

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Предстанормикс, 0,5 мг, капсулы

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дутастерид

Предстанормикс, 0,5 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 0,5 мг дутастерида

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы

Предстанормикс, 0,5 мг, капсулы

Мягкие желатиновые непрозрачные капсулы овальной формы светло-желтого цвета со швом.

Содержимое капсул – прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

- В качестве монотерапии для лечения и профилактики прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы посредством уменьшения её размеров, облегчения симптомов, улучшения мочеиспускания, снижения риска возникновения острой задержки мочи и необходимости оперативного вмешательства.
- В качестве комбинированной терапии с  $\alpha_1$ -адреноблокаторами для лечения и профилактики прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы посредством уменьшения её размеров, облегчения симптомов, улучшения мочеиспускания, снижения риска возникновения острой задержки мочи и необходимости оперативного вмешательства. В основном изучалась комбинация дутастерида и  $\alpha_1$ -адреноблокатора тамсулозина.

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

*Взрослые мужчины (включая пожилых)*

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ)

Рекомендуемая доза препарата – одна капсула (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.

Для лечения ДГПЖ препарат может быть назначен в качестве монотерапии или в комбинации с  $\alpha_1$ -адреноблокаторами.

Дети

Препарат Предстанормикс не предназначен для применения у детей до 18 лет.

Особые группы пациентов

*Пациенты с нарушениями функции почек*

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 нарушениями функции печени*

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 дутастеридом пациентов с нарушениями функции печени.

Способ применения

Внутри один раз в сутки независимо от приема пищи.

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

**4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к дутастериду и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1., и к другим ингибиторам 5 $\alpha$ -редуктазы.
- Женщины и дети.
- Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью).

**4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

С осторожностью

Печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд-Пью).

### 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.

### 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 $\alpha$ -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 мониторинговое определение 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 $\alpha$ -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 явления (НЯ) 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  $\alpha_1$ -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 НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы в обоих исследованиях не отмечались. Причинно-следственная связь между приемом дутастерида (в виде монотерапии или в комбинации с  $\alpha_1$ -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 НЯ 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  $5\alpha$ -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.

#### 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.

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

#### Препараты, способные влиять на фармакокинетику дутастерида

##### *Ингибиторы цитохрома CYP3A4*

*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 СYP3A4 верапамиллом 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 СYP3A4 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: СYP1A2, СYP2A6, СYP2E1, СYP2C8, СYP2C9, СYP2C19, СYP2B6 или СYP2D6.

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 ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторами, блокаторами медленных кальциевых каналов (БМКК), глюкокортикостероидами, диуретиками, нестероидными противовоспалительными препаратами, ингибиторами фосфодиэстеразы V-го типа и хинолоновыми антибиотиками каких-либо значимых нежелательных лекарственных взаимодействий не наблюдалось.

## **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

### Беременность

Дутастерид противопоказан для применения женщинам. 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.

### Лактация

Нет данных о проникновении дутастерида в грудное молоко.

## Фертильность

По данным проведенных клинических исследований, возможность снижения мужской фертильности не может быть исключена (см. раздел 4.4.)

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

Прием дутастерида не влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

### **4.8. Нежелательные реакции**

#### Резюме профиля безопасности

##### *Применение дутастерида в качестве монотерапии*

Наиболее часто регистрировавшимися нежелательными реакциями при использовании дутастерида были: аллергические реакции, высыпания, зуд, крапивница.

Наиболее серьезными нежелательными реакциями были: тяжелые аллергические реакции (отек Квинке).

#### Табличное резюме нежелательных реакций

Перечисленные ниже нежелательные явления (НЯ) 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, лечившихся дутастеридом в течение первого года лечения, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. НЯ по данным пострегистрационного опыта применения выявлены из случайно отобранных пострегистрационных отчетов; таким образом, реальная частота их возникновения неизвестна.

НЯ систематизированы в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ); частота неизвестна (невозможно определить на основе имеющихся данных).

Системно-органный класс	Нежелательное явление (НЯ)	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 грудных желез	Эректильная дисфункция*	6,0%	1,7%
	Изменение (снижение) либидо*	3,7%	0,6%
	Нарушения эякуляции* <sup>2</sup>	1,8%	0,5%
	Изменения грудных желез <sup>1</sup>	1,3%	1,3%
Нарушения со стороны иммунной системы	Аллергические реакции, включая высыпания, зуд, крапивницу, локализованный отек и отек Квинке	Частота возникновения оценивалась по пострегистрационным данным	
		Очень редко	
Психические нарушения	Депрессивное состояние	Очень редко	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алоpecia (в первую очередь, выпадение волос на теле), гипертрихоз	Редко	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Тестикулярная боль и тестикулярный отек	Очень редко	

\* Данные НЯ 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.

<sup>1</sup> Включают болезненность и увеличение грудных желез.

<sup>2</sup> Уменьшение объема спермы.

