

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування лікарського засобу

### АВОДАРТ (AVODART)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* дутастерид;

1 капсула містить дутастериду 0,5 мг;

*допоміжні речовини:* каприлової/капринової кислоти монодигліцериди, бутилгідрокситолуол (Е 321); оболонка капсули: желатин, гліцерин, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), тригліцериди середнього ланцюга та лецитин.

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

*Основні фізико-хімічні властивості:* блідо-жовті непрозорі продовгасті м'які желатинові капсули з маркуванням GX CE2.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при доброякісній гіперплазії передміхурової залози. Інгібітори тестостерон-5 $\alpha$ -редуктази. Код АТХG04C B02.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Дутастерид – подвійний інгібітор 5 $\alpha$ -редуктази, що гальмує як тип 1, так і тип 2 ізоферментів 5 $\alpha$ -редуктази, які 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 тлі прийому Аводарту залежить від дози і спостерігається у перші 1-2 тижні. Після 1-го та 2-го тижня застосування Аводарту 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 становило 94 % через 1 рік і 93 % – через 2 роки лікування, середній рівень тестостерону підвищувався на 19 % через 1 і через 2 роки.

*Фармакокінетика.* Дутастерид застосовують 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 становить 60 % у разі застосування шляхом двогодинної внутрішньовенної інфузії. Біодоступність не залежить від прийому їжі.

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

При застосуванні у добовій дозі 0,5 мг 65 % 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. Як і у сироватці крові, стійка концентрація дутастериду у сім'яній рідині досягається через 6 місяців. Після 52 тижнів лікування середня концентрація дутастериду у сім'яній рідині становить 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 СYP3A4 цитохрому P450 людини до двох моногідроксильних метаболітів.

За даними спектрометричного аналізу у сироватці людини 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 становить 3-5 тижнів. Залишки дутастериду у сироватці крові можуть бути виявлені через 4-6 місяців після закінчення лікування.

За даними вивчення фармакокінетики та фармакодинаміки, змінювати дозу дутастериду згідно з віком пацієнта не потрібно.

Вплив ниркової недостатності на фармакокінетику дутастериду не вивчався. Однак при прийомі 0,5 мг дутастериду із сечею у людини виводиться менше 0,1% дози, тому змінювати дозу пацієнтам з нирковою недостатністю не потрібно.

Вплив печінкової недостатності на фармакокінетику дутастериду не вивчався (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Лікування симптомів середнього та важкого ступеня доброякісної гіперплазії передміхурової залози; зменшення ризику виникнення гострої затримки сечі та у разі необхідності хірургічного втручання у хворих з симптомами середнього та важкого ступеня доброякісної гіперплазії передміхурової залози.

### **Протипоказання.**

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

Аводарт не застосовують для лікування жінок і дітей (див. розділ «Застосування у період вагітності та годування груддю»).

Аводарт протипоказаний хворим з тяжкою печінковою недостатністю.

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

Оскільки дутастерид метаболізується ізоферментом CYP3A4, концентрація дутастериду у сироватці крові може збільшуватись за наявності інгібіторів CYP3A4. Довгострокове призначення дутастериду з препаратами, які є сильними інгібіторами ферменту CYP3A4 (такими як ритонавір, індинавір, нефезадон, ітраконазол, кетоконазол перорально), може призводити до збільшення концентрації дутастериду. За даними дослідження 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 за наявності інгібіторів CYP3A4 не має великого клінічного значення у зв'язку з широким спектром безпеки препарату.

*In vitro* дутастерид не метаболізується CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 та CYP2D6-ізоферментами системи цитохрому P450 у людини.

Дутастерид не інгібує ізоферменти системи цитохрому P450 у людини *in vitro* та не індукє ізоферменти CYP1A, CYP2B та CYP3A системи цитохрому P450 щурів та собак *in vivo*.

