

Аводарт



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- [Дутастерид](#)

Полезные ссылки:

[Цена в Яндексе](#) [Горздрав](#) [Столички](#)
[Госреестр](#)^{МНН} [Википедия](#)^{МНН}
[PLC VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)^{англ}

Форма выпуска:

Капсулы мягкие желатиновые, желтого цвета, продолговатые, непрозрачные, промаркированные* кодом "GX CE2".

	1 капс.
дутастерид	500 мкг

Вспомогательные вещества: моно- и диглицериды каприловой/каприновой кислоты - 349.5 мг, бутилгидрокситолуол - 35 мкг.

Состав оболочки капсулы: желатин - 144.8 мг, глицерол - 70.8 мг, титана диоксид - 1.78 мг, железа оксид желтый - 127 мкг, триглицериды среднецепочечные - q.s., лецитин - q.s., красные чернила для печати** - q.s.

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.

10 шт. - блистеры (9) - пачки картонные.

* нанесение кода "GX CE2" красными чернилами для печати используется при производстве готовой лекарственной формы на производственной площадке Catalent France Beinheim S.A. (Франция); нанесение кода "GX CE2" серого цвета с помощью УФ холодного лазера используется при производстве готовой лекарственной формы на производственной площадке GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A. (Польша).

** красные чернила для печати используются при производстве готовой лекарственной формы на производственной площадке Catalent France Beinheim S.A. (Франция) и не используются при производстве готовой лекарственной формы на производственной площадке GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A. (Польша). Количество чернил на каждой капсуле составляет менее 0.28 мг; материалами, остающимися на капсуле, являются поливинилацетата фталат, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, железа оксид красный (E172, C177491).

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Препарат для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Дутастерид - двойной ингибитор 5 α -редуктазы. Подавляет активность изоферментов 5 α -редуктазы 1 и 2 типов, которые ответственны за превращение тестостерона в 5 α -дигидротестостерон (ДГТ). Дигидротестостерон является основным андрогеном, ответственным за гиперплазию железистой ткани предстательной железы.

Максимальное влияние дутастерида на снижение концентраций ДГТ является дозозависимым и наблюдается через 1-2 недели после начала лечения. Через 1 и 2 недели приема дутастерида в дозе 500 мкг/сут средние значения концентраций дигидротестостерона в сыворотке снижаются на 85% и 90%.

Фармакокинетика*Всасывание*

После однократного приема препарата в дозе 500 мкг C_{max} 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 V_d (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 стационарного уровня через 1 месяц и примерно 90% от этого уровня через 3 месяца. Стационарные концентрации дутастерида в сыворотке крови (C_{ss}), равные примерно 40 нг/мл, достигаются через 6 месяцев ежедневного приема 500 мкг этого препарата. В сперме, как и в сыворотке крови, стационарные 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 CYP3A2 с образованием двух малых моногидроксилированных метаболитов; вместе с тем на него не действуют изоферменты CYP2C9, CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2B6, CYP2C19 и CYP2D6. После достижения C_{ss} 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.

Выведение

В организме человека дутастерид подвергается интенсивному метаболизму. После приема внутрь дутастерида в суточной дозе 500 мкг для достижения C_{ss} от 1% до 15.4% (в среднем 5.4%) принятой дозы экскретируется через кишечник в неизменном виде. Остальная часть 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%).

Через почки у человека экскретируются 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 период полувыведения, равный 3-9 дням.

При концентрациях в сыворотке крови выше 3 нг/мл клиренс дутастерида происходит медленнее (0.35-0.58 л/ч), преимущественно посредством линейного ненасыщаемого процесса элиминации с конечным $T_{1/2}$ 3-5 недель. При терапевтических концентрациях на фоне ежедневного приема 500 мкг преобладает более медленный клиренс дутастерида; общий клиренс носит линейный и не зависящий от концентрации характер.

Пожилые мужчины

Фармакокинетику и фармакодинамику дутастерида изучали у 36 здоровых мужчин в возрасте от 24 до 87 лет после приема одной дозы (5 мг) этого препарата. Между разными возрастными группами не было статистически значимых различий по таким фармакокинетическим параметрам, как AUC и C_{max} . 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 у пожилых пациентов.

Показания к применению:

— в качестве монотерапии для лечения и профилактики прогрессирующей доброкачественной гиперплазии предстательной железы посредством уменьшения ее размеров, облегчения симптомов, улучшения мочеиспускания, снижения риска возникновения острой задержки мочи и необходимости оперативного вмешательства;

— в качестве комбинированной терапии с альфа₁-адреноблокаторами для лечения и профилактики прогрессирующей доброкачественной гиперплазии предстательной железы посредством уменьшения ее размеров, облегчения симптомов, улучшения мочеиспускания, снижения риска возникновения острой задержки мочи и необходимости оперативного вмешательства. В основном изучалась комбинация дутастерида и альфа₁-адреноблокатора тамсулозина.

