

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «3» октября 2017 г.
№ N010848

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Дуодарт®**

Торговое название

Дуодарт®

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Капсулы

Состав

Состав мягкой желатиновой капсулы

активное вещество - дутастерид 0.5 мг,

вспомогательные вещества: моно- и диглицериды каприловой/каприновой кислоты, бутилгидрокситолуол (Е 321),

состав оболочки капсулы: желатин, глицерин, титана диоксид (Е171), железа (III) оксид желтый (Е172),

Состав пеллет с тамсулозина гидрохлоридом

Ядро пеллеты

активное вещество - тамсулозина гидрохлорид 0.4 мг,

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, сополимер метакриловой кислоты – этакрилата (1:1) 30 % дисперсия, тальк, триэтилцитрат,

Оболочка пеллеты:

Сополимер метакриловой кислоты – этакрилата (1:1) 30 % дисперсия, тальк, триэтилцитрат,

Твердая капсула из гипромеллозы

Каррагенан (Е407), калия хлорид, титана диоксид (Е 171), железа (III) оксид красный (Е 172), краситель желтый (Е110), вода очищенная, гипромеллоза-2910, воск карнаубский, крахмал кукурузный,

Состав чернил черных(SW-9010 либо SW-9008)

Шеллак, пропиленгликоль, железа (II, III) оксид черный (Е172), калия гидроксид.

Описание

Продолговатые твердые капсулы из гипромеллозы размером №00, с коричневым корпусом и оранжевой крышечкой, на которой черными чернилами нанесен код GS 7CZ.

Содержимое капсул: одна продолговатая непрозрачная матово-желтого цвета мягкая желатиновая капсула, содержащая дутастерид, и пеллеты от белого до почти белого цвета, содержащие тамсулозина гидрохлорид.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения доброкачественной гипертрофии простаты. Альфа-адреноблокаторы. Тамсулозин и дутастерид.

Код АТХ G04CA52

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

После приема одной дозы дутастерида 0.5 мг максимальная концентрация препарата в сыворотке достигается в течение 1-3 ч.

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

Тамсулозина гидрохлорид хорошо всасывается в кишечнике и обладает почти 100 % биодоступностью. Тамсулозина гидрохлорид характеризуется линейной кинетикой, как при однократном, так и при многократном режиме дозирования. При однократном режиме дозирования равновесная концентрация тамсулозина гидрохлорида достигается к 5-му дню. Всасывание тамсулозина гидрохлорида замедляется после приема пищи. Одинаковый уровень всасывания может быть достигнут в том случае, если пациент принимает тамсулозина гидрохлорид ежедневно, через 30 минут после одного и того же приема пищи.

Распределение

Фармакокинетические данные однократного и многократного приемов дутастерида свидетельствует о большом объеме его распределения (от 300 до 500 л). Дутастерид обладает высокой степенью связывания с белками плазмы (>99,5 %).

При ежедневном приеме концентрация дутастерида в сыворотке достигает 65 % от стационарного уровня через 1 месяц и примерно 90 % от этого уровня через 3 месяца. Стационарные концентрации дутастерида в сыворотке (C_{ss}), равные примерно 40 нг/мл, достигаются через 6 месяцев ежедневного приема 0,5 мг этого препарата. В сперме, как и в сыворотке, стационарные концентрации дутастерида тоже достигаются через 6 месяцев. Через 52 недели лечения концентрации дутастерида в сперме составляли в среднем 3,4 нг/мл (от 0,4 до 14 нг/мл). Из сыворотки в сперму попадает примерно 11,5 % дутастерида.

Тамсулозина гидрохлорид большей частью связывается с белками плазмы крови (от 94 % до 99 %), преимущественно с альфа-1 кислым гликопротеином с широким диапазоном концентраций (от 20 до 600 нг/мл). Видимый средний равновесный объем распределения у 10 здоровых взрослых мужчин при внутривенном назначении составил

16 л.