Дослідження *in vitro* показали, що дутастерид не витісняє варфарин, аценокумарол, фенпрокумол, діазепам або фенітоїн зі зв'язку з білками плазми, як і ці компоненти не заміщують дутастерид. Вивчалася взаємодія дутастериду з тамсулозином, теразоцином, варфарином, дигоксином і холестераміном. Клінічно значущої взаємодії виявлено не було.

Хоча специфічних досліджень з вивчення взаємодії з іншими препаратами не проводилося, близько 90 % усіх пацієнтів під час клінічних досліджень дутастериду отримували й інші лікарські засоби. Ніяких клінічно значущих побічних реакцій не було відмічено при одночасному застосуванні дутастериду з антигіперліпідемічними препаратами, з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, бета-адреноблокаторами, блокаторами кальцієвих каналів, кортикостероїдами, діуретиками, нестероїдними протизапальними препаратами, інгібіторами фосфодіестерази типу V та хіноліновими антибіотиками.

### **Особливості застосування.**

Дутастерид може абсорбуватися через шкіру, тому жінки та діти мають уникати контакту з негерметичними капсулами (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). 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 з легким та помірним ступенем печінкової недостатності (див. розділ «Дози та спосіб застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Застосування у комбінації з тамсулозином та серцева недостатність

Комбіновану терапію можна призначати після ретельної оцінки користі/ризиків у зв'язку з потенційним підвищенням ризику побічних реакцій (включаючи серцеву недостатність) і після розгляду альтернативних варіантів терапії, включаючи монотерапію.

За даними 4-річних клінічних досліджень частота виникнення серцевої недостатності (комбінований термін для всіх повідомлень, переважно серцевої недостатності та застійної серцевої недостатності) була вищою серед пацієнтів, які лікувалися комбінацією Аводарту з альфа-блокатором, головним чином тамсулозином, порівняно з пацієнтами, які не отримували такої комбінації. За даними цих двох досліджень частота серцевої недостатності була низькою ( $\leq 1\%$ ) та варіабельною у межах цих досліджень. Диспропорції у частоті виникнення серцево-судинних 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 простатоспецифічний антиген (PSA) та виявлення раку передміхурової залози.

Перед початком курсу лікування дутастеридом та періодично під час лікування пацієнту потрібно проводити пальцеве ректальне обстеження, як і інші методи виявлення раку передміхурової залози. Концентрація простатоспецифічного антигену (PSA) є важливим компонентом скринінгового процесу для виявлення раку передміхурової залози.

Аводарт здатний знижувати рівень сироваткового PSA у хворих в середньому приблизно на 50 % через 6 місяців лікування.

Пацієнти, які приймають Аводарт, повинні мати новий вихідний рівень PSA, встановлений через 6 місяців після лікування цим препаратом. Згодом цей рівень рекомендується перевіряти регулярно. Будь-яке підтвержене збільшення рівня PSA від найнижчого рівня під час застосування Аводарту може бути свідченням наявності раку передміхурової залози (особливо раку високої стадії) або недотримання режиму лікування Аводартом і потребує ретельного вивчення, навіть якщо показники PSA знаходяться у межах норми у чоловіків, які не лікувались інгібіторами 5 $\alpha$ -редуктази. При інтерпретації показників PSA у хворих, які лікуються Аводартом, слід зважати на попередні показники PSA для порівняння.

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

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 у хворого, який приймає Аводарт, лікар вирішить використати як визначення раку передміхурової залози відсоток вільного PSA, коригування його значення проводити не потрібно.

#### Рак передміхурової залози та пухлини високого ступеня градації за Глісоном (низько-диференційовані)

У ході 4-х річного клінічного дослідження за участю 8000 чоловіків віком від 50 до 75 років з попередніми негативними даними біопсії на рак передміхурової залози та вихідним рівнем PSA між 2,5 нг/мл та 10,0 нг/мл (дослідження REDUCE) у 1517 був діагностований рак передміхурової залози. Частота випадків раку передміхурової залози (8-10 за шкалою Глісона) у групі хворих, які лікувались Аводартом (29,09 %), була вищою порівняно з групою, що отримувала плацебо (19,06 %). Збільшення частоти випадків раку передміхурової залози за шкалою Глісона 5-6 та 7-10 не спостерігалось. Причинного взаємозв'язку між застосуванням Аводарту та високими стадіями раку передміхурової залози встановлено не було. Клінічне зачення числової диспропорції невідоме. Чоловіки, які лікуються Аводартом, повинні регулярно перевірятись у зв'язку з ризиком раку передміхурової залози, включаючи визначення PSA.

#### Рак грудної залози

Повідомлялося про випадки раку грудної залози у чоловіків під час клінічних досліджень та у постмаркетинговому періоді. Пацієнти повинні негайно повідомляти про будь-які зміни в тканині грудної залози, наприклад виділення із соска або припухлість. На сьогодні залишається нез'ясованим причинний взаємозв'язок між виникненням раку грудної залози у чоловіків та тривалим застосуванням дутастеридом.

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

##### *Фертильність.*

Вивчення впливу дутастериду у дозі 0,5 мг/день на характеристики еякуляту у 27 здорових добровольців протягом 52 тижнів лікування і 24 тижнів подальшого спостереження показало зменшення загальної кількості сперматозоїдів, об'єму еякуляту та рухливості сперматозоїдів на 23 %, 26 % і 18 % порівняно зі змінами у плацебо-групі. Концентрація сперми та її морфологія залишились без змін. Через 24 тижні подальшого спостереження середній відсоток змін у загальній кількості сперматозоїдів у групі

дутастериду залишився на 23 % нижчим за вихідний рівень. Тоді 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 із групи дутастериду спостерігалось зменшення кількості сперматозоїдів більше ніж на 90 % порівняно з вихідним рівнем на 52-му тижні лікування та частковим відновленням їх кількості через 24 тижні подальшого спостереження. Клінічна значущість впливу дутастериду на характеристики сім'я для індивідуальної фертильності пацієнтів не відома.

#### *Вагітність.*

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 плода чоловічої статі, який виношує жінка.

#### *Годування груддю.*

Невідомо, чи проникає дутастерид у грудне молоко жінки.

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

З огляду на фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості дутастерид не впливає на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами.

#### ***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

Фармакокінетика дутастериду у хворих з печінковою недостатністю не вивчалась, тому слід з обережністю призначати хворим з тяжкою нирковою недостатністю.

#### Печінкова недостатність

Фармакокінетика дутастериду у хворих з печінковою недостатністю не вивчалась, тому з обережністю слід застосовувати при легкій та помірній печінковій недостатності. Хворим з тяжкою печінковою недостатністю препарат протипоказаний.

#### *Діти.*

Застосування протипоказано.

#### ***Передозування.***

За даними клінічних досліджень, у добровольців 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. Під час клінічних досліджень застосовували дози дутастериду по 5 мг/добу протягом 6 місяців без появи додаткових побічних реакцій порівняно з застосуванням дутастериду у дозах 0,5 мг/добу.

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

#### ***Побічні реакції.***

#### Монотерапія Аводартом

За даними 3 плацебоконтрольованих клінічних досліджень III фази з дутастеридом порівняно з плацебо спостерігались нижчезазначені побічні реакції, що за визначенням дослідників були пов'язані із застосуванням препарату (з частотою виникнення  $\geq 1\%$ ).

Таблиця 1

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 %
Розлади грудної залози+	< 1 %	1 %	< 1 %	1 %

\* Побічні реакції, пов'язані з порушенням сексуальної функції, асоціюються з лікуванням дутастеридом (включаючи монотерапію та комбінацію з тамсулозином). Ці побічні реакції можуть тривати після припинення лікування. Вплив дутастериду на їх тривалість невідома.

+ Включаючи болісність грудної залози та її гіпертрофію.

