

НД РБ

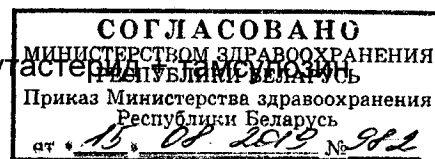
8801 - 2019

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
ДУОДАРТ / DUODART**

Торговое название препарата: Дуодарт

Международное непатентованное название: дутастерид + тамсулозин

Лекарственная форма: капсулы



СОСТАВ

Действующие вещества: дутастерид 0,5 мг + тамсулозина гидрохлорид 0,4 мг.

Вспомогательные вещества: моно-ди-глицериды каприловой/каприновой кислоты (МДК), бутилгидрокситолуол (БГТ, Е 321), желатин, глицерол, титана диоксид (Е171), краситель железа оксид желтый (Е172), целлюлоза микрокристаллическая, метакриловая кислота: этилакрилат сополимер (1:1) 30 % дисперсия, тальк, триэтилцитрат.

Компоненты твердой капсулы из гипромеллозы: каррагинан (Е407), калия хлорид, титана диоксид (Е171), краситель железа оксид красный (Е172), краситель желтый (Е110), гипромеллоза-2910, чернила черные (шеллак, пропиленгликоль, краситель железа оксид черный (Е172), калия гидроксид).

ОПИСАНИЕ

Продолговатые твердые капсулы с коричневым корпусом и оранжевой крышечкой, на которой черными чернилами нанесен код «GS 7CZ».

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: средства для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Антагонисты альфа-адренорецепторов.

Код АТХ: G04CA52.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Дуодарт представляет собой комбинацию двух фармацевтических субстанций: дутастерида, двойного ингибитора 5 α -редуктазы и тамсулозина гидрохлорида, антагониста адренорецепторов α_{1a} и α_{1d} . Данные вещества обладают взаимодополняющим механизмом действия, благодаря которому наблюдается быстрое улучшение симптомов и скорости мочеиспускания, снижение риска острой задержки мочи и необходимости проведения хирургической операции по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

Дутастерид подавляет активность изоферментов 5 α -редуктазы 1-го и 2-го типов, которые ответственны за превращение тестостерона в дигидротестостерон. Дигидротестостерон (ДГТ) является основным андрогеном, ответственным за рост предстательной железы и развитие ДГПЖ. Тамсулозин подавляет активность α_{1a} и α_{1d} -адренорецепторов в гладкой мускулатуре стромы предстательной железы и шейке мочевого пузыря. Около 75% α_1 -рецепторов в предстательной железе относятся к подтипу α_{1a} .

Применение дутастерида в комбинации с тамсулозином

В данную инструкцию включены результаты клинических исследований свободной комбинации дутастерида и тамсулозина.

В ходе четырехлетнего многоцентрового международного рандомизированного двойного слепого клинического исследования в параллельных группах, в котором участвовали мужчины с умеренными и тяжелыми симптомами ДГПЖ с объемом

предстательной железы ≥ 30 мл и концентрацией ПСА в пределах 1,5 - 10 нг/мл, изучалось применение дутастерида 0,5 мг/сутки ($n = 1623$), тамсулозина 0,4 мг/сутки ($n = 1611$) и комбинации дутастерид 0,5 мг плюс тамсулозин 0,4 мг ($n = 1610$). Примерно 53% пациентов ранее получали терапию с применением ингибиторов 5- α -редуктазы или антагонистов α_1 -адренорецепторов. Первичной конечной точкой в течение первых 2 лет терапии было изменение суммы баллов по международной шкале оценки простатических симптомов (IPSS) (шкала из 8 пунктов, основанная на AUA-SI с дополнительным вопросом по качеству жизни). Вторичные конечные точки, оценивавшиеся после 2 лет лечения, включали такие показатели, как максимальная скорость мочеиспускания (Q_{max}) и объем предстательной железы. В сравнении с группой дутастерида и группой тамсулозина результаты в отношении IPSS, полученные в группе комбинированной терапии, были значимыми, начиная с отметок времени Месяц 3 и Месяц 9, соответственно. Результаты в отношении Q_{max} в группе комбинированной терапии были значимыми, начиная с отметки времени Месяц 6, в сравнении с группами дутастерида и тамсулозина.

Комбинированная терапия дутастеридом и тамсулозином приводит к более значимому улучшению симптомов, чем применение только одного из этих компонентов. После двух лет лечения в группе комбинированной терапии наблюдалось статистически значимое скорректированное среднее улучшение оценки по шкале симптомов, которое составило -6,2 баллов от исходного.

Скорректированное среднее улучшение скорости потока мочи по сравнению с исходным уровнем составило 2,4 мл/сек в группе комбинированной терапии; 1,9 мл/сек в группе дутастерида и 0,9 мл/сек в группе тамсулозина. Скорректированное среднее улучшение индекса влияния ДГПЖ (BII) по сравнению с исходным уровнем составило -2,1 баллов в группе комбинированной терапии; -1,7 баллов в группе дутастерида и -1,5 баллов в группе тамсулозина. Данные улучшения скорости потока мочи и индекса влияния ДГПЖ были статистически значимыми в группе комбинированной терапии, по сравнению с группами монотерапии.

Снижение общего объема предстательной железы и объема переходной зоны после двух лет лечения было статистически значимым в группе комбинированной терапии, по сравнению с группой монотерапии тамсулозином.

Первичной конечной точкой после 4 лет терапии было время до развития первого случая острой задержки мочи (ОЗМ) или хирургического вмешательства в связи с ДГПЖ. После 4 лет терапии снижение риска ОЗМ или хирургического вмешательства в связи с ДГПЖ в группе комбинированной терапии было статистически значимым (снижение риска на 65,8% при значении $p < 0,001$ [95% ДИ 54,7% - 74,1%]) в сравнении с результатом в группе монотерапии тамсулозином. Показатели частоты случаев ОЗМ и хирургического вмешательства в связи с ДГПЖ за 4 года в группе комбинированной терапии и в группе тамсулозина составили 4,2% и 11,9%, соответственно ($p < 0,001$). По сравнению с группой монотерапии дутастеридом в группе комбинированной терапии риск случаев ОЗМ и хирургического вмешательства в связи с ДГПЖ снизился на 19,6% ($p = 0,18$ [95% ДИ -10,9% - 41,7%]). Показатели частоты случаев ОЗМ и хирургического вмешательства в связи с ДГПЖ за 4 года в группе дутастерида составили 5,2%.

Вторичные конечные точки, оценивавшиеся после 4 лет терапии, включали время до клинического прогрессирования (комбинированный показатель, включавший следующие составляющие: ухудшение, подтвержденное изменением суммы баллов по шкале IPSS на ≥ 4 балла, случаи ОЗМ, связанные с ДГПЖ, недержание

мочи, инфекция мочевыводящих путей (ИМП) и почечная недостаточность); изменение суммы баллов по международной шкале оценки простатических симптомов (IPSS), изменение максимальной скорости мочеиспускания и объема предстательной железы. Результаты исследования после 4 лет терапии представлены ниже.