Относится к болезням:

- [Гиперплазия предстательной железы](#)

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к дутастериду и другим компонентам препарата;

— повышенная чувствительность к другим ингибиторам 5 α -редуктазы.

Аводарт противопоказан женщинам и детям.

С *осторожностью* следует назначать препарат при печеночной недостаточности.

Способ применения и дозы:

Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

Капсулы следует проглатывать целиком, не разжевывая и не открывая, 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**.

В настоящее время нет данных по применению препарата Аводарт у **пациентов с нарушениями функции печени**. Так как дутастерид подвергается интенсивному метаболизму, а его период полувыведения составляет 3-5 недель, необходимо соблюдать осторожность при лечении препаратом Аводарт пациентов с нарушениями функции печени.

Побочное действие:

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в зависимости от анатомо-физиологической классификации и частоты встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

Частота встречаемости нежелательных явлений, сформированная на основании пострегистрационного наблюдения

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

Частота встречаемости нежелательных явлений, сформированная на основании данных клинических исследований (нежелательные явления, связанные применением дутастерида в качестве монотерапии)

В третьей фазе плацебо-контролируемых исследований с применением дутастерида по сравнению с плацебо исследователи оценивали нежелательные явления, связанные с приемом дутастерида:

Нежелательное явление	Возникновение нежелательного явления в 1-й год применения		Возникновение нежелательного явления во 2-й год применения	
	Плацебо (n = 2158)	Дутастерид (n = 2167)	Плацебо (n = 1736)	Дутастерид (n = 1744)
Эректильная дисфункция ²	3%	6%	1%	2%
Снижение либидо ²	2%	4%	<1%	<1%
Нарушение эякуляции ²	<1%	2%	<1%	<1%
Нарушения со стороны грудных желез ¹	<1%	1%	<1%	1%

¹ - включая болезненность и увеличение грудных желез.

² - нежелательные явления со стороны репродуктивной системы и грудных желез, связанные с применением дутастерида (как при монотерапии, так и в комбинации с тамсулозином). Данные нежелательные явления могут сохраняться после прекращения лечения и влияние дутастерида на сохранение данных нежелательных явлений неизвестно.

Нежелательные явления, связанные с применением дутастерида в комбинации с тамсулозином

Представленные ниже нежелательные явления были зарегистрированы в исследовании CombAT(сравнение приема дутастерида 500 мкг и тамсулозина 400 мкг 1 раз/сут в качестве монотерапии или в виде комбинации в течение четырех лет) и оценены исследователями с кумулятивным эффектом $\geq 1\%$.

Нежелательное явление	Возникновение нежелательного явления во время периода применения тамсулозина в комбинации с дутастеридом			
	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год
Комбинация ¹ (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)
<i>Эректильная дисфункция³</i>				
Комбинация	6%	2%	< 1%	< 1%
Дутастерид	5%	2%	< 1%	< 1%
Тамсулозин	3%	1%	< 1%	< 1%
<i>Снижение либидо³</i>				
Комбинация	5%	< 1%	< 1%	0%
Дутастерид	4%	1%	< 1%	0%
Тамсулозин	2%	< 1%	< 1%	< 1%
<i>Нарушение эякуляции³</i>				

Комбинация	9%	1%	< 1%	< 1%
Дутастерид	1%	< 1%	< 1%	< 1%
Тамсулозин	3%	< 1%	< 1%	< 1%
<i>Нарушения со стороны грудных желез²</i>				
Комбинация	2%	< 1%	< 1%	< 1%
Дутастерид	2%	1%	< 1%	< 1%
Тамсулозин	< 1%	< 1%	< 1%	0%
<i>Головокружение</i>				
Комбинация	1%	< 1%	< 1%	< 1%
Дутастерид	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%
Тамсулозин	1%	< 1%	< 1%	0%

¹ – комбинация = дутастерид 500 мкг 1 раз/сут + тамсулозин 400 мкг 1 раз/сут;

² – включая болезненность и увеличение молочных желез;

³ – нежелательные явления со стороны репродуктивной системы и грудных желез, связанные с применением дутастерида (как при монотерапии, так и в комбинации с тамсулозином). Данные нежелательные явления могут сохраняться после прекращения лечения. Влияние дутастерида на сохранение данных нежелательных явлений неизвестно.

Передозировка:

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 500 мкг дутастерида, обнаружено не было.

