

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дутастерид Канон

Регистрационный номер: ЛП-004686

Торговое наименование: Дутастерид Канон

Международное непатентованное или группировочное наименование: дутастерид

Лекарственная форма: капсулы.

Состав:

1 капсула содержит:

действующее вещество: дутастерид 0,500 мг;

вспомогательные вещества: глицерин монокаприлокапрат, тип I 349,465 мг, бутилгидрокситолуол 0,035 мг;

оболочка капсулы: желатин 118,81 мг, глицерин 58,65 мг, метилпарагидроксibenзоат 0,85 мг, пропилпарагидроксibenзоат 0,12 мг, титана диоксид 1,47 мг, краситель железа оксид жёлтый 0,10 мг.

Описание

Мягкие желатиновые капсулы овальной формы светло-желтого цвета. Содержимое капсул – маслянистая прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость. Допускается незначительное расслоение жидкости.

Фармакотерапевтическая группа: двойной ингибитор 5 α -редуктазы.

Код АТХ: G04CB02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Дутастерид – двойной ингибитор 5 α -редуктазы. Он подавляет активность изоферментов 5 α -редуктазы 1-го и 2-го типов, под действием которых происходит превращение тестостерона в дигидротестостерон (ДГТ) - основной андроген, обуславливающий гиперплазию железистой ткани предстательной железы.

Фармакодинамические свойства

Максимальное влияние суточных доз дутастерида на снижение концентрации ДГТ является дозозависимым и наблюдается в течение 1-2 недель. Через 1 и 2 недели приема дутастерида в дозе 0,5 мг в сутки средние значения концентраций ДГТ в сыворотке крови снижались на 85 % и 90 % соответственно.

У пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), получавших 0,5 мг дутастерида в сутки, среднее снижение концентрации ДГТ составило 94 % через 1 год и 93 % через 2 года, среднее увеличение концентрации тестостерона в сыворотке крови составило 19 % как через 1 год, так и через 2 года. Это является ожидаемым последствием ингибирования 5 α -редуктазы и не приводит ни к одному из известных нежелательных явлений.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема одной дозы дутастерида (0,5 мг) максимальная концентрация в сыворотке крови достигается в течение 1-3 часов.

Абсолютная биодоступность дутастерида у мужчин составляет около 60 % по отношению к 2-х часовой внутривенной инфузии. Биодоступность дутастерида не зависит от приема пищи.

Распределение

Фармакокинетические данные, полученные после однократного и многократного приема дутастерида внутрь, свидетельствуют о большом объеме его распределения (от 300 до 500 л). Дутастерид обладает высокой степенью связывания с белками плазмы крови (более 99,5 %). При ежедневном приеме концентрация дутастерида в сыворотке крови достигает 65 % от равновесной концентрации через 1 месяц и примерно 90 % от равновесной концентрации через 3 месяца. Равновесные концентрации дутастерида в сыворотке крови (C_{ss}), составляющие примерно 40 нг/мл, достигаются через 6 месяцев однократного ежедневного приема 0,5 мг дутастерида. В сперме, как и в сыворотке крови, равновесные концентрации дутастерида также достигаются через 6 месяцев. Через 52 недели лечения концентрации дутастерида в сперме составляют в среднем 3,4 нг/мл (от 0,4 до 14 нг/мл). Из сыворотки крови в сперму попадает в среднем 11,5 % дутастерида.

Метаболизм

In vitro дутастерид метаболизируется изоферментом CYP3A4 системы цитохрома P450 человека до двух минорных моногидроксилированных метаболитов; изоферменты CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 или CYP2D6 в метаболизме дутастерида не участвуют.

После достижения равновесной концентрации дутастерида в сыворотке крови с помощью масс-спектрометрического метода были выявлены неизменный дутастерид, 3 основных метаболита (4'-гидроксидутастерид, 1,2-дигидродутастерид и 6-гидроксидутастерид) и 2 минорных метаболита (6,4'-дигидроксидутастерид и 15-гидроксидутастерид). 5 метаболитов дутастерида, обнаруженных в сыворотке крови человека, были выявлены в сыворотке крови крыс, при этом стереохимия гидроксильных групп в положениях 6 и 15 метаболитов у человека и крыс неизвестна.

Выведение

Дутастерид подвергается интенсивному метаболизму. После приема внутрь дутастерида в суточной дозе 0,5 мг до достижения равновесной концентрации у человека от 1,0 % до 15,4 % (в среднем 5,4 %) принятой дозы экскретируется через кишечник в неизменном виде. Остальная часть экскретируется через кишечник в виде 4 основных метаболитов, составляющих 39 %, 21 %, 7 % и 7 % соответственно, и 6 минорных метаболитов (на долю каждого из которых приходится менее 5 %).