Параметр	Отметка времени	Комбинация	Дутастери	Тамсулозин
ОЗМ или хирургическое вмешательство в связи с ДГПЖ (%)	Частота через 48 месяцев	4,2	5,2	11,9a
Клиническое прогрессирование* (%)	48 месяцев	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (баллы)	[Исходный уровень] 48 месяцев (изменение от исходного уровня)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Qmax (мл/сек)	[Исходный уровень] 48 месяцев (изменение от исходного уровня)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Объем предстательной железы (мл)	[Исходный уровень] 48 месяцев (% изменения от исходного уровня)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Объем переходной зоны предстательной железы (мл)#	[Исходный уровень] 48 месяцев (% изменения от исходного уровня)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] +18,2a
Индекс влияния ДГПЖ (BII) (баллы)	[Исходный уровень] 48 месяцев (изменение от исходного уровня)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
IPSS, вопрос 8 (оценка состояния здоровья в контексте ДГПЖ) (баллы)	[Исходный уровень] 48 месяцев (изменение от исходного уровня)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

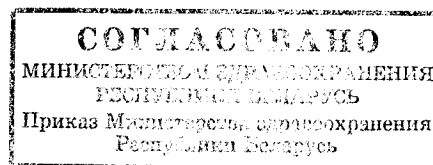
Значения показателей на исходном уровне – средние значения, значения изменений от исходного уровня – откорректированные средние значения.

* Клиническое прогрессирование является комбинированным показателем, включавшим следующие составляющие: ухудшение, подтвержденное изменением суммы баллов по шкале IPSS на ≥ 4 балла, случаи ОЗМ, связанные с ДГПЖ, недержание мочи, ИМП и почечная недостаточность.

оценка проводилась в отдельных исследовательских центрах (13% рандомизированных пациентов).

a. Результаты были значимыми в группе комбинированной терапии ($p < 0,001$) в сравнении с группой тамсулозина по прошествии 48 месяцев.

b. Результаты были значимыми в группе комбинированной терапии ($p < 0,001$) в сравнении с группой дутастерида по прошествии 48 месяцев.

Дутастерид

Применение дутастерида в дозе 0,5 мг/сутки изучалось в сравнении с плацебо на примере 4325 мужчин с умеренными и тяжелыми симптомами ДГПЖ с объемом предстательной железы ≥ 30 мл и с концентрацией ПСА в пределах 1,5 - 10 нг/мл в ходе трех двухгодичных многоцентровых международных плацебо-контролируемых двойных слепых первичных исследований эффективности. Данные клинические исследования были продлены до 4 лет за счет дополнительного периода открытой терапии, при этом все пациенты, оставшиеся в исследовании, продолжали получать ту же самую дозу дутастерида 0,5 мг. По прошествии 4 лет из первоначально рандомизированных пациентов в группе плацебо и в группе дутастерида осталось 37% и 40% испытуемых, соответственно. Большинство (71%) из 2340 мужчин в ходе дополнительного периода открытой терапии получали лечение в течение 2-х дополнительных лет.

Наиболее важными параметрами клинической эффективности были: индекс симптомов американской урологической ассоциации (AUA-SI), максимальная скорость мочеиспускания ($Q_{\max}$), частота случаев острой задержки мочи и хирургического вмешательства в связи с ДГПЖ.

Максимальное значение индекса AUA-SI, определяемого с помощью опросника для оценки симптомов, связанных с ДГПЖ, из семи пунктов, составляет 35 баллов. Исходное среднее значение индекса составляло примерно 17 баллов. По прошествии шести месяцев, одного года и двух лет терапии улучшение индекса в группе плацебо составляло 2,5, 2,5 и 2,3 балла, соответственно, а в группе дутастерида – 3,2, 3,8 и 4,5 балла, соответственно. Различия между двумя группами терапии были статистически значимыми. Улучшение индекса AUA-SI, наблюдавшееся в течение первых 2 лет двойной слепой терапии, сохранилось на протяжении еще 2 лет в ходе расширенных открытых исследований.

 $Q_{\max}$ (максимальная скорость мочеиспускания)

Среднее значение $Q_{\max}$ в клинических исследованиях на исходном уровне было около 10 мл/сек (нормальное значение $Q_{\max} \geq 15$ мл/сек). По прошествии одного года и двух лет терапии скорость мочеиспускания увеличилась в группе плацебо на 0,8 и 0,9 мл/сек, соответственно, а в группе дутастерида – на 1,7 и 2,0 мл/сек, соответственно. Различия между двумя группами терапии на отрезке времени с 1-го по 24-ый месяц было статистически значимым. Увеличение максимальной скорости мочеиспускания, наблюдавшееся в течение первых 2 лет двойной слепой терапии, сохранилось на протяжении еще 2 лет в ходе расширенных открытых исследований.

Острая задержка мочи (ОЗМ) и хирургическое вмешательство

По прошествии двух лет терапии частота случаев ОЗМ в группе плацебо составляла 4,2%, а в группе дутастерида – 1,8% (снижение риска на 57%). Данное различие является статистически значимым, оно означает, что у 42 (95% ДИ 30-73) пациентов лечение дутастеридом на протяжении двух лет предотвращает один случай ОЗМ.

После двух лет терапии частота случаев хирургического вмешательства в связи с ДГПЖ в группе плацебо составляла 4,1%, а в группе дутастерида - 2,2% (снижение риска на 48%). Данное различие является статистически значимым,

оно означает, что у 51 пациента (95% ДИ 33-109) лечение дутастеридом на протяжении двух лет позволяет избежать одного хирургического вмешательства.

Распределение волосяного покрова

В рамках программы клинических исследований Фазы III влияние дутастерида на распределение волосяного покрова не изучалось; вместе с тем, применение ингибиторов 5-альфа-редуктазы может снизить потерю волос и способствовать их росту у пациентов с облысением мужского типа (мужская андрогенная алопеция).

Функция щитовидной железы

Влияние на функцию щитовидной железы изучалось в ходе годичного клинического исследования с участием здоровых мужчин. После одного года терапии дутастеридом показатели уровня свободного тироксина не изменились, в то же время в сравнении с плацебо уровень тиреотропного гормона (ТТГ) незначительно увеличился (на 0,4 мкМЕ/мл). Однако, поскольку показатели уровня ТТГ варьировались, причем диапазон медианных значений уровня ТТГ (1,4 - 1,9 мкМЕ/мл) находился в пределах нормы (0,5 – 4,0 мкМЕ/мл), а показатели концентрации тироксина были устойчивыми в пределах нормы и схожими при применении плацебо и дутастерида, указанные изменения уровня ТТГ были расценены как клинически незначимые. Результаты всех клинических исследований свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния дутастерида на функцию щитовидной железы.

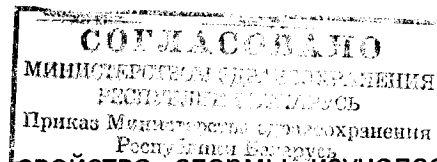
Новообразования грудной железы

В двухлетних клинических исследованиях, в ходе которых 3374 пациента получали дутастерид, по состоянию на момент перехода участников в 2-летнее расширенное (дополнительное) открытое исследование случаи рака грудной железы у мужчин были отмечены у 2 пациентов в группе дутастерида и у 1 пациента в группе плацебо. В клинических исследованиях CombAT и REDUCE, проводившихся на протяжении 4 лет, случаи рака грудной железы не были отмечены ни в одной группе терапии, при этом воздействие дутастерида составило 17489 пациенто-лет, а воздействие комбинации тамсулозина и дутастерида – 5027 пациенто-лет.

В двух эпидемиологических исследованиях типа случай–контроль, одно из которых было проведено в США (n = 339 случаев рака грудной железы и n = 6780 контрольных случаев), а другое в базе данных здравоохранения Великобритании (n = 398 случаев рака грудной железы и n = 3930 контрольных случаев) не было продемонстрировано увеличение риска развития рака грудной железы у мужчин при применении ингибиторов 5-альфа-редуктазы (см. раздел «Меры предосторожности»). Результаты первого исследования не выявили связи с развитием рака грудной железы у мужчин (относительный риск для ≥ 1 года применения до постановки диагноза рака грудной железы по сравнению с < 1 годом применения: 0,70: 95 % ДИ 0,34; 1,45). Во втором исследовании оцененное отношение шансов развития рака грудной железы, связанного с применением ингибиторов 5-альфа-редуктазы, по сравнению с группой без применения, составляло 1,08: 95 % ДИ 0,62; 1,87).

