

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Дутастерид-Тева, 0,5 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дутастерид.

Каждая капсула содержит 0,500 мг дутастерида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: глицерол (E422) (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Продолговатые непрозрачные капсулы размером 6, со швом, светло-желтого с коричневатым оттенком цвета, без печати, заполненные бесцветной или желтоватой маслянистой жидкостью или мягкой массой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Дутастерид-Тева назначают пациентам:

В качестве монотерапии и комбинированной терапии с α_1 -адреноблокаторами:

Для лечения и профилактики прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) посредством уменьшения ее размеров, облегчения симптомов, улучшения мочеиспускания, снижения риска возникновения острой задержки мочи и необходимости оперативного вмешательства.

В основном изучалась комбинация дутастерида и α_1 -адреноблокатора тамсулозина.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые мужчины (включая пожилых)

При ДГПЖ рекомендуемая доза препарата Дутастерид-Тева – 1 капсула (0,5 мг) 1 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.

Для лечения ДГПЖ препарат Дутастерид-Тева может быть назначен в качестве монотерапии или в комбинации с α_1 -адреноблокаторами.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

При приеме 0,5 мг препарата в сутки почками выделяется менее 0,1 % дозы, поэтому нет необходимости снижать дозу у пациентов с нарушениями функции почек.

Пациенты с печеночной недостаточностью

В настоящее время нет данных по применению дутастерида 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 Дутастерид-Тева пациентов с нарушениями функции печени.

Дети

Препарат Дутастерид-Тева не предназначен для применения у детей до 18 лет.

Способ применения

Внутрь, 1 раз в сутки, вне зависимости от приема пищи.

Капсулы препарата Дутастерид-Тева следует глотать целиком, не разжевывая, не открывая, поскольку содержимое капсулы может вызывать раздражение слизистой оболочки ротоглотки.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к дутастериду, другим ингибиторам 5-альфа-редуктазы или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Женщины, дети и подростки;
- Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс C по классификации Чайлд-Пью).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести (классы A и B классификации Чайлд-Пью).

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 простат-специфического антигена (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 последующее 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-альфа-редуктазы (финастерид) не выявили статистически значимое различие в применении финастерида и плацебо по показателям общей выживаемости (относительный риск ($ОР$) 1,02; 95 % доверительный интервал ($ДИ$) 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-альфа-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.

Нежелательные реакции 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 хронической 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 НР 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 НР 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 молочной железы

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

Нарушения функции печени

Влияние нарушения 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.

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.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат содержит глицерол (Е422), который может вызывать головную боль, расстройство желудка и диарею.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

In vitro дутастерид метаболизируется изоферментом CYP3A4 системы цитохрома P450 человека. Следовательно, в присутствии ингибиторов CYP3A4 концентрации дутастерида в крови могут возрастать.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

При одновременном применении дутастерида с ингибиторами CYP3A4 верапамилом и дилтиаземом отмечается снижение клиренса дутастерида. Вместе с тем, амлодипин, другие блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК) при одновременном применении с дутастеридом не уменьшают 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.

Изоферменты системы цитохрома P450

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.

Другие лекарственные препараты

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, 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 ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторами, БМКК,

глюкокортикостероидами, диуретиками, нестероидными противовоспалительными препаратами, ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа и антибактериальными препаратами – производными хинолона, каких-либо значимых нежелательных лекарственных взаимодействий не наблюдалось.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат Дутастерид-Тева противопоказан для применения у женщин.

Влияние дутастерида не изучалось у женщин, так как доклинические данные свидетельствуют о том, что подавление уровня дигидротестостерона (ДГТ) может вызывать торможение развития наружных половых органов у плода мужского пола.

Лактация

Данных об экскреции дутастерида с грудным молоком нет.

Фертильность

Влияние дутастерида в суточной дозе 0,5 мг на характеристики спермы изучалось у здоровых добровольцев в возрасте 18 – 52 лет на протяжении 52 недель лечения и последующего 24 недельного наблюдения. К 52-й неделе лечения в группе пациентов, получавших дутастерид, средние значения процентного снижения общего количества сперматозоидов, объема спермы и двигательной активности сперматозоидов составляли 23 %, 26 % и 18 % соответственно, по сравнению с исходным уровнем в группе пациентов, получавших плацебо. Концентрация сперматозоидов и их морфология не изменялись.