В моче человека обнаруживаются только следовые количества неизменного дутастерида (менее 0,1 % дозы).

При низкой концентрации в сыворотке крови (менее 3 нг/мл) дутастерид выводится быстро обоими способами, как зависимыми от концентрации, так и не зависимыми от концентрации. При приеме однократной дозы дутастерида 5 мг или менее наблюдался быстрый клиренс с коротким периодом полувыведения от 3 до 9 дней.

При концентрации в сыворотке крови более 3 нг/мл дутастерид выводится медленно (от 0,35 до 0,58 л/ч), в основном линейно, независимо от концентрации, с конечным периодом полувыведения от 3 до 5 недель. При приеме терапевтических доз дутастерида его конечный период полувыведения составляет 3-5 недель, после многократного приема в дозе 0,5 мг/сутки доминирует более медленный клиренс, и общий клиренс носит линейный и независимый от концентрации характер. Дутастерид обнаруживается в сыворотке крови (в концентрациях выше 0,1 нг/мл) в течение 4-6 месяцев после прекращения лечения.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетику и фармакодинамику дутастерида изучали у 36 здоровых добровольцев-мужчин в возрасте от 24 лет до 87 лет после приема одной дозы (5 мг) дутастерида. Между разными возрастными группами не было выявлено статистически значимых различий в

отношении экспозиции дутастерида, представленной такими фармакокинетическими параметрами, как площадь под фармакокинетической кривой (AUC) и максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}). Также не установлены статистически значимые различия для значений периода полувыведения ($T_{1/2}$) дутастерида между возрастными группами мужчин 50-69 лет и старше 70 лет, к которым относится большинство мужчин с ДГПЖ. Между различными возрастными группами не выявлены отличия в действии препарата, определяемом по степени снижения концентрации ДГТ. Представленные результаты указывают на отсутствие необходимости коррекции дозы дутастерида в зависимости от возраста пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек

Влияние нарушения функции почек на фармакокинетику дутастерида не исследовалось. Однако менее 0,1 % равновесной концентрации дутастерида (при приеме дозы дутастерида 0,5 мг) выделяется у человека почками, таким образом, нет необходимости в коррекции дозы при нарушении функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику дутастерида не исследовалось.

Показания к применению

Лечение и профилактика прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы (уменьшает её размеры, улучшает мочеиспускание и снижает риск возникновения острой задержки мочи и потребности в хирургическом лечении).

Противопоказания

Препарат Дутастерид Канон противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к дутастериду или любому компоненту препарата и другим ингибиторам 5 α -редуктазы. Применение дутастерида противопоказано женщинам и детям.

С осторожностью

Печеночная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

Лактация

Нет данных о проникновении дутастерида в грудное молоко.

Способ применения и дозы

Дутастерид можно принимать независимо от приема пищи. Капсулы следует глотать целиком, не разжевывая, не открывать, поскольку содержимое капсулы может вызвать раздражение слизистой ротоглотки.

ДГПЖ

Взрослые мужчины (включая пожилых)

Рекомендуемая доза дутастерида составляет одну капсулу (0,5 мг) один раз в сутки перорально. 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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

При приеме 0,5 мг дутастерида в сутки с мочой выделяется менее 0,1% дозы, и поэтому коррекция доз у пациентов с нарушениями функции почек не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

В настоящее время нет данных по применению препарата Дутастерид Канон у пациентов с нарушением функции печени.

Дутастерид подвергается интенсивному метаболизму, а его период полувыведения составляет 3-5 недель, и поэтому необходимо соблюдать осторожность при лечении дутастеридом пациентов с нарушениями функции печени.

Побочное действие

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены по системам организма и в соответствии с частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании пострегистрационного наблюдения.

Частота встречаемости нежелательных явлений, сформированная на основании пострегистрационного наблюдения

Со стороны иммунной системы

Очень редко: аллергические реакции (включая сыпь, зуд, крапивницу, локализованный отек) и ангионевротический отек.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки

Редко: алопеция (преимущественно потеря волос на теле) или гипертрихоз.

Нарушение психики

Очень редко: депрессивное состояние.

Со стороны репродуктивной системы и грудных желез

Очень редко: тестикулярная боль, тестикулярный отек.

Частота встречаемости нежелательных явлений, сформированная на основании данных клинических исследований (нежелательные явления, связанные с 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:

Нежелательные явления	Возникновения нежелательного явления в 1-й год применения		Возникновения нежелательного явления в 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 зарегистриро

ваны в исследовании ComBAT (сравнение приема дутастерида 0,5 мг и тамсулозина 0,4 мг один раз в сутки в качестве монотерапии или в комбинации в течение четырех лет) и оценены исследователями с кумулятивным эффектом $\geq 1\%$.

Нежелательные явления	Возникновения 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) • Дутастерид • Тамсулозин	(n=1610) (n=1623) (n=1611)	(n=1428) (n=1464) (n=1468)	(n=1283) (n=1325) (n=1281)	(n=1200) (n=1200) (n=1112)
Эректильная дисфункция ³ • Комбинация • Дутастерид • Тамсулозин	5% 4% 2%	<1% 1% <1%	<1% <1% <1%	0 0 <1%
Снижение либидо ³ • Комбинация • Дутастерид • Тамсулозин	6% 5% 3%	2% 2% 1%	<1% <1% <1%	<1% <1% 1%
Нарушение эякуляции ³ • Комбинация • Дутастерид • Тамсулозин	6% 5% 3%	2% 2% 1%	<1% <1% <1%	<1% <1% 1%
Нарушения со стороны грудных желез ² • Комбинация • Дутастерид • Тамсулозин	2% 2% <1%	<1% 1% <1%	<1% <1% <1%	<1% <1% 0%
Головокружение • Комбинация • Дутастерид • Тамсулозин	1% <1% 1%	<1% <1% <1%	<1% <1% <1%	<1% <1% 0%

¹- комбинация = дутастерид 0,5 мг один раз в сутки + тамсулозин 0,4 мг один раз в сутки;

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/день однократно (в 80 раз выше терапевтической дозы) в течение 7 дней значимых побочных эффектов не отмечалось. Специфического антидота дутастерида нет, поэтому при подозрении на передозировку достаточно проводить симптоматическое и поддерживающее лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

In vitro дутастерид метаболизируется изоферментом CYP3A4 системы цитохрома P450 человека. Следовательно, 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, другие блокаторы кальциевых каналов при одновременном применении с дутастеридом не уменьшает клиренс дутастерида. Уменьшение клиренса дутастерида и последующее повышение его концентрации в крови в присутствии ингибиторов CYP3A4 не является клинически значимым вследствие широкого диапазона границ безопасности дутастерида, поэтому нет необходимости корректировать его дозу.

In vitro дутастерид не метаболизируется следующими изоферментами системы цитохрома P450 человека: CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 или 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 фенитонин из участков их связывания с белками плазмы, а эти препараты, в свою очередь, не вытесняют дутастерид. При проведении исследований взаимодействия дутастерида с тамсулозином, terazозином, варфарином, дигоксином и колестирамином у человека каких-либо клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий не отмечалось.

При применении дутастерида одновременно с гиполипидемическими препаратами, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, кортикостероидами, диуретиками, нестероидными противовоспалительными препаратами, ингибиторами фосфодиэстеразы V-го типа и хинолоновыми антибиотиками каких-либо значимых нежелательных лекарственных взаимодействий не наблюдалось.

Особые указания

Рак предстательной железы (РПЖ)

В 4-летнем исследовании участвовали более 8000 мужчин в возрасте от 50 до 75 лет, характеризующихся отрицательным результатом биопсии на наличие РПЖ и концентрацией ПСА между 2,5 нг/мл и 10,0 нг/мл (исследование REDUCE) при первичном обследовании, при этом у 1517 из них был диагностирован РПЖ. Зарегистрировано 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 %). Не отмечалось увеличения количества случаев РПЖ с оценкой 5-6 и 7-10 баллов по шкале Глисона. Причинно-следственная связь между приемом дутастерида и развитием РПЖ высокой степени градации не установлена. Клиническое значение количественного дисбаланса неизвестно. Мужчины, принимающие дутастерид, должны регулярно проходить обследования в отношении оценки риска развития РПЖ, включая определение концентрации ПСА.

В дополнительном 2-летнем исследовании, направленном на следующее наблюдение пациентов из исследования REDUCE по химиопрофилактике, новые случаи РПЖ диагностировались редко (дутастерид (n = 14, 1,2 %) и плацебо (n = 7, 0,7 %)), новые случаи РПЖ с оценкой 8-10 баллов по шкале Глисона отсутствовали.

Долгосрочные наблюдения (до 18 лет) в исследовании по химиопрофилактике с помощью другого ингибитора 5 α -редуктазы (финастерид) не выявили статистически значимое различие в применении финастерид и плацебо по показателям общей выживаемости (ОР 1,02, 95 % ДИ 0,97-1,08) или выживаемости после подтверждения диагноза РПЖ (ОР 1,01, 95 % ДИ 0,85-1,20).

Простат-специфический антиген (ПСА)

Определение концентрации ПСА является важным компонентом скрининга, направленного на выявление РПЖ. После 6-месячной терапии дутастеридом средняя концентрация ПСА в сыворотке крови снижается примерно на 50 %.