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

#### Комбінована терапія (Аводарт + тамсулозин)

За даними клінічного дослідження CombAT (комбінація Аводарту з тамсулозином) щодо порівняння комбінації Аводарту 0,5 мг та тамсулозину 0,4 мг 1 раз на день та монотерапії протягом 4 років спостерігались такі побічні реакції, що за визначенням дослідників були пов'язані із застосуванням препарату (з кумулятивною частотою виникнення  $\geq 1$  %).

Таблиця 2

Побічна реакція	Частота виникнення протягом лікування			
	1-го року	2-го року	3-го року	4-го року
Комбінація <sup>a</sup> (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)
Імпотенція <sup>b</sup>				
Комбінація <sup>a</sup>	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 %
Зміна (зниження) лібідо <sup>b</sup>				
Комбінація <sup>a</sup>	5,3 %	0,8 %	0,2 %	0 %
Дутастерид	3,8 %	1 %	0,2 %	0 %
Тамсулозин	2,5 %	0,7 %	0,2 %	□ 0,1 %
Порушення еякуляції <sup>b</sup>				
Комбінація <sup>a</sup>	9 %	1 %	0,5 %	□ 0,1 %
Дутастерид	1,5 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
Тамсулозин	2,7 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
Розлади грудної залози <sup>c</sup>				
Комбінація <sup>a</sup>	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 %

Серцева недостатність <sup>d</sup>				
Комбінація <sup>a</sup>	0,2 %	0,4 %	0,2 %	0,2 %
Дутастерид	<input type="checkbox"/> 0,1 %	0,1 %	<input type="checkbox"/> 0,1 %	0 %
Тамсулозин	<input type="checkbox"/> 0,1 %	<input type="checkbox"/> 0,1 %	0,4 %	0,2 %

Запаморочення				
Комбінація <sup>a</sup>	1,4 %	<input type="checkbox"/> 0,1 %	<input type="checkbox"/> 0,1 %	0,2 %
Дутастерид	0,7 %	<input type="checkbox"/> 0,1 %	<input type="checkbox"/> 0,1 %	<input type="checkbox"/> 0,1 %
Тамсулозин	1,3 %	<input type="checkbox"/> 0,4 %	<input type="checkbox"/> 0,1 %	0 %

- a Комбінація – дутастерид 0,5 мг 1 раз на день плюс тамсулозин 0,4 мг 1 раз на день.
- b Побічні реакції, пов'язані з порушенням сексуальної функції, асоціюються з лікуванням дутастеридом (включаючи монотерапію та комбінацію з тамсулозином). Ці побічні реакції можуть тривати після припинення лікування. Вплив дутастериду на їх тривалість невідома.
- c Включаючи болісність грудної залози та її гіпертрофію.
- d Термін серцева недостатність включає застійну серцеву недостатність, лівошлуночкову недостатність, гостру лівошлуночкову недостатність, кардіогенний шок, гостру серцеву недостатність, правошлуночкову недостатність, гостру правошлуночкову недостатність, застійну кардіоміопатію, серцево-легеневу недостатність, шлуночкову недостатність.

#### Дані постмаркетингових досліджень

##### *Імунна система*

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

##### *Порушення психіки*

Дуже рідко: депресивний настрій.

##### *Шкіра та підшкірна тканина*

Рідко: алопеція (головним чином втрата волосся на тілі), гіпертрихоз.

##### *Репродуктивна система та розлади грудної залози*

Дуже рідко: тестикулярний біль та набряк.

Повідомлялося про випадки раку грудної залози у чоловіків у клінічних та постмаркетингових дослідженнях (див. розділ «Особливості застосування»).

**Термін придатності.** 4 роки.

#### **Умови зберігання.**

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

**Упаковка.** По 10 капсул у блістері з полівінілхлорид/алюмінієвої фольги, по 3 або 9 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалз С. А. Польща/  
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S. A. Poland.

#### **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалз С.А.  
189, вул. Грюнвальдська, 60-322 Познань, Польща.  
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.  
189, Grunwaldzka Street, 60-322 Poznan, Poland.