Причинно-следственная связь между возникновением рака грудной железы у мужчин и длительным применением дутастерида не установлена.

Влияние на мужскую фертильность



Влияние дутастерида в дозе 0,5 мг/сутки на свойства спермы изучалось в исследовании с участием здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 52 лет ($n = 27$ в группе дутастерида; $n = 23$ в группе плацебо), на протяжении 52 недель терапии и 24 недель последующего наблюдения. Через 52 недели лечения средние процентные уменьшения от начального уровня общего количества сперматозоидов, объема спермы и подвижности сперматозоидов в группе дутастерида составили 23%, 26% и 18%, соответственно, с поправкой на изменения от начального уровня в группе плацебо. Изменение концентрации и морфологии сперматозоидов не отмечалось. Через 24 недели последующего наблюдения среднее процентное изменение общего количества сперматозоидов в группе дутастерида оставалось на 23% ниже исходного показателя. В то время как средние значения всех параметров во всех отметках времени оставались в пределах нормы и не соответствовали заранее определенным критериям клинически существенного изменения (30%), у двух пациентов в группе дутастерида через 52 недели терапии количество сперматозоидов уменьшилось более чем на 90% от исходного уровня, при этом через 24 недели последующего наблюдения было отмечено частичное восстановление. Возможность снижения мужской фертильности не может быть исключена.

Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы

В 4-летнем исследовании ДГПЖ с применением дутастерида в комбинации с тамсулозином у 4844 мужчин (исследование CombAT) частота случаев, описываемых комбинированным термином "сердечная недостаточность", в группе комбинированной терапии (14/1610, 0,9%) была выше, чем в обеих группах монотерапии: дутастерид - 4/1623, 0,2%, тамсулозин - 10/1611, 0,6%.

В отдельном четырехлетнем клиническом исследовании (исследование REDUCE) с участием 8231 пациента в возрасте от 50 до 75 лет с полученным ранее отрицательным результатом биопсии на рак предстательной железы и с концентрацией ПСА на исходном уровне в пределах 2,5 нг/мл - 10,0 нг/мл (у мужчин в возрасте от 50 до 60 лет) и 3 нг/мл - 10 нг/мл (у мужчин в возрасте старше 60 лет) частота случаев, описываемых комбинированным термином "сердечная недостаточность", в группе дутастерид 0,5 мг один раз в сутки (30/4105, 0,7%) была выше, чем в группе плацебо (16/4126, 0,4%). Ретроспективный анализ результатов данного исследования свидетельствовал о том, что частота случаев, описываемых комбинированным термином "сердечная недостаточность", у пациентов, получавших одновременно дутастерид и антагонист α_1 -адренорецепторов (12/1152, 1,0%), была выше, чем у пациентов, получавших дутастерид без антагониста α_1 -адренорецепторов (18/2953, 0,6%), плацебо и антагонист α_1 -адренорецепторов (1/1399, <0,1%) или только плацебо (15/2727, 0,6%).

В мета-анализе 12 рандомизированных клинических исследований ($n = 18802$) с контролем плацебо или препаратом сравнения, в которых оценивали риски развития сердечно-сосудистых нежелательных явлений при применении дутастерида (по сравнению с контролем), не было обнаружено стабильного статистически значимого увеличения риска развития сердечной недостаточности (ОР (относительный риск) 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 предстательной железы и опухоли высокой степени злокачественности

В четырехлетнем клиническом исследовании препарата ~~Дуодарт~~ в сравнении с плацебо (исследование REDUCE) с участием 8231 пациента в возрасте от 50 до 75 лет с полученным ранее отрицательным результатом биопсии на рак предстательной железы и с концентрацией ПСА на исходном уровне в пределах 2,5 нг/мл - 10,0 нг/мл (у мужчин в возрасте от 50 до 60 лет) и 3 нг/мл - 10 нг/мл (у мужчин в возрасте старше 60 лет) результаты пункционной биопсии (первоначально обязательной по протоколу) для определения суммы баллов по шкале Глисона имелись в отношении 6706 пациентов. Рак предстательной железы в этом исследовании был диагностирован у 1517 пациентов. Большинство случаев выявляемого путем биопсии рака предстательной железы в обеих группах терапии были случаями низкоккачественных опухолей (сумма баллов по шкале Глисона 5-6, 70%).

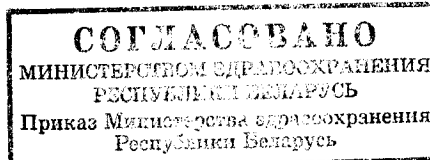
Частота случаев рака предстательной железы с суммой баллов по шкале Глисона 8-10 в группе дутастерида ($n = 29$, 0,9%) была выше, чем в группе плацебо ($n = 19$, 0,6%) ($p = 0,15$). На протяжении первых двух лет терапии показатели частоты случаев рака с суммой баллов по шкале Глисона 8-10 в группе дутастерида ($n = 17$, 0,5%) и в группе плацебо ($n = 18$, 0,5%) были схожие. В течение следующих двух лет (год 3 - год 4) частота случаев диагностированного рака предстательной железы с суммой баллов по шкале Глисона 8-10 в группе дутастерида ($n = 12$, 0,5%) была выше, чем в группе плацебо ($n = 1$, <0,1%) ($p = 0,0035$). Данные о результатах применения дутастерида на протяжении более 4 лет у пациентов с риском развития рака предстательной железы отсутствуют. Процент пациентов с диагностированным раком предстательной железы с суммой баллов по шкале Глисона 8-10 был устойчивым на протяжении всех периодов исследования (годы 1-2, годы 3-4) в группе дутастерида (0,5% в каждом периоде); вместе с тем, в группе плацебо процент пациентов с диагностированным раком предстательной железы с суммой баллов по шкале Глисона 8-10 на отрезке времени Год 3 - Год 4 был ниже, чем на отрезке времени Год 1 - Год 2 (<0,1% и 0,5%, соответственно) (см. раздел «Меры предосторожности»). Различия по показателю частоты случаев рака с суммой баллов по шкале Глисона 7-10 ($p = 0,81$) отсутствовали.

Дополнительное двухлетнее исследование с последующим наблюдением в рамках исследования REDUCE не выявило каких-либо новых случаев рака предстательной железы с индексом Глисона 8-10.

В 4-летнем исследовании с участием пациентов с ДГПЖ (исследование CombAT), в котором проведение биопсии не было определено протоколом, а все диагнозы рака предстательной железы основывались на биопсии по показаниям, частота рака с оценкой 8-10 баллов по шкале Глисона составила в группах дутастерида, тамсулозина и комбинированной терапии 0.5% ($n=8$), 0.7 % ($n=11$) и 0.3% ($n=5$), соответственно.

Четыре различных эпидемиологических популяционных исследования (два из которых были основаны на общей популяции 174 895 человека, одно на популяции 13 892 человека и одно на популяции 38 058 человек) показали, что применение ингибиторов 5-альфа-редуктазы не связано с возникновением рака предстательной железы высокой степени злокачественности, или рака предстательной железы, или с общей смертностью.

Связь между применением дутастерида и высокозлокачественным раком предстательной железы не ясна.