Специфического антидота дутастерида нет, поэтому при подозрении на передозировку достаточно проводить симптоматическое и поддерживающее лечение.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Влияние на фертильность

Влияние дутастерида в суточной дозе 500 мкг на характеристики спермы изучалось у здоровых добровольцев в возрасте 18-52 лет. К 52-й неделе лечения средние значения процентного снижения общего количества сперматозоидов, объема спермы и двигательной активности сперматозоидов составляли 23%, 26% и 18% соответственно по сравнению с исходным уровнем. Концентрация сперматозоидов и их морфологические характеристики не изменялись.

Через 24 недели наблюдения среднее значение процентного изменения общего количества сперматозоидов в группе дутастерида оставалось на 23% ниже по сравнению с исходным уровнем. Среднее значение для всех параметров спермы во всех временных точках оставалось в пределах нормы и не соответствовало заданным критериям для клинически значимого изменения (30%), на 52-й неделе лечения у двух добровольцев в группе дутастерида общее количество сперматозоидов снижалось более чем на 90% по сравнению с исходным уровнем, с частичным восстановлением на 24-й неделе наблюдения.

Таким образом, клиническое значение влияния дутастерида на показатели спермы и на индивидуальную фертильность пациента неизвестно.

Беременность

Дутастерид противопоказан женщинам. Дутастерид не изучался у женщин, т.к. доклинические данные свидетельствуют о том, что подавление уровня ДГТ может вызывать торможение развития наружных половых органов у плода.

Лактация

Нет данных о проникновении дутастерида в грудное молоко.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

In vitro дутастерид метаболизируется изоферментом CYP3A4 ферментной системы цитохрома P450. В присутствии ингибиторов CYP3A4 концентрации дутастерида в крови могут возрастать.

При одновременном применении дутастерида с ингибиторами CYP3A4 верапамилом и дилтиаземом отмечается снижение клиренса дутастерида. Вместе с тем, амлодипин, другой блокатор кальциевых каналов, не уменьшает клиренс дутастерида. Уменьшение клиренса дутастерида и последующее повышение его концентрации в крови при одновременном применении этого препарата и ингибиторов CYP3A4 не является значимым вследствие широкого диапазона границ безопасности дутастерида, поэтому нет необходимости снижать его дозу.

In vitro дутастерид не метаболизируется следующими изоферментами системы цитохрома P450 человека: CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6.

Дутастерид не ингибирует in vitro ферменты системы цитохрома P450 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 гиплипидемическими препаратами, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, кортикостероидами, диуретиками, НПВП, ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа и хинолоновыми антибиотиками каких-либо значимых нежелательных лекарственных взаимодействий не наблюдалось.

Особые указания и меры предосторожности:

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. Так как дутастерид подвергается интенсивному метаболизму, а его период полувыведения 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 альфа₁-адреноблокатора, главным образом тамсулозина, чем у пациентов, не получавших комбинированного лечения. В этих двух исследованиях частота развития сердечной недостаточности оставалась низкой ($\leq 1\%$) 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 альфа₁-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 сывороточный уровень 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.

Применение дутастерида не влияет на диагностическую ценность уровня ПСА как маркера РПЖ. 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 5 α -редуктазы.

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

Соотношение содержания свободного ПСА к общему остается постоянным даже на фоне терапии дутастеридом. Если определение процента содержания свободной фракции ПСА дополнительно используется для выявления РПЖ у мужчин, получающих дутастерид, коррекции этой величины не требуется.

Влияние длительного приема дутастерида на развитие рака грудных желез у мужчин

Не обнаружено влияния длительного приема дутастерида на развитие рака грудных желез у мужчин.

РПЖ и опухоли высокой степени градации

В 4-х 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 высококодифференцированный 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 года 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 года 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 и 3-4 года) 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 лет, чем в 1-2 годы (< 0.1% по сравнению с 0.5% соответственно).

В 4-х летнем исследовании (CombAT) 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.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Прием дутастерида не влияет на вождение автомобиля или работу с механизмами.

При нарушениях функции почек

При **нарушениях функции почек** снижение дозы препарата не требуется (т.к. при приеме препарата в дозе 500 мкг/сут с мочой выделяется менее 0.1% дозы).

При нарушениях функции печени

Необходимо с осторожностью применять препарат у пациентов с **нарушениями функции печени**, т.к. дутастерид подвергается интенсивному метаболизму в печени, а его $T_{1/2}$ составляет 3-5 нед.

С *осторожностью* следует назначать препарат при печеночной недостаточности.

Применение в пожилом возрасте

Коррекции дозы не требуется.

Применение в детском возрасте

Аводарт противопоказан детям.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C.

Срок годности:

4 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: <http://drugs.thead.ru/Avodart>