Метаболизм

In vitro дутастерид метаболизируется ферментом CYP-3A4 системы цитохрома P-450 до двух малых моногидроксилированных метаболитов; вместе с тем на него не действуют ферменты этой системы CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 и CYP2D6.

После достижения стационарной концентрации дутастерида в сыворотке с помощью масс-спектрометрического метода обнаруживают неизменный дутастерид, 3 основных метаболита (4'-гидроксидутастерид, 1,2 - дигидродутастерид и 6 - гидроксидутастерид) и 2 малых метаболита (6,4'-дигидроксидутастерид и 15-гидроксидутастерид).

Тамсулозина гидрохлорид преимущественно метаболизируется в печени при помощи ферментов системы цитохрома P450, и менее 10 % дозы экскретируется почками в неизменном виде. Фармакокинетический профиль метаболитов у человека изучен не был, но результаты *in vitro* показывают, что CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм тамсулозина, так же как другие изоформы CYP, таким образом, сопутствующее применение препаратов, ингибирующих метаболизм этих ферментов, может приводить к повышению уровня тамсулозина. Метаболиты тамсулозина гидрохлорида подвергаются конъюгации с глюкуронидами или сульфатами перед экскрецией почками.

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика дутастерида может быть описана как процесс абсорбции первого порядка и два параллельных процесса элиминации, один насыщаемый (т. е. зависящий от концентрации) и один – ненасыщаемый

(т. е. не зависящий от концентрации). При низких концентрациях в сыворотке (менее 3 нг/мл) дутастерид быстро выводится с помощью обоих процессов элиминации. После однократного приема дутастерид быстро элиминируется из организма и имеет короткий период полувыведения, равный 3 – 9 дням.

При концентрациях в сыворотке выше 3 нг/мл клиренс дутастерида происходит медленнее (0,35 – 0,58 л/ч), преимущественно посредством линейного ненасыщаемого процесса элиминации с конечным периодом полувыведения 3 – 5 недель. При терапевтических концентрациях, на фоне ежедневного приема препарата Дуодарт®, преобладает более медленный клиренс дутастерида; общий клиренс носит линейный и не зависящий от концентрации характер.

Выведение

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

Через почки у человека экскретируются следовые количества неизменного дутастерида (менее 0,1 % дозы).

При приеме терапевтических доз дутастерида его конечный период полувыведения составляет 3 – 5 недель.

Дутастерид обнаруживается в сыворотке (в концентрациях выше 0,1 нг/мл) до 4 – 6 месяцев после прекращения его приема.

Тамсулозина гидрохлорид и его метаболиты главным образом выводятся почками, при этом около 10 % препарата выделяется в неизменном виде с мочой. Период полувыведения тамсулозина гидрохлорида составляет 5 – 7 часов.

Пожилые мужчины

Фармакокинетику и фармакодинамику изучали у 36 здоровых мужчин в возрасте от 24 до 87 лет после приема одной дозы (5 мг) дутастерида. Между разными возрастными группами не было статистически значимых различий по таким фармакокинетическим параметрам дутастерида, как AUC (площадь под фармакокинетической кривой) и C_{max} (максимальная концентрация). Не было обнаружено также статистически значимых различий в периодах полувыведения дутастерида между возрастной группой 50 – 69 лет и возрастной группой старше 70 лет, в которую входит большинство мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ).

Между возрастными группами не было значимых различий в степени снижения уровней ДГТ. Эти результаты демонстрируют отсутствие необходимости снижать дозу дутастерида у пожилых пациентов.

Показатели AUC и период полувыведения тамсулозина могут удлиняться у пожилых пациентов по сравнению с молодыми здоровыми мужчинами. Клиренс в целом не зависит от связывания тамсулозина с альфа-1 кислым гликопротеином, но уменьшается с возрастом, приводя к увеличению AUC примерно на 40% у пациентов 55-75 лет по сравнению с пациентами 20-32 лет.

Почечная недостаточность

Влияние почечной недостаточности на фармакокинетику дутастерида не было изучено, но так как менее 0.1% дутастерида обнаруживается в моче после приема препарата в дозе 0.5 мг, нет необходимости в коррекции дозы дутастерида у пациентов с почечной недостаточностью.

Влияние тамсулозина изучалось у пациентов с легкой и средней степенью почечной недостаточности - нет необходимости в коррекции дозы тамсулозина у таких пациентов. Нет данных по применению тамсулозина у пациентов с терминальной стадией почечной патологии.

Печеночная недостаточность

Влияние дутастерида на пациентов с печеночной недостаточностью не изучалось, однако вследствие его преимущественно печеночного метаболизма, ожидается увеличение экспозиции дутастерида у таких пациентов.

Не требуется коррекции дозы тамсулозина у пациентов со средней степенью печеночной недостаточности. Нет данных по применению тамсулозина у пациентов с тяжелой степенью патологии печени.

Фармакодинамика

Дуодарт® - комбинированный препарат дутастерида и тамсулозина с комплиментарным механизмом действия.

Дутастерид – двойственный ингибитор 5 α -редуктазы. Он подавляет активность изоферментов 5 α -редуктазы 1-го и 2-го типов, которые ответственны за превращение тестостерона в 5 α -дигидротестостерон. Дигидротестостерон (ДГТ) является основным андрогеном, ответственным за гиперплазию железистой ткани предстательной железы. Дутастерид снижает уровень ДГТ, уменьшает размеры предстательной железы, уменьшает симптомы заболевания, приводит к улучшению мочеиспускания,

снижению риска возникновения острой задержки мочи и потребности в хирургическом лечении.

Влияние на концентрацию дигидротестостерона (ДГТ) и тестостерона

Максимальное влияние дутастерида на снижение концентраций ДГТ является дозозависимым и наблюдается через 1 – 2 недели после начала лечения. Через 1 – 2 недели приема дутастерида в дозе 0,5 мг в сутки медианные значения концентраций ДГТ в сыворотке снижаются на 85 – 90 % соответственно.

У пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) при приеме дутастерида в дозе 0.5 мг в сутки средние показатели снижения уровня ДГТ составили 94% в течение первого года и 93% - в течение второго года терапии; средние показатели тестостерона в сыворотке увеличились на 19% в течение первого и второго годов лечения. Данный эффект обусловлен снижением уровня 5-альфа редуктазы и не ведет к развитию каких-либо известных побочных реакций.

Тамсулозина гидрохлорид – блокатор постсинаптических α_{1a} -адренорецепторов, находящихся в гладкой мускулатуре предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры. Блокада α_{1a} -адренорецепторов приводит к снижению тонуса гладкой мускулатуры предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры и улучшению оттока мочи. Одновременно уменьшаются как обструктивные симптомы, так и ирритативные симптомы, обусловленные повышенным тонусом гладкой мускулатуры и детрузорной гиперактивностью при ДГПЖ.

Показания к применению

- лечение и предупреждение прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы (уменьшение ее размеров, уменьшение симптомов заболевания, улучшение мочеиспускания, снижение риска возникновения острой задержки мочи и потребности в хирургическом лечении)

Способ применения и дозы

Взрослые мужчины (включая пожилых)

1 капсула (0,5 мг/0,4 мг) внутрь, один раз в сутки, спустя 30 минут после одного и того же приема пищи, запивая водой. Капсулы следует принимать целиком, не вскрывая и не разжевывая, так как контакт содержимого капсулы со слизистой ротовой полости может вызывать воспалительные явления со стороны слизистой.

Пациенты с нарушениями функции почек

В настоящее время нет данных по применению препарата Дуодарт® у пациентов с нарушениями функции почек. Нет необходимости в коррекции дозы у данной когорты пациентов.