Влияние на половую функцию

Влияние препарата Дуодарт на половую функцию было оценено в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием мужчин с ДГПЖ, ведущих половую жизнь, ($n = 243$ Дуодарт, $n = 246$ плацебо). Через 12 месяцев было отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) более выраженное уменьшение (ухудшение) балла по Опроснику оценки сексуального здоровья мужчин (MSHQ) в группе комбинированной терапии. Уменьшение было преимущественно связано с ухудшением балла по пунктам оценки эякуляции и общего уровня удовлетворенности, а не по пунктам оценки эрекции. Эти эффекты не повлияли на отношение участников исследования к препарату Дуодарт, удовлетворенность которым на протяжении 12 месяцев оценивалась как статистически значимо более высокая по сравнению с плацебо ($p < 0,05$). В этом исследовании нежелательные явления со стороны половой функции возникали в течение 12 месяцев терапии и примерно в половине случаев разрешились в течение 6 месяцев после окончания терапии.

Известно, что комбинация дутастерид-тамсулозин и монотерапия дутастеридом вызывают нежелательные эффекты со стороны половой функции (см. раздел «Побочное действие»).

Как было отмечено в других клинических исследованиях, включая CombAT и REDUCE, частота развития нежелательных явлений со стороны половой функции уменьшается со временем при продолжении терапии.

Тамсулозин

Тамсулозин увеличивает максимальную скорость мочеиспускания. Он уменьшает обструкцию путем снижения тонуса гладкой мускулатуры предстательной железы и уретры, что приводит к улучшению симптомов опорожнения. Он также улучшает симптомы наполнения, для которых важную роль играет нестабильность мочевого пузыря. Данное влияние на симптомы опорожнения и наполнения сохраняется в течение долгосрочной терапии и значительно откладывает необходимость оперативного вмешательства или катетеризации.

Антагонисты α_1 -адренорецепторов могут снижать артериальное давление за счет снижения общего периферического сопротивления сосудов. В ходе клинических исследований тамсулозина не наблюдалось клинически значимого снижения артериального давления.

Фармакокинетика

Была продемонстрирована биоэквивалентность приема Дуодарт и одновременного применения капсул дутастерида и тамсулозина.

Исследование биоэквивалентности однократных доз проводилось как при приеме натощак, так и после еды. Наблюдалось 30% снижение C_{max} для тамсулозина в составе лекарственного средства Дуодарт при приеме после еды, по сравнению с приемом натощак. Прием пищи не оказывал влияния на AUC тамсулозина.

Всасывание

Дутастерид

После приема однократной дозы дутастерида 0,5 мг максимальная концентрация препарата в сыворотке достигается в течение 1-3 ч. Абсолютная биодоступность составляет около 60 %. Биодоступность дутастерида не зависит от приема пищи.

Тамсулозин

Тамсулозин всасывается в кишечнике и обладает почти 100 % биодоступностью. Скорость и степень всасывания тамсулозина снижается, если препарат принимается в течение 30 минут после приема пищи. Одинаковый уровень

всасывания может быть достигнут, если пациент всегда принимает Дуодарт после одного и того же приема пищи. Концентрация тамсулозина в плазме пропорциональна дозе.

После приема разовой дозы тамсулозина после еды пиковые концентрации в плазме крови достигаются приблизительно через 6 часов. Равновесная концентрация достигается на 5-й день многократного приема, при этом средняя равновесная концентрация (C_{max}) приблизительно на две трети выше концентрации после однократного дозирования. Хотя данное явление наблюдалось у пожилых пациентов, можно ожидать того же у более молодых пациентов.

Распределение

Дутастерид

Дутастерид обладает большим объемом распределения (от 300 до 500 л) и высокой степенью связывания с белками плазмы (>99,5 %).

При ежедневном приеме концентрация дутастерида в сыворотке достигает 65 % концентрации в равновесном состоянии через 1 месяц и примерно 90 % через 3 месяца. Равновесные концентрации дутастерида в сыворотке (C_{ss}), равные примерно 40 нг/мл, достигаются через 6 месяцев ежедневного приема 0,5 мг этого препарата. Из сыворотки в сперму попадает примерно 11,5 % дутастерида.

Тамсулозин

Тамсулозин приблизительно на 99% связывается с белками плазмы. Объем распределения небольшой (около 0,2 л/кг).

Биотрансформация

Дутастерид

Дутастерид активно метаболизируется *in vivo*. *In vitro* дутастерид метаболизируется цитохромом P450 3A4 и 3A5 до трех моногидроксилированных метаболитов и одного дигидроксилированного метаболита.

После приема внутрь дутастерида в дозе 0,5 мг/сутки до достижения равновесных концентраций, 1,0% - 15,4% (среднее значение 5,4%) введенной дозы дутастерида выделяется с калом в неизменном виде. Остальная часть выделяется в кал в виде четырех основных метаболитов (39%, 21%, 7% и 7% от доли веществ связанных с дутастеридом) и 6 вторичных метаболитов (менее 5% каждый). В моче человека обнаруживаются только следовые количества неизменного дутастерида (менее 0,1% дозы).

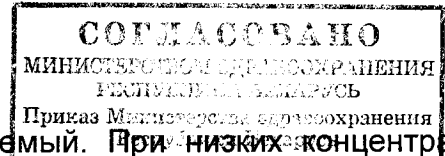
Тамсулозин

Энантиомерной биоконверсии тамсулозина [R(-)изомер] в S(+) изомер у человека не происходит. Тамсулозин активно метаболизируется в печени при помощи ферментов системы цитохрома P450, и менее 10 % дозы экскретируется почками в неизменном виде. Однако фармакокинетический профиль метаболитов у человека не установлен. Результаты исследований *in vitro* указывают на то, что в метаболизме тамсулозина принимают участие ферменты CYP3A4 и CYP2D6, а также незначительное участие принимают другие изоферменты CYP. Угнетение активности ферментов, участвующих в печеночном метаболизме, может привести к повышению концентрации тамсулозина. Метаболиты тамсулозина подвергаются активной конъюгации с глюкуронидами или сульфатами перед экскрецией почками.

Выведение

Дутастерид

Выведение дутастерида является дозозависимым и может быть описано как два параллельных процесса элиминации: один насыщаемый при клинически



значимых концентрациях и один ненасыщаемый. При низких концентрациях в сыворотке (менее 3 нг/мл) дутастерид быстро выводится с помощью обоих процессов элиминации. После однократного приема в дозах 5 мг и менее дутастерид быстро элиминируется из организма и имеет короткий период полувыведения, равный 3-9 дням.

При терапевтических концентрациях на фоне ежедневного применения препарата в дозе 0,5 мг/сутки преобладает более медленное, линейное выведение, период полувыведения составляет около 3-5 недель.

Тамсулозин

Тамсулозин и его метаболиты главным образом выводятся почками, при этом около 9 % препарата выделяется в неизменном виде.

После внутривенного или перорального введения лекарственной формы с немедленным высвобождением период полувыведения тамсулозина из плазмы варьирует от 5 до 7 часов. За счет контролируемой скорости абсорбции в капсулах с модифицированным высвобождением период полувыведения тамсулозина при приеме после еды составляет около 10 часов, а в равновесной концентрации – около 13 часов.

Пожилые мужчины

Дутастерид

Фармакокинетика дутастерида изучалась у 36 здоровых мужчин в возрасте от 24 до 87 лет после приема одной дозы (5 мг) дутастерида. Существенное влияние возраста на показатели экспозиции дутастерида отсутствовало, однако период полувыведения у мужчин в возрасте до 50 лет был меньше. Между показателями периода полувыведения у пациентов в возрасте от 50 до 69 лет и у пациентов в возрасте старше 70 лет статистически значимые различия отсутствовали.

Тамсулозин

Перекрестное сравнение общей экспозиции (AUC) и периода полувыведения тамсулозина указывает на то, что показатели фармакокинетики тамсулозина могут незначительно удлиняться у пожилых мужчин, по сравнению с молодыми здоровыми добровольцами. Собственный клиренс не зависит от связывания тамсулозина с альфа-1-кислым гликопротеином, однако снижается с возрастом, в результате чего общая экспозиция (AUC) тамсулозина на 40% выше у пациентов в возрасте 55 – 75 лет, по сравнению с лицами в возрасте 20-32 лет.

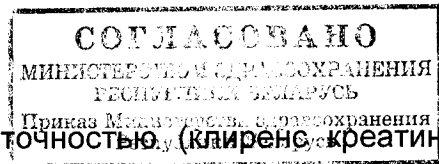
Почечная недостаточность

Дутастерид

Влияние почечной недостаточности на фармакокинетику дутастерида не изучалось. Вместе с тем, поскольку менее 0,1% от дозы 0,5 мг дутастерида в равновесном состоянии выделяется с мочой, клинически значимое увеличение концентрации дутастерида в плазме крови не прогнозируется (смотрите раздел «Способ применения и дозы»).

Тамсулозин

Фармакокинетика тамсулозина сравнивалась у 6 пациентов с почечной недостаточностью различной степени тяжести (клиренс креатинина 10-29 и 30-69 мл/мин/1,73 м²) и у 6 здоровых лиц (клиренс креатинина > 90 мл/мин/1,73 м²). Несмотря на то, что наблюдалось изменение общей концентрации тамсулозина в плазме вследствие изменения связывания с альфа-1-кислым гликопротеином, концентрация несвязанного (активного) тамсулозина, а также собственный клиренс, оставались относительно стабильными. Таким образом, пациентам с почечной недостаточностью не требуется коррекция дозы тамсулозина гидрохлорида. Однако исследований применения тамсулозина у пациентов с



терминальной стадией почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 10 мл/мин/1,73 м²) не проводилось.

Печеночная недостаточность

Дутастерид

Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику дутастерида не изучалось (смотрите раздел «Противопоказания»). Поскольку дутастерид преимущественно выводится путем метаболизма, у пациентов с печеночной недостаточностью концентрация дутастерида в плазме может повышаться и период полувыведения может увеличиваться (см. разделы «Способ применения и дозы» и раздел «Меры предосторожности»).

Тамсулозин

Фармакокинетика тамсулозина гидрохлорида сравнивалась у 8 пациентов с умеренными нарушениями функции печени (Класс А и В по шкале Чайлд-Пью) и у 8 лиц с нормальной функцией печени. Несмотря на то, что наблюдалось изменение общей концентрации тамсулозина в плазме вследствие изменения связывания с альфа-1-кислым гликопротеином, концентрация несвязанного (активного) тамсулозина, значительно не изменялась, имело место лишь умеренное (32%) изменение собственного клиренса несвязанного тамсулозина. Таким образом, пациентам с умеренными нарушениями функции печени не требуется коррекции дозы тамсулозина гидрохлорида. Исследований применения тамсулозина гидрохлорида у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не проводилось.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение среднетяжелых и тяжелых симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

Снижение риска острой задержки мочи и потребности в хирургическом лечении у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми симптомами ДГПЖ.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Препарат Дуодарт противопоказан:

- женщинам, детям и подросткам;
- пациентам с гиперчувствительностью к дутастериду, другим ингибиторам 5-альфа редуктазы, тамсулозину (включая пациентов с тамсулозин-индуцированным ангионевротическим отеком), сое, арахису или к любому вспомогательному веществу этого препарата;
- пациентам, имеющим в анамнезе ортостатическую гипотензию;
- пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Дуодарт противопоказан для применения у женщин. Исследований влияния препарата Дуодарт на беременность, грудное вскармливание и фертильность не проводилось.

Информация, представленная ниже, получена в ходе исследований отдельных компонентов препарата.

Беременность

Дутастерид

Как и другие ингибиторы 5-альфа редуктазы, дутастерид ингибирует превращение тестостерона в дигидротестостерон и может ингибировать развитие наружных половых органов у плода, если воздействует на женщину, вынашивающую плод мужского пола. Небольшие количества дутастерида были выявлены в сперме пациентов, получающих дутастерид. Неизвестно, будет ли иметь негативное

влияние дутастерид, попавший в организм женщины вместе со спермой мужчины, находящегося на лечении препаратом Дуодарт, на плод мужского пола (риск наиболее высок в течение первых 16 недель беременности).

Как и в случае других ингибиторов 5-альфа редуктазы, рекомендуется использование презерватива в случае имеющейся или потенциально возможной беременности партнерши.

Назначение тамсулозина гидрохлорида беременным самкам крыс и кроликов не выявило доказательств вредного влияния на плод.

Лактация

Нет данных о выделении дутастерида или тамсулозина с грудным молоком.

Фертильность

Имеются сообщения о влиянии дутастерида на характеристики спермы у здоровых мужчин (снижение числа и подвижности сперматозоидов, уменьшение объема спермы). Вероятность снижения мужской фертильности исключить нельзя.

Влияние тамсулозина гидрохлорида на количество сперматозоидов и функциональные характеристики спермы не оценивалось.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ применения

Внутрь.

Пациентов следует проинструктировать о необходимости проглатывать капсулу целиком примерно спустя 30 минут после одного и того же приема пищи. Капсулы не следует открывать или разжевывать. Контакт с содержимым капсулы с дутастеридом, находящейся внутри твердой капсулы, может привести к раздражению слизистой оболочки рта и глотки.

Дозирование

Взрослые мужчины (включая мужчин пожилого возраста). Рекомендуемая доза препарата Дуодарт составляет одну капсулу (0,5 мг + 0,4 мг) один раз в сутки.

Когда клинически необходимо, можно рассмотреть смену монотерапии тамсулозином или дутастеридом на Дуодарт или заменить лекарственным средством Дуодарт одновременное назначение тамсулозина и дутастерида для упрощения лечения.

Пациенты с нарушениями функции почек. Влияние нарушения функции почек на фармакокинетику препарата Дуодарт не изучалось. Ожидается, что корректировка дозы у пациентов с нарушениями функции почек не требуется (см. разделы «Меры предосторожности» и «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушениями функции печени. Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику препарата Дуодарт не изучалось. Необходимо соблюдать осторожность при лечении препаратом Дуодарт пациентов с нарушениями функции печени легкой и умеренной степени тяжести. Противопоказано назначение лекарственного средства Дуодарт пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Дети

Дуодарт противопоказан детям и подросткам в возрасте младше 18 лет (см. раздел «Противопоказания»).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Данные, представленные ниже, касаются ~~совместного применения~~ дутастерида и тамсулозина и получены в результате четырехлетнего анализа данных исследования CombAT (Комбинация Аводарта и Тамсулозина), в ходе которого монотерапию дутастеридом 0,5 мг один раз в сутки на протяжении четырех лет сравнивали с монотерапией тамсулозином 0,4 мг один раз в сутки и с комбинированной терапией. Была продемонстрирована биоэквивалентность применения препарата Дуодарт и одновременного применения дутастерида и тамсулозина.

Также представлена информация по профилям побочных реакций для отдельных компонентов (тамсулозин и дутастерид). Следует отметить, что не все побочные реакции, о которых сообщалось при приеме индивидуальных компонентов, наблюдались при приеме лекарственного средства Дуодарт, однако эти реакции включены для информирования лечащих врачей.

Данные четырехлетнего исследования CombAT показали, что частота возникновения побочных реакций, которые, по мнению исследователя, связаны с лечением, в ходе первого, второго, третьего и четвертого годов лечения составила соответственно 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 терапии тамсулозином. Более высокая частота возникновения побочных реакций в ходе первого года лечения в группе комбинированной терапии была связана с более высокой частотой нарушений со стороны половой системы, в частности, с нарушением эякуляции, наблюдаемым в данной группе.

Ниже описаны побочные реакции, которые, по мнению исследователя, связаны с лечением, о которых сообщалось с частотой не менее 1% в ходе первого года исследования CombAT, в ходе клинических исследований монотерапии ДГПЖ и исследования REDUCE.

Кроме того, ниже представлена информация о побочных реакциях тамсулозина, доступная в открытых источниках. Частота возникновения побочных реакций может увеличиваться при комбинированной терапии.

Частота встречаемости побочных реакций в клинических исследованиях: *часто* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$), *очень редко* ($< 1/10\,000$). В рамках каждой группы побочные реакции перечислены в порядке снижения степени тяжести.

Системно-органный класс	Побочные реакции	Дутастерид + тамсулозин ^a	Дутастерид	Тамсулозин ^c
Нарушения со стороны нервной системы	Обморок	-	-	Редко
	Головокружение	Часто	-	Часто
	Головная боль	-	-	Нечасто
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	Сердечная недостаточность (составной термин ¹)	Нечасто	Нечасто ^d	-
	Учащенное сердцебиение	-	-	Нечасто
Нарушения со стороны сосудов	Ортостатическая гипотония	-	-	Нечасто
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	Ринит	-	-	Нечасто

Нарушения со стороны желудочно-кишечной системы	Запор	-	-	Нечасто
	Диарея	-	-	Нечасто
	Тошнота	-	-	Нечасто
	Рвота	-	-	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки	Ангионевротический отек	-	-	Редко
	Синдром Стивенса-Джонсона	-	-	Очень редко
	Крапивница	-	-	Нечасто
	Сыпь	-	-	Нечасто
	Зуд	-	-	Нечасто
Нарушения со стороны половой системы и грудной железы	Приапизм	-	-	Очень редко
	Импотенция ³	Часто	Часто ^b	-
	Изменение (снижение) либидо ³	Часто	Часто ^b	-
	Нарушение эякуляции ^{3^}	Часто	Часто ^b	Часто
	Нарушение со стороны грудной железы ²	Часто	Часто ^b	-
Общие расстройства и реакции в месте введения	Астения	-	-	Нечасто

^a Дутастерид + тамсулозин: из исследования CombAT – частота данных побочных реакций снижается по мере лечения, начиная с года 1 до года 4.

^b Дутастерид: из клинических исследований монотерапии ДГПЖ

^c Тамсулозин: из профиля безопасности ЕС для тамсулозина

^d Исследование REDUCE (см. раздел «Фармакологические свойства»)

¹ Составной термин «сердечная недостаточность» включает в себя 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 и дилатационную кардиомиопатию.

² Включает болезненность и увеличение грудных желез.

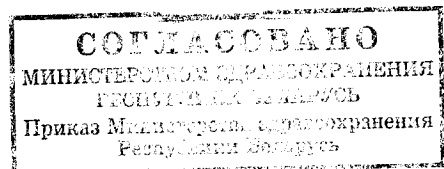
³ Данные нежелательные явления связаны с применением дутастерида (в режиме монотерапии и в комбинации с тамсулозином). После прекращения терапии они могут сохраниться. Роль дутастерида в сохранении этих нежелательных явлений не установлена.

[^] Включает снижение объема спермы.

ДРУГИЕ ДАННЫЕ

В ходе клинического исследования REDUCE были получены данные, свидетельствующие о более высокой, чем в группе плацебо, частоте случаев рака предстательной железы, оценивавшегося 8-10 баллами по шкале Глисона, в группе терапии дутастеридом (см. разделы «Меры предосторожности» и «Фармакодинамика»). Что именно повлияло на результаты данного исследования: свойство дутастерида уменьшать объем предстательной железы или факторы, связанные с проведением исследования и влияющие на результат, установлено не было.

Следующие побочные реакции были зафиксированы в клинических исследованиях и пост-маркетинговом наблюдении: рак грудной железы у мужчин (см. раздел «Меры предосторожности»).

**Пост-маркетинговые данные:**

Побочные реакции, выявленные в ходе международного пост-маркетингового наблюдения, получены из спонтанных пост-маркетинговых отчетов о побочных реакциях, поэтому истинная частота возникновения реакций неизвестна.

Дутастерид:

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: аллергические реакции, включая сыпь, зуд, крапивницу, локализованный отек и ангионевротический отек.

Нарушения со стороны психики:

Частота неизвестна: депрессия

Нарушения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:

Нечасто: алопеция (преимущественно потеря волос на теле), гипертрихоз.

Нарушения со стороны половой системы и грудной железы:

Частота неизвестна: боль и отек яичек

Тамсулозин

По данным пост-маркетингового наблюдения в ходе операций по поводу катаракты у пациентов, которые получали антагонисты альфа1-адренорецепторов, включая тамсулозин, сообщалось о развитии флорид-ирис синдрома, разновидности синдрома маленького зрачка (см. раздел «Меры предосторожности»).

Кроме того, сообщалось о фибрилляции предсердий, аритмии, тахикардии, одышке, носовом кровотечении, нечеткости зрения, нарушении зрения, мультиформной эритеме, эксфолиативном дерматите, нарушении эякуляции, ретроградной эякуляции, отсутствии эякуляции и сухости во рту на фоне приема тамсулозина. Частота появления данных реакций и роль в этом тамсулозина не могут быть достоверно определены.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Отсутствуют данные относительно передозировки препаратом Дуодарт. Приведенные ниже данные отражают информацию, имеющуюся об отдельных компонентах.

Дутастерид

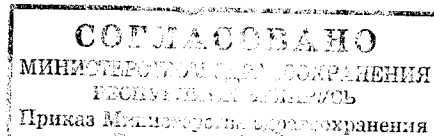
Применение разовых доз дутастерида до 40 мг/сут (в 80 раз выше терапевтической дозы) в течение 7 дней в исследованиях на добровольцах не сопровождалось значительными проблемами с точки зрения безопасности применения. В клинических исследованиях при назначении 5 мг в сутки в течение 6 месяцев побочных реакций помимо перечисленных для терапевтической дозы (0,5 мг в сутки) не отмечалось.

Отсутствует специальный антидот для дутастерида, поэтому при подозрении на передозировку следует назначать симптоматическую и поддерживающую терапию.

Тамсулозин

Имеются сообщения об острой передозировке тамсулозина при приеме дозы 5 мг. При передозировке тамсулозина наблюдалось развитие острой гипотензии (систолическое артериальное давление 70 мм рт. ст.), рвота и диарея, которые лечились возмещением потери жидкости, со значительным улучшением и выпиской пациента в тот же день. В случае острой гипотензии, развившейся вследствие передозировки, необходимо обеспечить поддержку деятельности сердечно-сосудистой системы. Пациенту следует принять горизонтальное положение, что поможет восстановить артериальное давление и нормализовать частоту сердечных сокращений. При отсутствии эффекта можно применить средства, увеличивающие объем циркулирующей крови, и, если необходимо,

8801 - 2019



сосудосуживающие средства. Необходимо контролировать функцию почек и принимать общие поддерживающие меры. Маловероятно, что диализ будет эффективен, так как тамсулозин в очень высокой степени связывается с белками плазмы.