#### Применение дутастерида в комбинации с тамсулозином

Результаты 4-летнего исследования CombAT, сравнивающего дутастерид 0,5 мг (n=1623) и тамсулозина 0,4 мг (n=1611) один раз в сутки в виде монотерапии или в комбинации, показали, что частота НЯ, 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 НЯ в группе комбинированной терапии в первый год лечения была связана с более высокой частотой репродуктивных расстройств, в частности нарушений эякуляции, наблюдаемых в этой группе. Сообщалось о следующих НЯ, оцененных исследователями как связанных с препаратом/комбинацией препаратов, встречающихся с



частотой  $\geq 1\%$  в течении первого года лечения в исследовании CombAT: частота этих НЯ в

течении четырех лет исследования представлена в таблице ниже:

Системно-органный класс	Нежелательное явление (НЯ)	Количество пациентов (n) и частота (%) возникновения за период лечения			
		1-й год	2-й год	3-й год	4-й год
	Комбинация <sup>1</sup>	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	Дутастерид	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Тамсулозин	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	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%
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Сердечная недостаточность <sup>2</sup>				
	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%
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и грудных желез</i>	Эректильная дисфункция				
	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 <sup>5</sup>				
	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 эякуляции <sup>5</sup>				
	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 грудных желез <sup>5</sup>				
	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%

<sup>1</sup> комбинация дутастерид 0,5 мг один раз в сутки + тамсулозин 0.4 мг один раз в сутки;

<sup>2</sup> включая 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;

<sup>3</sup> НЯ со стороны репродуктивной системы и грудных желез, связанные с применением дутастерида (как при монотерапии, так и в комбинации с тамсулозином). Данные НЯ могут

сохраняться после прекращения лечения и влияние дутастерида на сохранение данных НЯ неизвестно;

<sup>4</sup> включают болезненность и увеличение грудных желез;

<sup>5</sup> уменьшение объема спермы.

См. также раздел 4.4.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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*

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (499) 578-06-70, +7 (499) 578-02-20

Адрес электронной почты: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

##### *Республика Казахстан*

Адрес: 010000, г. Нур-Султан, ул. А. Иманова, 13

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Телефон: 8 (7172) 78-98-28

Адрес электронной почты: [pdlc@dari.kz](mailto:pdlc@dari.kz)

Интернет-сайт: <https://www.ndda.kz>

##### *Республика Беларусь*

Адрес: 220045, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корпус 15, 8 этаж

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория

Телефон: +375-17-242-00-29

Адрес электронной почты: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

Интернет-сайт: <https://www.rceth.by>

##### *Кыргызская Республика*

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Телефон: 0800-800-26-26, + 996-312-21-92-88

Адрес электронной почты: dlomt@pharm.kg

Интернет-сайт: <https://www.pharm.kg>

*Республика Армения*

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна»

Телефон: (+374 10) 20 05 05, (+374 96) 22 05 05

Адрес электронной почты: vigilance@pharm.am

Интернет-сайт: <https://www.pharm.am>

#### **4.9. Передозировка**

##### Симптомы

При применении дутастерида до 40 мг/день однократно (в 80 раз выше терапевтической дозы) в течение 7 дней значимых побочных эффектов не отмечалось. При проведении клинических исследований пациенты в течение 6 месяцев получали дутастерид в дозе 5 мг ежедневно, при этом каких-либо дополнительных побочных эффектов к тем, что наблюдались на фоне приема 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: 5 $\alpha$ -редуктазы двойной ингибитор

Код АТХ: G04CB02

##### Механизм действия

Дутастерид - двойной ингибитор 5 $\alpha$ -редуктазы. Он подавляет активность изоферментов 5 $\alpha$ -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 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 $\alpha$ -редуктазы и не приводит ни к одному из известных нежелательных явлений.

## **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 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<sub>ss</sub>), 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-дигидродутастерид 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.

#### Особые группы 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 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.

## **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

#### *Содержимое капсулы:*

Моно-ди-глицериды каприновой/каприловой кислоты;

Бутилгидрокситолуол (БГТ) (E321).

#### *Оболочка мягкой желатиновой капсулы:*

Желатин;

Глицерин;

Титана диоксид (E-171);

Краситель железа оксид желтый (E-172).

### **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги

алюминиевой печатной лакированной.

По 3 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем в пачку из картона. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую упаковку.

**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**

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

Юридический адрес: 625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2

Тел.: +7 (3452) 69-45-10

Адрес производственной площадки: 625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2

Адрес электронной почты: [info-pst@pharmasyntez.com](mailto:info-pst@pharmasyntez.com)

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

*Российская Федерация*

ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия

Адрес: 625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2

Тел.: 8-800-100-1550

Адрес электронной почты: [info-pst@pharmasyntez.com](mailto:info-pst@pharmasyntez.com)

*Республика Казахстан*

ОЧУ ДПО «Институт междисциплинарной медицины»

Адрес: 050057, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, пав. 23, оф. 202

Тел: +(727)-269-54-59, +(727)-269-54-18

Моб. тел. (24 часа): +7-(701)-217-24-57

Адрес электронной почты: [pv@adalan.kz](mailto:pv@adalan.kz); [b.satova@adalan.kz](mailto:b.satova@adalan.kz)

*Республика Беларусь*

ОЧУ ДПО «Институт междисциплинарной медицины»

Адрес: 220131, г. Минск, ул. Гамарника 30/395

Моб. тел. (24 часа): +3 752 955-12-510

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

*Кыргызская Республика*

ОЧУ ДПО «Институт междисциплинарной медицины»

Адрес: 720010, г. Бишкек, ул. Уметалиева, 27

Моб. тел. (24 часа): +996-559-552-566

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

*Республика Армения*

ТОО «Registrarius»

Адрес: 0088, г. Ереван, сообщество Ваагни, ул. Раздан 13

Тел: +374-96-30-30-00

Моб. тел. (24 часа): +7-701-746-04-21

Адрес электронной почты: info@registrarius.org

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Предстанормикс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет».