 7 днів не викликали занепокоєнь з огляду на безпеку їх застосування. У клінічних дослідженнях застосовувались дози дутастериду по 5 мг/добу протягом 6 місяців без появи додаткових побічних реакцій у порівнянні з застосуванням дутастериду у дозах 0,5 мг/добу.

Специфічного антидоту немає, тому у випадку можливого передозування проводиться симптоматична та підтримуюча терапія.

##### *Застосування у період вагітності або годування груддю*

Дутастерид протипоказаний для лікування жінок. Застосування дутастериду для дікування жінок не вивчалось, оскільки за даними доклінічного вивчення було припущено, що пригнічення рівня циркулюючого дигідротестостерону може гальмувати розвиток зовнішніх статевих органів у плоду чоловічої статі, який виношує жінка.

**Діти.**

Застосування протипоказано.

**Особливості застосування.**

Дутастерид може абсорбуватись через шкіру, тому жінки та діти мають уникати контакту з негерметичними капсулами. Якщо рідина з капсули потрапила на шкіру, її слід негайно змити водою з милом.

Вплив печінкової недостатності на фармакокінетику дутастериду не вивчений. Оскільки дутастерид інтенсивно метаболізується і має період напіввиведення 3-5 тижнів, препарат слід з обережністю призначати пацієнтам із захворюваннями печінки.

**Застосування у комбінації з тамсулозином**

За даними 4-річних клінічних досліджень частота виникнення серцевої недостатності (комбінований термін для всіх повідомлень, головним чином, серцевої недостатності та застійної серцевої недостатності) була вищою серед суб'єктів, які лікувалися комбінацією Аводарту з альфа-блокатором, головним чином, тамсулозином, порівняно із суб'єктами, які не лікувалися такою комбінацією. За даними цих двох досліджень частота серцевої недостатності була низькою ( $\leq 1\%$ ) та варіабельною у межах цих досліджень. Диспропорції у частоті виникнення кардіосудинних побічних явищ немає в жодному з досліджень. Причинного взаємозв'язку між застосуванням Аводарту (самостійно або у комбінації з альфа-блокаторами) та виникненням серцевої недостатності встановлено не було.

**Вплив на специфічний антиген передміхурової залози (PSA) та виявлення раку передміхурової залози.**

Перед початком курсу лікування дутастеридом та періодично під час лікування пацієнту треба робити пальцеве ректальне обстеження, як і інші методи виявлення раку передміхурової залози.

Концентрація специфічного антигену передміхурової залози (PSA) є важливим компонентом скринінгового процесу для виявлення раку передміхурової залози. Лікування Аводартом здатне знижувати в середньому рівень сироваткового PSA у хворих приблизно на 50 % через 6 місяців лікування.

Пацієнти, які лікуються Аводартом, повинні мати новий вихідний рівень PSA, встановлений через 6 місяців після лікування препаратом. Згодом цей рівень рекомендується перевіряти регулярно. Будь-яке стійке збільшення рівня PSA від найнижчого рівня під час лікування Аводартом може бути свідченням наявності раку передміхурової залози (особливо раку високої стадії) або відсутності комплексу лікування Аводартом і потребує ретельного вивчення, навіть якщо показники PSA знаходяться у межах норми у чоловіків, які не лікувались інгібіторами 5-альфа-редуктази.

Застосування Аводарту не впливає на використання рівня PSA для діагностики раку передміхурової залози після встановлення його нового вихідного рівня. За даними

4-річного клінічного дослідження із залученням хворих із збільшеним ризиком виникнення раку передміхурової залози, збільшення рівня PSA після встановлення його нового рівня (після 6 місяців лікування) є більш інформативним (особливо раку високої стадії) у чоловіків, які лікувались Аводартом, порівняно з чоловіками, які приймали плацебо.

Загальний рівень сироваткового PSA повертається до вихідного рівня протягом 6 місяців після припинення лікування.

Співвідношення ж вільного PSA і загального рівня PSA залишається сталим навіть під час лікування Аводартом. Тому, якщо лікар вирішить використати як визначення раку передміхурової залози відсоток вільного PSA у хворого, який лікується Аводартом, ніякого подвоєння значення вільного PSA проводити не треба.

**Фертильність.**

Вивчення впливу дутастериду у дозі 0,5 мг/день на характеристики еякуляту у 27 здорових добровольців протягом 52 тижнів лікування і 24 тижнів наступного спостереження показало зменшення загальної кількості сперматозоїдів, об'єму еякуляту та рухомості сперматозоїдів на 23 %, 26 % і 18 % порівняно зі змінами у плацебо-групі. Концентрація сперми та її морфологія залишились без змін. Через 24 тижні наступного спостереження середній процент змін у загальній кількості сперматозоїдів у групі дутастериду залишився на 23 % нижче за вихідний рівень. У той час як середні значення для всіх параметрів сім'я на всіх проміжках часу залишались у межах норми і не відповідали визначеним критеріям для клінічно значущих змін (30 %), у двох пацієнтів з групи дутастериду спостерігалось зменшення кількості сперматозоїдів більше ніж на 90 % у порівнянні з вихідним рівнем на 52-му тижні лікування та частковим відновленням їх кількості через 24 тижні наступного спостереження. Клінічна значущість впливу дутастериду на характеристики сім'я для

індивідуальної фертильності пацієнтів не відома.

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.***

З огляду на фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості, дутастерид не має впливу на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Оскільки дутастерид метаболізується ізоферментом CYP3A4, концентрація дутастериду у сироватці крові може збільшуватись у присутності інгібіторів CYP3A4, а кліренс дутастериду зменшується при одночасному застосуванні з інгібіторами CYP3A4 верапамілом (37 %) і дилтіаземом (44 %). Разом з тим, кліренс дутастериду не зменшується при застосуванні з амлодипіном, іншим антагоністом кальцієвих каналів.

Зменшення кліренсу і відповідне збільшення впливу дутастериду в присутності інгібіторів CYP3A4 не має великого клінічного значення у зв'язку з широким спектром безпеки препарату.

*In vitro* CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 та CYP2D6 ізоферменти не приймають участь у метаболізмі дутастериду у людини, дутастерид не інгібує ферменти системи цитохрому P<sub>450</sub> у людини, що приймають участь у метаболізмі лікарських засобів.

У дослідженнях *in vitro* було показано, що дутастерид не витісняє варфарин, діазепам або фенітоїн із зв'язку з білками плазми, як і ці компоненти не заміщують дутастерид. Було проведено вивчення взаємодії дутастериду з тамсулозином, теразоцином, варфарином, дигоксином і холестераміном. Клінічно значущої взаємодії виявлено не було.

Хоча специфічних досліджень з вивчення взаємодії з іншими препаратами не проводилось, близько 90 % всіх пацієнтів у клінічних дослідженнях дутастериду отримували інші медикаменти. Ніяких клінічно значущих побічних реакцій не було відзначено при одночасному застосуванні дутастериду з антигіперліпідемічними препаратами, з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, бета-адреноблокаторами, блокаторами кальцієвих каналів, з кортикостероїдами, діуретиками, нестероїдними протизапальними препаратами, інгібіторами фосфодіестерази типу V та хіноліновими антибіотиками.

За даними дослідження з вивчення взаємодії тамсулозину або теразоцину у комбінації з Аводартом протягом 2 тижнів, ніяких ознак фармакокінетичної або фармакодинамічної взаємодії не виявлено.

**Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.** Дутастерид – подвійний інгібітор 5 $\alpha$ -редуктази, який гальмує як тип 1, так і тип 2 ізоферментів 5 $\alpha$ -редуктази, що відповідають за перетворення тестостерону на 5 $\alpha$ -дигідротестостерон. Дигідротестостерон – це андроген, який у першу чергу відповідає за гіперплазію тканини передміхурової залози. Максимальне зменшення дигідротестостерону на фоні прийому Аводарту залежить від дози і спостерігається у перші 1-2 тижні. Після 1-го та 2-го тижня лікування Аводартом у добовій дозі 0,5 мг середня концентрація дигідротестостерону зменшується на 85 і 90 % відповідно.

У хворих із доброякісною гіперплазією передміхурової залози, які отримували 0,5 мг дутастериду на добу, середнє зниження рівня дигідротестостерону складало 94 % через 1 рік і 93 % – через 2 роки лікування, середній рівень тестостерону підвищувався на 19 % через 1 і через 2 роки. Це передбачуваний наслідок гальмування 5 $\alpha$ -редуктази, і він не призводить до появи будь-яких відомих побічних ефектів.

За даними багатоцентрових плацебо контрольованих подвійних сліпих клінічних досліджень з участю 4 325 чоловіків, хворих на гіперплазію передміхурової залози (понад 30 см<sup>3</sup>), застосування Аводарту у дозі 0,5 мг/добу мало результатом запобігання прогресуванню захворювання як шляхом зменшення ризику гострої затримки сечі і необхідності у хірургічному втручанні, так і статистично достовірним поліпшенням стану нижніх сечових шляхів, збільшенням максимуму швидкості сечовиділення та зменшенням об'єму передміхурової залози порівняно з плацебо. Всі вищезазначені зміни спостерігались протягом 24 місяців.

**Фармакокінетика.** Дутастерид застосовується перорально у вигляді розчину у м'яких желатинових капсулах. Після прийому разової дози 0,5 мг пік концентрації препарату у сироватці крові спостерігається через 1-3 години. Абсолютна біодоступність складає 60 % відносно двогодинної внутрішньовенної інфузії. Біодоступність не залежить від прийому їжі.

Дутастерид після одноразового чи багаторазового прийому має великий об'єм розподілення (від 300 до 500 л). Відсоток зв'язування з білками – понад 99,5 %.

При застосуванні у добовій дозі 60 % постійної стійкої концентрації дутастериду у сироватці крові досягається

через 1 місяць лікування і приблизно 90 % – через 3 місяці. Стійка постійна концентрація дутастериду приблизно 40 нг/мл у сироватці досягається після 6 місяців лікування у добовій дозі 0,5 мг. Аналогічно до сироватки крові стійка концентрація дутастериду у сім'яній рідині досягається через 6 місяців. Після 52 тижнів лікування середня концентрація дутастериду у сім'яній рідині складає 3,4 нг/мл ( у межах 0,4-14 нг/мл). Відсоток розподілення дутастериду із сироватки до сім'яної рідини – приблизно 11,5 %.

In vitro дутастерид метаболізується ферментами CYP 450-3A4 цитохрому P<sub>450</sub> людини до двох моногідроксильних метаболітів.

У сироватці людини, за даними спектрометричного аналізу, виявляється незмінений дутастерид, 3 головних метаболіти (4'-гідроксидутастерид, 1,2-дигідродутастерид і 6-гідроксидутастерид) і 2 малих метаболіти (6,4'-дигідроксидутастерид і 15-гідроксидутастерид).

Дутастерид інтенсивно метаболізується. Після перорального прийому дутастериду у дозі 0,5 мг/добу від 1 до 15,4 % (у середньому 5,4 %) застосованої дози виводиться з фекаліями у вигляді незміненого дутастериду. Решта застосованої дози виводиться у вигляді метаболітів.

У сечі виявляються лише сліди незміненого дутастериду (менше 0,1 % застосованої дози). Кінцевий період напіввиведення дутастериду складає 3-6 тижнів. Залишки дутастериду у сироватці крові можуть бути виявлені через 4-6 місяців після закінчення лікування.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** жовті непрозорі продовгасті м'які желатинові капсули з червоним відбитком GX CE2 на одному боці.

#### **Термін придатності.**

4 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 30 °C у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 капсул у блістері з полівінілхлорид/алюмінієвої фольги, по 3 блістери у картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Каталент Франс Бейнхейм С.А., Франція та Каталент Джермені Шорндорф ГмбХ, Німеччина/  
Catalent France Beinheim SA., France  
Catalent Germany Schorndorf GmbH, Germany.

**Місцезнаходження.** Catalent France Beinheim SA., 74 rue Principale, 67930 Beinheim, France

Каталент Франс Бейнхейм С.А., Принципал-74 рю, 67930 Бейнхейм, Франція.

Catalent Germany Schorndorf GmbH, Steinbeisstrasse 1 and 2, 73614 Schorndorf, Germany.

Каталент Джермені Шорндорф ГмбХ, Штайнбайштрассе 1 та 2, 73614, Шорндорф, Німеччина.