Через 24 недели последующего наблюдения среднее значение изменения общего количества сперматозоидов в группе дутастерида оставалось на 23 % ниже по сравнению с исходным уровнем. В то время, как средние значения всех параметров спермы во всех временных точках оставались в пределах нормы и не соответствовали заданным критериям для клинически значимых изменений (30 %), у двух добровольцев в группе дутастерида общее количество сперматозоидов на 52-ой неделе снижалось более чем на 90 % по сравнению с исходным уровнем, с частичным восстановлением на 24-й неделе наблюдения.

Таким образом, возможность снижения мужской фертильности не может быть исключена.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Дутастерид-Тева не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Применение дутастерида в качестве монотерапии

Перечисленные ниже нежелательные реакции (НР) по данным контролируемых клинических исследований и данным пострегистрационного наблюдения – это отмеченные исследователями случаи, связанные с приемом препарата (с частотой возникновения, большей либо равной 1 %), которые отмечались с более высокой частотой у пациентов во время терапии дутастеридом в течение первого года лечения, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. НР по данным пострегистрационного опыта применения выявлены из случайно отобранных пострегистрационных отчетов; таким образом, реальная частота их возникновения неизвестна.

Применение дутастерида в комбинации с тамсулозином

Результаты 4-летнего исследования CombAT, сравнивающего дутастерид 0,5 мг (n = 1623) и тамсулозин 0,4 мг (n = 1611) один раз в сутки в виде монотерапии или в комбинации, показали, что частота НР, оцененных исследователями как связанных с препаратом/комбинацией препаратов, в течении первого, второго, третьего и четвертого года исследования составляла соответственно 22 %, 6 %, 4 % и 2 % для комбинированной терапии дутастеридом/тамсулозином; 15 %, 6 %, 3 % и 2 % для монотерапии тамсулозином. Более высокая частота НР в группе комбинированной терапии в первый год лечения была связана с более высокой частотой репродуктивных расстройств, в частности нарушений эякуляции, наблюдаемых в этой группе.

Табличное резюме нежелательных реакций

Применение дутастерида в качестве монотерапии

Частота возникновения нежелательных реакций приведена в соответствии с классификацией ВОЗ:

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 ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота возникновения по данным клинических исследований	
		Частота возникновения в течение 1-го года лечения (n = 2167)	Частота возникновения в течение 2-го года лечения (n = 1744)
	Эректильная дисфункция*	6,0 %	1,7 %

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота возникновения по данным клинических исследований	
		Частота возникновения в течение 1-го года лечения (n = 2167)	Частота возникновения в течение 2-го года лечения (n = 1744)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Изменение (снижение) либидо*	3,7 %	0,6 %
	Нарушения эякуляции (уменьшение объема спермы)*	1,8 %	0,5 %
	Изменения молочных желез (болезненность и увеличение)	1,3 %	1,3 %

*Данные НР в сексуальной сфере связаны с лечением дутастеридом (включая монотерапию и сочетание с тамсулозином). Данные НЯ могут сохраняться и после прекращения лечения. Роль дутастерида в сохранении данного эффекта неизвестна.

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота возникновения по пострегистрационным данным
Нарушения со стороны иммунной системы	Аллергические реакции, включая высыпания, зуд, крапивницу, локализованный отек и отек Квинке	Неизвестная частота
Психические нарушения	Депрессивное состояние	Неизвестная частота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алоpecia (в первую очередь, выпадение волос на теле), гипертрихоз	Нечасто
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Тестикулярная боль и тестикулярный отек	Неизвестная частота

Применение дутастерида в комбинации с тамсулозином

Сообщалось о следующих НР, оцененных исследователями как связанных с препаратом/комбинацией препаратов, встречающихся с частотой $\geq 1\%$ в течении первого года лечения в исследовании CombAT: частота этих НР в течении четырех лет исследования представлена в таблице ниже:

Применяемая терапия	Количество пациентов (n) за период лечения			
	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год
Комбинация ¹	(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)