Для предупреждения абсорбции у пациента может быть вызвана рвота. При приеме больших доз препарата может применяться промывание желудка с назначением активированного угля и осмотических слабительных, таких как натрия сульфат.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Исследований взаимодействия препарата Дуодарт с другими лекарственными средствами не проводилось. Приведенные ниже данные отражают информацию, имеющуюся об отдельных компонентах.

Дутастерид

Информация о снижении уровня простат-специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови в ходе лечения дутастеридом и рекомендации в отношении выявления рака предстательной железы представлены в разделе «Меры предосторожности».

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику дутастерида

Дутастерид преимущественно выводится путем метаболизма. Исследования *in vitro* показывают, что катализаторами метаболизма являются CYP3A4 и CYP3A5. Официальных исследований взаимодействия с мощными ингибиторами CYP3A4 не проводилось. Однако в исследовании популяционной фармакокинетики концентрации дутастерида в сыворотке крови были в среднем в 1,6 – 1,8 раз выше у небольшого числа пациентов, которые одновременно получали лечение верапамилом или дилтиаземом (умеренные ингибиторы CYP3A4 и ингибиторы Р-гликопротеина).

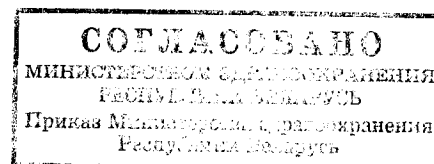
При долгосрочном применении дутастерида в комбинации с другими лекарственными средствами, которые являются мощными ингибиторами фермента CYP3A4 (например, при приеме внутрь ритонавира, индинавира, нефазодона, интраконазола, кетоконазола), может повышаться концентрация дутастерида в сыворотке крови. Дальнейшее ингибирование 5-альфа-редуктазы при увеличении экспозиции дутастерида маловероятно. Однако при появлении побочных реакций может рассматриваться снижение частоты дозирования дутастерида. Следует отметить, что в случае ингибирования активности фермента, длительный период полувыведения может еще увеличиться, и для достижения новой равновесной концентрации может потребоваться более чем 6 месяцев одновременной терапии.

Введение 12 г холестирамина через один час после введения разовой дозы 5 мг дутастерида не оказывало влияния на фармакокинетику дутастерида.

Влияние дутастерида на фармакокинетику других лекарственных средств

В небольшом исследовании (n = 24) продолжительностью в 2 недели с участием здоровых мужчин дутастерид (0,5 мг в сутки) не оказывал влияния на фармакокинетику тамсулозина или terazолина. В данном исследовании также не было выявлено признаков фармакодинамического взаимодействия.

Дутастерид не оказывает влияния на фармакокинетику варфарина или дигоксина. Это означает, что дутастерид не ингибирует/ индуцирует активность фермента CYP2C9 или переносчика Р-гликопротеина. Данные исследования взаимодействия *in vitro* показывают, что дутастерид не ингибирует ферменты CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4.



Тамсулозин

Одновременный прием тамсулозина совместно с препаратами, способными снижать артериальное давление, включая анестетики, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 и другие антагонисты α_1 -адренорецепторов, может приводить к усилению гипотензивного эффекта. Не следует применять препарат Дуодарт в комбинации с другими антагонистами α_1 -адренорецепторов.

Одновременное применение тамсулозина и кетоконазола (сильный ингибитор CYP3A4) приводило к увеличению C_{max} и AUC тамсулозина в 2,2 и 2,8 раза, соответственно. Совместное применение тамсулозина и пароксетина (сильный ингибитор CYP2D6) приводило к увеличению C_{max} и AUC тамсулозина гидрохлорида в 1,3 и 1,6 раза, соответственно. Схожее увеличение в экспозиции ожидается у пациентов с медленным метаболизмом CYP2D6, по сравнению с пациентами с быстрым метаболизмом, при совместном приеме с сильным ингибитором CYP3A4. Влияние совместного применения ингибиторов обоих CYP3A4 и CYP2D6 и тамсулозина в клинической практике не оценивалось, однако существует вероятность значительного увеличения экспозиции тамсулозина (см. раздел «Меры предосторожности»).

Одновременное применение тамсулозина гидрохлорида (0,4 мг) и циметидина (400 мг каждые шесть часов в течение шести дней) приводило к уменьшению клиренса (на 26%) и увеличению AUC тамсулозина (на 44%). Требуется соблюдать осторожность при совместном применении препарата Дуодарт и циметидина.

Исчерпывающих исследований межлекарственного взаимодействия между тамсулозином и варфарином не проводилось. Результаты ограниченных исследований *in vitro* и *in vivo* не позволяют сделать окончательные выводы. Однако диклофенак и варфарин могут повышать скорость выведения тамсулозина. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении варфарина и тамсулозина.

Не наблюдалось взаимодействий, когда тамсулозин принимался одновременно с атенололом, эналаприлом, нифедипином или теофиллином. Одновременное применение с фуросемидом приводило к падению уровня тамсулозина в плазме крови, однако поскольку уровни оставались в пределах нормального диапазона, коррекция дозы не требуется.

В условиях *in vitro* диазепам, пропранолол, трихлорметизиад, хлормадион, амитриптилин, диклофенак, глибенкламид, симвастин не меняли свободную фракцию тамсулозина в плазме крови человека. Тамсулозин также не менял свободные фракции диазепама, пропранолола, трихлорметиазида и хлормадинона.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Комбинированная терапия должна назначаться после тщательного анализа соотношения риск-польза в силу потенциально повышенного риска развития побочных реакций (включая сердечную недостаточность), а также после рассмотрения альтернативных терапевтических опций, включая монотерапии.

Рак предстательной железы и опухоли высокой степени злокачественности

В четырехлетнем, многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании REDUCE было изучено влияние ежедневного приема дутастерида в дозе 0,5 мг у пациентов с высоким риском развития рака предстательной железы (включая мужчин в возрасте от 50 до 75 лет с концентрациями ПСА 2,5–10 нг/мл и отрицательным результатом биопсии предстательной железы за 6 месяцев до включения в исследование) по сравнению с плацебо. Результаты данного исследования выявили более высокую

частоту встречаемости рака предстательной железы с индексом Глисона 8–10 у мужчин, принимавших дутастерид ($n = 29$, 0,9 %) по сравнению с плацебо ($n = 19$, 0,6 %). Взаимосвязь между применением дутастерида и раком предстательной железы с индексом Глисона 8–10 неясна. Таким образом, мужчины, принимающие препарат Дуодарт, должны регулярно проходить обследование для оценки наличия рака предстательной железы (см. раздел «Фармакодинамика»).

Простат-специфический антиген (ПСА)

Определение концентраций ПСА в сыворотке является важным компонентом процесса скрининга, направленного на выявление рака предстательной железы. После 6-месячной терапии Дуодарт снижает сывороточные уровни ПСА примерно на 50 %.

Пациентам, принимающим препарат Дуодарт, должен быть определен новый базовый уровень ПСА после 6 месяцев терапии, после чего рекомендуется регулярно проводить мониторинг уровня ПСА. Любое подтвержденное повышение уровня ПСА относительно наименьшего значения при лечении препаратом Дуодарт может свидетельствовать о развитии рака предстательной железы или несоблюдении режима терапии препаратом Дуодарт и должно подвергаться тщательной оценке, даже если эти уровни ПСА остаются в пределах нормальных значений у пациентов, не принимающих ингибиторы 5 α -редуктазы. При интерпретации показателей ПСА у пациентов, принимающих дутастерид, следует использовать предыдущие показатели уровня ПСА для сравнения.

Лечение препаратом Дуодарт не влияет на использование уровня ПСА для диагностики рака предстательной железы после установления его нового исходного уровня.

Уровень общего ПСА возвращается к исходному значению в течение 6 месяцев после отмены лечения. Соотношение содержания свободного ПСА к общему остается постоянным даже на фоне терапии лекарственным средством Дуодарт. Если для выявления рака предстательной железы у мужчин, получающих Дуодарт, врач решит использовать процент содержания свободного ПСА, никакой коррекции этой величины проводить не требуется.

Перед началом лечения препаратом Дуодарт, а также периодически в ходе лечения необходимо проводить пальцевое ректальное исследование, а также использовать другие методы исследования для выявления рака предстательной железы или других заболеваний, которые могут вызвать симптомы, схожие с таковыми при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

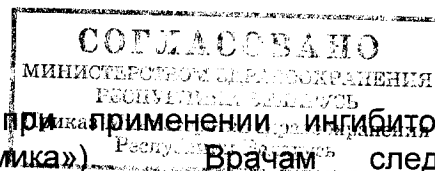
Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы

В двух 4-летних клинических исследованиях частота возникновения сердечной недостаточности (комплексный термин для обозначения таких явлений, как первичная сердечная недостаточность и застойная сердечная недостаточность) была выше среди пациентов, принимающих комбинацию дутастерида и антагониста альфа $_1$ -адренорецепторов, главным образом, тамсулозина, чем среди пациентов, которые не принимали данную комбинацию. Однако частота возникновения сердечной недостаточности в этих исследованиях была ниже во всех группах с активным лечением по сравнению с группой плацебо, и другие данные, доступные для дутастерида и антагонистов альфа $_1$ -адренорецепторов, не поддерживают вывод о повышенном риске развития сердечно-сосудистых осложнений (см. раздел «Фармакодинамика»).

Новообразования грудной железы

В клинических исследованиях и при пострегистрационном наблюдении у мужчин, применяющих дутастерид, сообщалось о редких случаях развития рака грудной железы. Однако эпидемиологические исследования не показали увеличения риска

8801 - 2019



развития рака грудной железы у мужчин при применении ингибиторов 5-альфа-редуктазы (см. раздел «Фармакодинамика»). Врачам следует проинструктировать пациентов о необходимости сразу же сообщать о любых изменениях в тканях грудной железы (например, появлении узелков или выделений из сосков).

Почечная недостаточность

Лечение пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 10 мл/мин) необходимо проводить с осторожностью, поскольку применение препарата у таких пациентов не изучалось.

Гипотония

Ортостатическая: Как и при применении других антагонистов α_1 -адренорецепторов, при применении тамсулозина может наблюдаться снижение артериального давления, в редких случаях приводящее к обморокам. Пациенты, начинающие лечение препаратом Дуодарт, должны быть предупреждены о необходимости сесть или лечь при первых признаках ортостатической гипотонии (головокружение, слабость) до тех пор, пока симптомы не пройдут.

Для того, чтобы минимизировать возможность развития ортостатической гипотонии, перед началом лечения ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5) пациент должен быть гемодинамически стабилен на терапии другими антагонистами α_1 -адренорецепторов.

Симптоматическая: Требуется соблюдать осторожность при совместном применении альфа-адреноблокаторов, включая тамсулозин, с ингибиторами ФДЭ-5 (например, силденафил, тадалафил, вardenafil). Антагонисты α_1 -адренорецепторов и ингибиторы ФДЭ-5 являются сосудорасширяющими средствами, которые могут снижать артериальное давление. Одновременное применение лекарственных средств из данных двух классов могут вызвать симптоматическую гипотонию.

Флоппи-ирис синдром

Интраоперационный синдром атоничной радужки (IFIS, вид синдрома маленького зрачка) наблюдался при операциях по поводу катаракты у некоторых пациентов, находящихся на лечении тамсулозином или получавших его ранее. Синдром атоничной радужки может привести к увеличению риска количества осложнений в ходе и после операций. В связи с этим не рекомендуется начинать терапию препаратом Дуодарт у пациентов, которым запланировано проведение операции по поводу катаракты.

При передоперационном обследовании офтальмохирургу следует уточнить, принимает ли пациент или принимал ли ранее Дуодарт, для возможности подготовки к операции и принятия адекватных мер при возникновении атонии радужки в ходе операции.

Отмена тамсулозина за 1 – 2 недели до операции по поводу катаракты считается благоприятной, но польза и период времени отмены препарата до операции по поводу катаракты не установлены.

Негерметичность капсулы

Дутастерид абсорбируется через кожу, поэтому женщины, дети и подростки должны избегать контакта с поврежденными капсулами. В случае контакта с поврежденными капсулами необходимо сразу промыть соответствующий участок кожи водой с мылом.

Ингибиторы CYP3A4 и CYP2D6

Одновременное применение тамсулозина с сильными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазол), и в меньшей степени с сильными ингибиторами CYP2D6 (например, пароксетин) может приводить к повышению экспозиции тамсулозина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Поэтому

8801 - 2019

не рекомендуется применять тамсулозин у пациентов, принимающих сильные ингибиторы CYP3A4. Следует с осторожностью применять тамсулозин у пациентов, принимающих умеренные ингибиторы CYP3A4, сильные или умеренные ингибиторы CYP2D6, комбинацию ингибиторов CYP3A4 и CYP2D6, или у пациентов с медленным метаболизмом CYP2D6.

Нарушение функции печени

Применение лекарственного средства Дуодарт у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалось. Поэтому Дуодарт следует с осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции печени от легкой до умеренной степени.

Вспомогательные вещества

Лекарственное средство содержит краситель желтый (E110), который может вызывать аллергические реакции.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ДВИЖУЩИМИСЯ МЕХАНИЗМАМИ

Не проводилось исследований, изучавших влияние препарата Дуодарт на вождение автомобиля и работу с механизмами.

Следует информировать пациентов о том, что при лечении лекарственным средством Дуодарт могут возникать симптомы, связанные с ортостатической гипотонией, такие как головокружение.

ФОРМА ВЫПУСКА

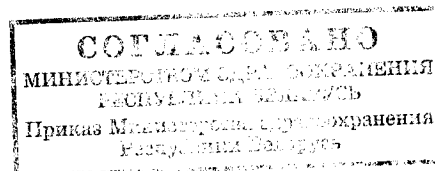
По 30, 90 капсул во флакон из полиэтилена высокой плотности, укупоренный завинчивающейся крышкой с пластмассовой прокладкой, с устройством против вскрытия флакона детьми. Флакон снабжен мембраной из фольги алюминиевой, которая является контролем первого вскрытия.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

**СРОК ГОДНОСТИ**

2 года.

Не использовать после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Каталент Германи Шорндорф ГмбХ /

Catalent Germany Schorndorf GmbH

Штейнбейсштрассе 1 и 2, 73614 Шорндорф, Германия /

Steinbeisstrasse 1 and 2, 73614 Schorndorf, Germany

ЗА ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ОБРАЩАТЬСЯ ПО АДРЕСУ:

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО ООО «ГЛАКСОСМИТКЛЯЙН ЭКСПОРТ ЛТД» (ВЕЛИКОБРИТАНИЯ) В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

220039, г. Минск, ул. Воронянского 7А, офис 400

НД РБ

Тел.: +375 17 213 20 16; факс: +375 17 213 18 66

8801 - 2019

Права на обладание товарными знаками принадлежат группе компаний GSK.
©2018 Группа компаний GSK или их правообладатель.

