ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дутастерид Канон

Регистрационный номер: ЛП-№(006403)-(РГ-RU)
Торговое наименование: Дутастерид Канон
Международное непатентованное или группировочное наименование: дутастерид
Лекарственная форма: капсулы.
Состав:
1 капсула содержит:
действующее вещество: дутастерид. Каждая капсула содержит 0,5 мг дутастерида.
вспомогательные вещества: глицерин монокаприлокапрат, тип I 349,465 мг, бутилгидрокситолуол 0,035 мг;
оболочка капсулы: желатин 118,81 мг, глицерин 58,65 мг, метилпарагидроксибензоат 0,85 мг, пропилпарагидроксибензоат 0,12 мг; титана диоксид 1,47 мг; краситель железа оксид жёлтый 0,10 мг.
Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: глицерин (см. раздел «Особые указания»).
Описание
Мягкие желатиновые капсулы овальной формы светло-желтого цвета. Содержимое капсул – маслянистая прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость. Допускается незначительное расслоение жидкости.
Фармакотерапевтическая группа: средства, применяемые в урологии; средства для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы; ингибиторы тестостерон-5-альфа-редуктазы.
Код АТХ: G04CB02.
Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Механизм действия
Дутастерид – двойной ингибитор 5α-редуктазы. Он подавляет активность изоферментов 5α-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 5α-редуктазы и не приводит ни к одной из известных нежелательных реакций.
Клиническая эффективность и безопасность
Применение дутастерида в качестве монотерапии
В трех двухлетних многоцентровых, многонациональных, плацебо-контролируемых, двойных слепых исследованиях первичной эффективности у 4325 мужчин с объемом предстательной железы ≥ 30 мл и значением ПСА в диапазоне от 1,5 до 10 нг/мл была проведена оценка влияния приема дутастерида в дозе 0,5 мг/сутки или плацебо. Затем исследования были продолжены в открытом расширенном режиме до 4 лет, и все пациенты, оставшиеся в исследовании, принимали дутастерид в такой же дозе 0,5 мг. К 4 году в исследовании остались 37% пациентов, изначально рандомизированных для получения плацебо, и 40 % пациентов, изначально рандомизированных для приема дутастерида. В открытом расширенном исследовании большинство (71%) из 2340 пациентов завершили курс лечения в открытом режиме на протяжении 2 дополнительных лет.
Наиболее важными параметрами клинической эффективности являлись: Индекс симптомов Американской урологической ассоциации (AUA-SI), максимальная скорость потока мочи (Q_{max}) и частота встречаемости острой задержки мочи (ОЗМ) и проведения операции по поводу ДГПЖ.
AUA-SI представляет собой опросник из семи пунктов о связанных с ДГПЖ симптомах с максимальным баллом 35. На исходном уровне средний балл приблизительно был равен 17. После лечения в течение шести месяцев, одного года и двух лет в группе плацебо среднее улучшение составило 2,5, 2,5 и 2,3 пункта соответственно, в то время как улучшение в группе дутастерида составило 3,2, 3,8 и 4,5 пунктов соответственно. Различия между группами были статистически значимыми. Улучшение по баллам AUA- SI, отмеченное на протяжении первых двух лет лечения в двойном слепом режиме, сохранялось в течение дополнительных двух лет открытых расширенных исследований.
Q_{max} (максимальная скорость потока мочи)
В исследованиях средний исходный показатель Q_{max} составил приблизительно 10 мл/с (в норме Q_{max} ≥ 15 мл/с). После одного года и двух лет лечения скорость потока в группе плацебо улучшилась на 0,8 и 0,9 мл/с соответственно, а в группе дутастерида – на 1,7 и 2,0 мл/с соответственно. В течение первого года лечения с месяца 1 по месяц 24 разница между группами была статистически значимой. Увеличение максимальной скорости потока мочи, отмеченное на протяжении первых 2 лет лечения в двойном слепом режиме, сохранялось в течение дополнительных 2 лет открытых расширенных исследований.
Острая задержка мочи и хирургическое вмешательство
После двух лет лечения частота встречаемости ОЗМ составила 4,2% в группе плацебо по сравнению с 1,8% в группе дутастерида (снижение риска на 57%). Эта разница является статистически значимой и означает, что для того, чтобы избежать одного случая ОЗМ, 42 пациентам (95% ДИ 30–73) необходимо было получать лечение на протяжении двух лет.
После двух лет лечения частота проведения хирургических вмешательств по поводу ДГПЖ составила 4,1% в группе плацебо по сравнению с 2,2% в группе, получавшей дутастерид (снижение риска на 48%). Это различие является статистически значимым и означает, что для того, чтобы избежать одного хирургического вмешательства, 51 пациенту (95% ДИ 33–109) необходимо было получать лечение на протяжении двух лет.
Влияние на рост волос
В программу клинических исследований III фазы не входило формальное исследование влияния дутастерида на распределение волос, тем не менее, ингибиторы 5 альфа- редуктазы могут уменьшать выпадение волос, а также могут способствовать росту волос у пациентов с выпадением волос по мужскому типу (мужская андрогенная алопеция).
Функция щитовидной железы
В исследовании продолжительностью один год проводили оценку функции щитовидной железы у здоровых мужчин. При лечении дутастеридом уровни свободного тироксина были стабильными, однако уровни ТТГ в конце лечения на протяжении одного года были немного увеличены (на 0,4 мкМЕ/мл) по сравнению с плацебо. Однако, поскольку уровни ТТГ варьировали, а медиана ТТГ (1,4–1,9 мкМЕ/мл) оставалась в пределах нормы (0,5–5/6 мкМЕ/мл), при этом уровни свободного тироксина были стабильны, находились в пределах нормы и были одинаковы как для плацебо, так и дутастерида, изменения ТТГ не расценивали как клинически значимые. Во всех клинических исследованиях не было получено никаких доказательств неблагоприятного влияния дутастерида на функцию щитовидной железы.
Новообразования грудной железы
В клинических исследованиях продолжительностью 2 года, в которых экспозиция дутастерида составляла 3374 пациенто-лет, на момент регистрации в 2-летнем расширенном открытом исследовании были зарегистрированы 2 случая рака грудной железы у пациентов, получавших дутастерид, и 1 случай – у пациента, который получал плацебо. В 4-летних клинических исследованиях CombAT и REDUCE, в которых объем потребления дутастерида составил 17489 пациенто-лет, а объем потребления комбинации дутастерида и тамсулозина 5027 пациенто-лет, не было зарегистрировано дополнительных случаев ни в одной из групп терапии.
В настоящее время не ясно, существует ли причинно-следственная связь между возникновением рака грудной железы у мужчин и длительным применением дутастерида.
Влияние на фертильность у мужчин
У здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 52 лет (n=27 в группе дутастерида, n=23 в группе плацебо) была проведена оценка влияния дутастерида 0,5 мг/сутки на характеристики спермы на протяжении 52 недель лечения и 24 недель наблюдения после лечения. На 52 неделе в группе дутастерида среднее процентное снижение от исходного уровня общего количества сперматозоидов, объема спермы и подвижности сперматозоидов составило 23%, 26% и 18% соответственно с поправкой на изменения от исходного уровня в группе плацебо. Концентрация сперматозоидов и морфология сперматозоидов оставались неизменными. После 24 недель наблюдения среднее процентное изменение общего количества сперматозоидов в группе дутастерида оставалось на 23% ниже по сравнению с исходным уровнем. В то время как средние значения всех параметров во всех временных точках оставались в пределах диапазона нормальных значений и не соответствовали заданным критериям клинически значимого изменения (30%), через 52 недели у двух пациентов в группе дутастерида наблюдалось снижение количества сперматозоидов более чем на 90% от исходного уровня, с частичным восстановлением на 24 неделе наблюдения. Нельзя исключить возможность снижения фертильности у мужчин.
Применение комбинации дутастерида с антагонистом альфа-адренорецепторов тамсулозином
У мужчин с умеренно или сильно выраженными симптомами ДГПЖ, объем предстательной железы у которых составляет 30 мл и значения ПСА в диапазоне 1,5–10 нг/мл, была проведена оценка применения дутастерида 0,5 мг/сутки (n=1623), тамсулозина 0,4 мг/сутки (n=1611) или одновременного применения дутастерида 0,5 мг с тамсулозином 0,4 мг (n=1610) в многоцентровом, двойном слепом исследовании в параллельных группах (исследование CombAT). Примерно 53% пациентов ранее получали лечение ингибиторами 5-альфа редуктазы или альфа-блокаторами. Первичной конечной точкой эффективности на протяжении первых 2 лет лечения было изменение баллов по Международной шкале оценки симптомов со стороны предстательной железы (IPSS), 8-бального опросника AUA-SI с дополнительным вопросом о качестве жизни. Вторичная конечная точка включала максимальную скорость потока мочи (Q_{max}) и объем предстательной железы через 2 года лечения.
При применении комбинации препаратов было достигнуто значимое различие по баллам IPSS с 3 месяца по сравнению с дутастеридом и с 9 месяца по сравнению с тамсулозином. По показателю Q_{max} при применении комбинации препаратов значимое различие было достигнуто с 6 месяца по сравнению как с дутастеридом, так и с тамсулозином.
Через 4 года лечения первичной конечной точкой эффективности являлось время до первого эпизода ОЗМ или до операции по поводу ДГПЖ. После 4 лет лечения комбинированная терапия статистически значимо снижала риск ОЗМ или операции по поводу ДГПЖ (снижение риска на 65,8% p < 0,001 [95% ДИ от 54,7 до 74,1%]) по сравнению с монотерапией тамсулозином. К 4-му году частота встречаемости ОЗМ или проведения операции по поводу ДГПЖ составляла 4,2% для комбинированной терапии и 11,9 % для тамсулозина (p < 0,001). По сравнению с монотерапией дутастеридом комбинированная терапия снижала риск развития ОЗМ или операции по поводу ДГПЖ на 19,6% (p=0,18 [95% ДИ от -10,9 до 41,7%]). К 4-му году частота встречаемости ОЗМ или проведения операции по поводу ДГПЖ составляла 4,2% для комбинированной терапии и 5,2% для дутастерида.
Вторичные конечные точки эффективности через 4 года терапии включали период времени до клинического прогрессирования заболевания (которое определяли, как сочетание следующих событий: ухудшение IPSS на 4 пункта, связанные с ДГПЖ события ОЗМ, недержание мочи, инфекция мочевыводящих путей (ИМП) и почечная недостаточность), изменение балла по Международной шкале оценки симптомов со стороны предстательной железы (IPSS), максимальная скорость потока мочи (Q_{max}) и объем предстательной железы. Ниже представлены результаты после 4 лет лечения.