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота (%) возникновения за период лечения			
		1-й год	2-й год	3-й год	4-й год
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 сердца	Сердечная недостаточность ²				
	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 %
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Эректильная дисфункция ³				
	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 %
	Снижение либидо ³				
	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 %
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нарушения эякуляции ^{3,5}				
	Комбинация	9 %	1,0 %	0,5 %	<0,1 %
	Дутастерид	1,5 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Тамсулозин	2,7 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Изменения молочных желез ⁴				
	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 %

¹Комбинация = дутастерид 0,5 мг 1 раз в сутки + тамсулозин 0,4 мг 1 раз в сутки;

²Включая хроническую сердечную недостаточность, сердечную недостаточность, левожелудочковую недостаточность, острую сердечную недостаточность, кардиогенный шок, острую левожелудочковую недостаточность, правожелудочковую недостаточность, острую правожелудочковую недостаточность, желудочковую недостаточность, сердечно-легочную недостаточность, застойную кардиомиопатию.

³НР со стороны репродуктивной системы и молочных желез, связанные с применением дутастерида (как при монотерапии, так и в комбинации с тамсулозином). Данные НР могут сохраняться после прекращения лечения и влияние дутастерида на сохранение данных НР неизвестно.

⁴Включают болезненность и увеличение молочных желез.

⁵Уменьшение объема спермы.

См. также раздел 4.4.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск»

лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

При применении дутастерида до 40 мг в день однократно (в 80 раз выше терапевтической дозы) в течение 7 дней значимых нежелательных реакций не отмечалось. При проведении клинических исследований пациенты в течение 6 месяцев получали дутастерид в дозе 5 мг ежедневно, при этом каких-либо дополнительных нежелательных реакций к тем, что наблюдались на фоне приема 0,5 мг дутастерида, обнаружено не было.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, применяемые в урологии; средства для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы; ингибиторы тестостерон-5-альфа-редуктазы.

Код АТХ: G04CB02

Механизм действия

Дутастерид – двойной ингибитор 5-альфа-редуктазы. Он подавляет активность изоферментов 5-альфа-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 эффекты

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 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-альфа-редуктазы и не приводит ни к одной из известных нежелательных реакций.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Абсолютная биодоступность дутастерида составляет около 60 %. 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.

Биотрансформация

In vitro дутастерид метаболизируется изоферментом CYP3A4 системы цитохрома P450 человека до двух минорных вторичных 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 неизмененный дутастерид, 3 основных метаболита (4'-гидроксидутастерид, 1,2-дигидроксидутастерид и 6-гидроксидутастерид) и 2 минорных вторичных 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.

Элиминация

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 неизмененном виде. Остальная часть экскретируется через кишечник в виде 4 основных метаболитов, составляющих 39 %, 21 %, 7 % и 7 %, соответственно, и 6 минорных вторичных метаболитов (на долю каждого из которых приходится менее 5 %). В моче человека обнаруживаются только следовые количества неизмененного дутастерида (менее 0,1 % дозы).

При низкой концентрации в сыворотке крови (менее 3 нг/мл) дутастерид выводится быстро обоими способами, как зависимым от концентрации, так и не зависимым от концентрации. При однократном приеме дутастерида в дозе 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.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетику и фармакодинамику дутастерида изучали у 36 здоровых добровольцев-мужчин в возрасте от 24 до 87 лет после однократного приема 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 ДППЖ. 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 почечной недостаточностью

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 печеночной недостаточностью

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику дутастерида не исследовалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бутилгидрокситолуол (E321)

Глицерол монокаприлокапрат, тип I

Оболочка капсулы:

Желатин

Глицерол (E422)

Opatint белый (G-18000) (глицерол (E422), титана диоксид (E171))

Opatint желтый (G-12014) (глицерол (E422), железа оксид желтый (E172))

Триглицериды среднецепочечные

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C, в оригинальной упаковке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в блистер из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги.

По 3 или 9 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Израиль

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.

124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, г. Москва, ул. Валовая, 35

Тел.: +7 (495) 644 22 34

Факс: +7 (495) 644 22 35

Адрес электронной почты: info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Дутастерид-Тева доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>