Для пациентов, принимающих дутастерид, должна быть установлена новая базовая концентрация ПСА после 6 месяцев терапии. После этого рекомендуется регулярное мониторингирование концентрации ПСА. Любое подтвержденное повышение концентрации

ПСА относительно наименьшего его значения при лечении дутастеридом может свидетельствовать о развитии РПЖ или о несоблюдении режима терапии препаратом и должно подвергаться тщательной оценке, даже если эти концентрации ПСА остаются в пределах нормальных значений для мужчин, не принимающих ингибиторы 5 α -редуктазы. При интерпретации значений концентрации ПСА у пациентов, принимающих дутастерид, необходимо использовать для сравнения предыдущие результаты оценки концентрации ПСА. Применение дутастерида не влияет на диагностическую ценность определения концентрации ПСА как маркера РПЖ после того, как установлена новая базовая концентрация ПСА.

Концентрация общего ПСА в сыворотке крови возвращается к исходному значению в течение 6 месяцев после отмены дутастерида. Отношение концентрации свободного ПСА к общему остается постоянным даже на фоне терапии дутастеридом. Если для выявления РПЖ у мужчин, получающих дутастерид, дополнительно используется определение процентного содержания свободной фракции ПСА, не требуется проводить коррекцию этого показателя.

У пациентов необходимо проводить пальцевое ректальное исследование и использовать другие методы диагностики РПЖ до начала лечения дутастеридом, а также регулярно повторять обследование пациента в процессе лечения.

Побочные явления со стороны сердечно-сосудистой системы

В двух 4-летних клинических исследованиях частота развития сердечной недостаточности (обобщенный термин для наблюдавшихся событий, представленных в основном сердечной недостаточностью и застойной сердечной недостаточностью) была выше у пациентов, получавших комбинацию дутастерида и α_1 -адреноблокатора, главным образом тамсулозина, чем у пациентов, не получавших комбинированного лечения. В этих двух клинических исследованиях частота развития сердечной недостаточности оставалась низкой ($\leq 1\%$) и варьировала между исследованиями. В целом различия между показателями частоты побочных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы в обоих исследованиях не отмечались. Причинно-следственная связь между приемом дутастерида (в виде монотерапии или в комбинации с α_1 -адреноблокатором) и сердечной недостаточностью не установлена. При мета-анализе 12 рандомизированных, контролируемых с помощью плацебо или препаратов сравнения клинических исследований (n = 18802), целью которого являлась оценка риска развития сердечно-сосудистых побочных явлений при применении дутастерида (по сравнению с контрольной группой), не выявлено соответствующего статистически значимого увеличения риска развития сердечной недостаточности (ОР 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 грудной железы

При проведении клинических исследований и в пострегистрационном периоде зарегистрированы редкие сообщения о развитии рака грудной железы у мужчин, принимающих дутастерид. Тем не менее, данные эпидемиологических исследований не свидетельствуют о повышении риска развития рака грудной железы у мужчин при применении ингибиторов 5 α -редуктазы. Специалисты должны проинструктировать пациентов о необходимости немедленно сообщать о любых изменениях со стороны грудных желез, таких как уплотнения в железе или выделения из соска.

Утечка содержимого капсул

Дутастерид всасывается через кожу, поэтому женщины и дети должны избегать контакта с капсулами, у которых наблюдается утечка содержимого. В случае контакта с такими капсулами затронутую область следует немедленно промыть водой с мылом.

Нарушения функции печени

Влияние нарушений функции печени на фармакокинетику дутастерида не исследовалось. Поскольку дутастерид интенсивно метаболизируется и его период полувыведения составляет от 3 до 5 недель, следует с осторожностью назначать дутастерид пациентам с нарушением функции печени.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Прием дутастерида не влияет на управление транспортными средствами и работу с механизмами.

Форма выпуска

Капсулы 0,5 мг.

По 10 или 15 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30, 60 или 90 капсул в банку полимерную для лекарственных средств, изготовленную из полиэтилена высокой плотности с крышкой из полипропилена, обеспечивающей защиту от детей или из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой, обеспечивающей контроль первого вскрытия, или из полиэтилентерефталата с крышкой из полипропилена или полиэтилена.

По 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 капсул или по 2, 4, 6 контурных ячейковых упаковок по 15 капсул, или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке (пачке картонной). Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности 2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.
141100, Московская обл., Щелковский район, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Информация об организациях, в которые могут быть направлены претензии по качеству лекарственного препарата

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.
141100, Московская обл., Щелковский район, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105. Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.
Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

Получить дополнительные данные о препарате, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону 8 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте www.canonpharma.ru в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».

Производитель

ООО «Арлайф», Россия
634034, г. Томск, ул. Нахимова, д. 8 стр.15;
г. Томск, ул. Нахимова, д. 8/2, стр. 2.

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково,
ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12;
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково,
ул. Заречная, стр. 105Б, к. 11;
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково,
ул. Заречная, стр. 105Б, к. 1