Параметр	Временная точка	Комбинация	Дутастерид	Тамсулозин
ОЗМ или операция по поводу ДГПЖ (%)	Частота встречаемости к 48-му месяцу	4,2	5,2	11,9[a]
Клиническое прогрессирование*(%)	Месяц 48	12,6	17,8[b]	21,5[a]
IPSS (единицы)	[Исходный уровень] Месяц 48 (изменение от исходного уровня)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3[b]	[16,4] -3,8[a]
Q_{max} (мл/с)	[Исходный уровень] Месяц 48 (изменение от исходного уровня)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7[a]
Объем предстательной железы (мл)	[Исходный уровень] Месяц 48 (% изменение по сравнению с исходным уровнем)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6[a]
Объем переходной зоны предстательной железы (мл)[#]	[Исходный уровень] Месяц 48 (% изменение по сравнению с исходным уровнем)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2[a]
Индекс влияния ДГПЖ (ИВД) (единицы)	[Исходный уровень] Месяц 48 (изменение от исходного уровня)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8[b]	[5,3] -1,2[a]
Опросник 8 IPSS (состояние здоровья, связанное с ДГПЖ) (единицы)	[Исходный уровень] Месяц 48 (изменение от исходного уровня)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3[b]	[3,6] -1,1[a]

Исходные значения являются средними значениями, а изменения в сравнении с исходным уровнем являются скорректированными средними изменениями.
*Клиническое прогрессирование было определено как сочетание ухудшения балла IPSS на ≥ 4 пункта и связанных с ДГПЖ событий ОЗМ, недержания мочи, ИМП и почечной недостаточности.
[#] Измеренный в определенных положениях (13 % рандомизированных пациентов).
[a] Значимость, достигнутая при применении комбинации (p< 0,001) по сравнению с тамсулозином к 48-му месяцу.
[b] Значимость, достигнутая при применении комбинации (p<0,001) по сравнению с дутастеридом к 48-му месяцу.
Сердечная недостаточность
В 4-летнем исследовании ДГПЖ при применении комбинации дутастерида с тамсулозином у 4844 мужчин (исследование CombAT) частота встречаемости комплексного определения сердечной недостаточности в группе комбинированной терапии (14/1610, 0,9 %) была выше, чем в любой группе монотерапии: дутастерид (4/1623, 0,2 %) и тамсулозин (10/1611, 0,6 %).
В отдельном 4-летнем исследовании с участием 8231 мужчин в возрасте от 50 до 75 лет с предварительными отрицательными результатами биопсии на рак предстательной железы и исходным уровнем ПСА от 2,5 до 10,0 нг/мл у мужчин от 50 до 60 лет, или 3 нг/мл и 10,0 нг/мл у мужчин старше 60 лет (исследование REDUCE), у пациентов, получавших дутастерид в дозе 0,5 мг один раз в сутки, отмечалась повышенная частота возникновения сердечной недостаточности (30/4105, 0,7%) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (16/4126, 0,4%). Ретроспективный анализ данного исследования показал повышенную частоту возникновения сердечной недостаточности у пациентов, одновременно получавших дутастерид и альфа-адреноблокатор (12/1152, 1,0%), в сравнении с пациентами, получавшими дутастерид без альфа-адреноблокатора (18/2953, 0,6%) и альфа-адреноблокатор (1/1399, < 0,1%) либо плацебо без альфа-адреноблокатора (15/2727, 0,6%) (см. раздел «Особые указания»).
Рак предстательной железы и низкодифференцированные опухоли
В 4-летнем сравнительном исследовании плацебо и дутастерида с участием 8231 мужчин в возрасте от 50 до 75 лет с предварительными отрицательными результатами биопсии на рак предстательной железы и исходным уровнем ПСА от 2,5 до 10,0 нг/мл у мужчин от 50 до 60 лет или 3 нг/мл и 10,0 нг/мл у мужчин старше 60 лет (исследование REDUCE) у 6706 пациентов были получены данные пункционной биопсии предстательной железы (согласно первичному протоколу), доступные для анализа с целью определения индекса Глисона. В исследовании у 1517 пациентов был диагностирован рак предстательной железы. В обеих группах большинство случаев рака предстательной железы, выявленных при помощи биопсии, при проведении диагностики были отнесены высокодифференцированным опухолям (индекс Глисона 5–6, 70%).
В группе дутастерида (n=29, 0,9%) наблюдалась более высокая частота встречаемости рака предстательной железы с индексом Глисона 8–10 по сравнению с группой плацебо (n=19, 0,6%) (p=0,15). В годы лечения 1–2 число пациентов с раком с индексом Глисона 8– 10 было сходным в группе дутастерида (n=17, 0,5%) и группе плацебо (n=18, 0,5%). В годы лечения 3–4 большее число случаев рака с индексом Глисона 8–10 было диагностировано в группе дутастерида (n=12, 0,5%) по сравнению с группой плацебо (n=1, <0,1 %) (p=0,0035). У мужчин с риском развития рака предстательной железы данные о воздействии дутастерида при применении в течение более 4 лет отсутствуют. Процент пациентов, у которых был диагностирован рак с индексом Глисона 8–10, был сходным на протяжении всех временных периодов исследования (годы 1–2 и годы 3–4) в группе дутастерида (0,5% в каждом временном периоде), в то время как в группе плацебо процент пациентов с диагнозом рака с индексом Глисона 8–10 в течение 3–4 года был ниже, чем 1–2 годов (<0,1% в сравнении с 0,5% соответственно) (см. раздел 4.4). Не отмечалось различий по частоте возникновения случаев рака с индексом Глисона 7–10 (p=0,81).
В 4-летнем исследовании ДГПЖ (CombAT), в котором протокол не требовал проведения биопсии, и все диагнозы рака предстательной железы основывались на результатах биопсии, сделанной по показаниям, рак с индексом Глисона 8–10 составил (n=8, 0,5%) для дутастерида, (n=11, 0,7%) для тамсулозина и (n=5, 0,3%) для комбинированной терапии.
Взаимосвязь между дутастеридом и низкодифференцированным раком предстательной железы не ясна.
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-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 (Css), 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 неизмененный 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 неизмененном 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 неизмененного 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
Лица 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 (T½) 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.
Почечная недостаточность
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.
Печеночная недостаточность
Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику дутастерида не исследовалось. Поскольку дутастерид выделяется преимущественно путем метаболизма, у таких пациентов предполагается возможность повышения концентрации дутастерида в плазме крови, а также увеличения периода полувыведения (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).
Данные доклинической безопасности
Данные проведенных ранее исследований общей токсичности, репродуктивной токсичности и канцерогенности свидетельствуют об отсутствии значимых рисков для человека.
В исследованиях репродуктивной токсичности, проводившихся на самцах крыс, было выявлено уменьшение массы предстательной железы и семенных пузырьков, снижение секреции добавочных половых желез, а также снижение индекса фертильности (на основании фармакологического действия дутастерида). Клиническая значимость указанных результатов не установлена.
Как и после введения других ингибиторов 5α-редуктазы, на фоне введения дутастерида беременным самкам крыс и кроликов наблюдали феминизацию плодов мужского пола. После спаривания с самцами крыс, получавших дутастерид, дутастерид обнаруживали в крови самок. При введении беременным самкам обезьян дутастерида в количествах, при которых концентрация в плазме крови была намного выше, чем та, которую можно было бы ожидать при инсеминации у женщин, феминизирующего воздействия на плоды мужского пола не наблюдали. Повреждающее воздействие дутастерида на плоды мужского пола при его попадании со спермой представляется маловероятным.
Показания к применению
Препарат Дутастерид Канон показан к применению взрослым пациентам в качестве монотерапии и комбинированной терапии с α1-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 α1-адреноблокатора тамсулозина.
Противопоказания
- Гиперчувствительность к дутастериду, другим ингибиторам 5α-редуктазы и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «Состав»;
- Применение дутастерида у женщин;
- Применение дутастерида у детей и подростков до 18 лет;
- Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью).

С осторожностью
Печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд-Пью).
Рак предстательной железы (РПЖ)
В 4-летнем исследовании участвовали более 8 000 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 1 517 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 5α-редуктазы (финастерид) не выявили статистически значимое различие в применении финастерида 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 мониторирование 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 5α-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 застойной сердечной недостаточностью) была выше у пациентов, получавших комбинацию дутастерида и α1-адреноблокатора, главным образом тамсулозина, чем у пациентов, не получавших комбинированного лечения. В этих двух клинических исследованиях частота развития сердечной недостаточности оставалась низкой (≤ 1%) и варьировала между исследованиями. В целом различия между показателями частоты нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы в обоих исследованиях не отмечались. Причинно-следственная связь между приемом дутастерида (в виде монотерапии или в комбинации с α1-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 нежелательных реакций 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 5α-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 легкой и средней степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд-Пью).

Вспомогательные вещества

Препарат содержит глицерин и может вызывать головную боль, расстройство желудка и диарею (понос).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Дутастерид противопоказан к применению у женщин. Дутастерид не изучался 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.

В сперме пациентов, получающих дутастерид в дозе 0,5 мг в сутки, были выявлены небольшие количества дутастерида. Неизвестно, возможно ли нежелательное влияние на плод мужского пола при воздействии на мать спермы пациента, получающего лечение дутастеридом (риск является максимальным на протяжении первых 16 недель беременности). Как и при применении всех ингибиторов 5α-редуктазы, если партнерша пациента беременна либо может быть беременна, рекомендуется использовать презерватив, чтобы избежать воздействия спермы на женщину.

Лактация

Нет данных о проникновении дутастерида в грудное молоко.

Фертильность

Влияние дутастерида в суточной дозе 0,5 мг на характеристики спермы изучалось у здоровых добровольцев в возрасте 18–52 лет. 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 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.

Способ применения и дозы

Режим дозирования

Взрослые мужчины

Рекомендуемая доза препарата Дутастерид Канон – 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 Канон может быть назначен в качестве монотерапии или в комбинации с α1-адреноблокаторами.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) коррекции дозы препарата Дутастерид Канон не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

В настоящее время нет данных по применению препарата Дутастерид Канон 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 Канон пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) (см. раздел «Особые указания»). Пациентам с нарушениями функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) применение дутастерида противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Дети

Препарат Дутастерид Канон противопоказан для применения у детей и подростков до 18 лет.

Способ применения

Внутрь.

Препарат Дутастерид Канон можно применять независимо от приема пищи.

Капсулы следует глотать целиком, не разжевывать, не открывать, поскольку содержимое капсулы может вызывать раздражение слизистой оболочки ротоглотки.

Побочное действие

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 и < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 и < 1/100), редко (≥ 1/10000 и < 1/1000), очень редко (< 1/10000) и частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным).

Применение дутастерида в качестве монотерапии

Примерно у 19% из 2167 пациентов, получавших дутастерид в рамках 2-летних плацебо- контролируемых исследований III фазы, в течение первого года лечения развивались нежелательные реакции. Большинство реакций были легкой или умеренной степени и возникали в органах репродуктивной системы. Не было отмечено изменений профиля нежелательных реакций в течение следующих двух лет продленных открытых исследований.

Нежелательные реакции, зарегистрированные в контролируемых клинических исследованиях и при пострегистрационном применении препарата, представлены в таблице ниже. Перечисленные нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях, представляют собой явления, связанные, по мнению исследователя, с препаратом (с частотой встречаемости выше или равной 1%), зарегистрированные с более высокой частотой встречаемости у пациентов, получавших лечение дутастеридом, по сравнению с плацебо в течение первого года лечения. Нежелательные реакции, которые отмечались при пострегистрационном применении препарата, были выявлены из спонтанных пострегистрационных сообщений; поэтому фактическая частота их встречаемости неизвестна.

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота встречаемости на основании данных клинических исследований	
		Частота встречаемости во время 1 года лечения (n = 2167)	Частота встречаемости во время 2 года лечения (n = 1744)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Импотенция*	6,0 %	1,7 %
	Изменение(снижение) либидо*	3,7 %	0,6 %
	Нарушения эякуляции*	1,8 %	0,5 %
	Нарушения со стороны грудной железы+	1,3 %	1,3 %
		Частота встречаемости на основании данных пострегистрационного наблюдения	
Нарушения со стороны иммунной системы	Аллергические реакции, включая сыпь, зуд, крапивницу, локализованный отек и ангионевротический отек	Неизвестно	
Психические нарушения	Депрессивное настроение	Неизвестно	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция (преимущественно в виде выпадения волос на теле), гипертрихоз	Нечасто	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Боль в яичках и припухлость яичек	Неизвестно	

*Данные нежелательные реакции со стороны половой функции были связаны с лечением дутастеридом (в том числе, в виде монотерапии и в комбинации с тамсулозином). Эти нежелательные реакции могут сохраняться после прекращения лечения. Роль дутастерида в этом сохранении неизвестна.

+Включают болезненность грудной железы и увеличение грудной железы.

Применение комбинации дутастерида с антагонистом альфа-адренорецепторов тамсулозином

Результаты 4-летнего исследования CombAT, проведенного с целью сравнения приема дутастерида 0,5 мг (n = 1623) и тамсулозина 0,4 мг (n = 1611) один раз в сутки по отдельности или в комбинации (n = 1610), показали, что частота встречаемости любых нежелательных реакций, связанных, по мнению исследователя, с препаратом, в течение первого, второго, третьего и четвертого годов лечения, соответственно, составила 22%, 6%, 4% и 2% для комбинированной терапии дутастеридом/тамсулозином, 15%, 6%, 3% и 2% для монотерапии дутастеридом и 13%, 5%, 2% и 2% для монотерапии тамсулозином. Повышенная частота возникновения нежелательных реакций у пациентов в группе комбинированной терапии в течение первого года лечения была обусловлена более высокой частотой нарушений со стороны репродуктивной системы, особенно нарушений эякуляции, отмеченных в данной группе.

Следующие нежелательные реакции, связанные, по мнению исследователя, с препаратом были зарегистрированы с частотой большей или равной 1% в течение первого года лечения в исследовании CombAT, частота встречаемости этих явлений в течение четырех лет лечения показана в таблице.

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота встречаемости во время периода лечения			
		1 год	2 года	3 года	4 года
	Комбинация[a](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)**
Нарушения со стороны нервной системы	**Головокружение**				
	Комбинация[a]	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 (комбинированный термин[b])**				
	Комбинация[a]	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	**Импотенция[c]**				
	Комбинация[a]	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%
	Изменение (снижение) либидо[c]				
	Комбинация[a]	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 эякуляции[c]				
	Комбинация[a]	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
	Дутастерид	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Тамсулозин	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	Нарушения со стороны грудной железы[d]				
	Комбинация[a]	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%

[a]Комбинация – дутастерид 0,5 мг один раз в сутки в сочетании с тамсулозином 0,4 мг один раз в сутки.

[b]Сердечная недостаточность – комплексный термин, включающий застойную 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.

[c]Данные нежелательные реакции со стороны половой функции были связаны с лечением дутастеридом (в том числе, в виде монотерапии и в комбинации с тамсулозином). Эти нежелательные реакции могут сохраняться после прекращения лечения. Роль дутастерида в этом сохранении неизвестна.

[d]Включают болезненность грудной железы и увеличение грудной железы.

Описание отдельных нежелательных реакций

Исследование REDUCE выявило более высокую частоту встречаемости рака предстательной железы с индексом Глисона 8–10 у мужчин, получающих лечение дутастеридом, в сравнении с плацебо (см. разделы «Особые указания» и «Фармакодинамика»). Неизвестно, повлияло ли на результаты данного исследования действие дутастерида, приводящее к уменьшению объема предстательной железы, либо факторы, связанные с исследованием.

В клинических исследованиях и при пострегистрационном наблюдении были зарегистрированы следующие случаи рака грудной железы у мужчин (см. раздел «Особые указания»).

Передозировка

Симптомы

При назначении дутастерида до 40 мг/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.

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 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 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 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 5α-редуктазы (финастерид) не выявили статистически значимое различие в применении финастерида 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 мониторирование 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 5α-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 (≤ 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 5α-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 легкой и средней степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд-Пью).

Вспомогательные вещества

Препарат содержит глицерин и может вызывать головную боль, расстройство желудка и диарею (понос).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат Дутастерид Канон не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать 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., 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., г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.
Тел.: +7 (495) 797-99-54, факс: +7 (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

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия
Производство готовой лекарственной формы:
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12;
Первичная упаковка:
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12.
Вторичная (потребительская) упаковка:
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. 1.
Выпускающий контроль качества:
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 11.
Тел.: +7 (495) 797-99-54, факс: +7 (495) 797-96-63.
www.canonpharma.ru

786