Пациенты с нарушениями функции печени

В настоящее время нет данных по применению препарата Дуодарт® у пациентов с нарушениями функции печени.

Применять с осторожностью у пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности. Препарат Дуодарт® противопоказан пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности.

Побочные действия

Частота возникновения нежелательных явлений, выявленных в клинических исследованиях: Часто: $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечасто: $\geq 1/1000$ до $< 1/100$, редко: $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$, очень редко: $< 1/10\ 000$. В пределах каждой подгруппы КСО нежелательные явления представлены в порядке уменьшения серьезности.

Класс систем органов	Нежелательные реакции	Дутастерид+ тамсулозин ^a	Дутастерид	Тамсулозин ^c
Нарушения со стороны нервной системы	Обморок	--	--	Редко
	Головокружение	Часто	--	Часто
	Головная боль	--	--	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	Сердечная недостаточность (комплексный термин ¹)	Нечасто	Нечасто ^d	--
	Ощущение сердцебиения	--	--	Нечасто
Нарушения со стороны сосудов	Ортостатическая гипотензия	--	--	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Ринит	--	--	Нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Запор	--	--	Нечасто
	Диарея	--	--	Нечасто
	Тошнота	--	--	Нечасто
	Рвота	--	--	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Ангионевротический отек	--	--	Редко
	Синдром Стивенса-Джонсона	--	--	Очень редко
	Крапивница	--	--	Нечасто
	Сыпь Зуд	--	--	Нечасто
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Приапизм	--	--	Очень редко
	Импотенция ³	Часто	Часто ^b	--
	Изменение (снижение) либидо ³	Часто	Часто ^b	--

	Расстройство эякуляции ³	Часто	Часто ^b	Часто
	Нарушения со стороны молочной железы ²	Часто	Часто ^b	--
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Астения	--	--	Нечасто

^a Дутастерид + тамсулозин: из исследования CombAT – частота возникновения данных нежелательных явлений при проведении лечения со временем снижается, с 1 по 4 год.

^b Дутастерид: из клинических исследований монотерапии ДГПЖ.

^c Тамсулозин: из основного профиля безопасности тамсулозина в ЕС.

^d Исследование REDUCE (см. раздел 5.1).

¹ 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.

² Включает болезненность грудной железы и увеличение грудной железы.

³ Данные нежелательные явления со стороны половой функции были связаны с лечением дутастеридом (в том числе, в виде монотерапии и в комбинации с тамсулозином). Эти нежелательные явления могут сохраняться после прекращения лечения. Роль дутастерида в этом сохранении неизвестна.

Исследование REDUCE выявило более высокую частоту встречаемости рака предстательной железы с индексом Глисона 8-10 у мужчин, получающих лечение дутастеридом, в сравнении с плацебо. 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»).

Пострегистрационные данные

Нежелательные явления, которые отмечались при пострегистрационном наблюдении по всему миру, были выявлены из спонтанных пострегистрационных сообщений; поэтому фактическая частота их встречаемости неизвестна.

Дутастерид:

Нарушения со стороны иммунной системы

Неизвестно: Аллергические реакции, включая сыпь, зуд, крапивницу, локализованный отек и ангионевротический отек.

Нарушения психики

Неизвестно: Депрессия

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: Алоpecia (преимущественно в виде выпадения волос на теле), гипертрихоз.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Неизвестно: Боль в яичках и отек яичек

Тамсулозин:

Во время пострегистрационного наблюдения на фоне лечения антагонистами альфа₁-адренорецепторов, включая тамсулозин, были получены сообщения об интраоперационном синдроме дряблой радужки (ИСДР), разновидности синдрома узкого зрачка, возникающего во время операции по поводу катаракты (см. раздел «Особые указания»).

Кроме того, в связи с применением тамсулозина были отмечены фибрилляция предсердий, аритмия, тахикардия, одышка, носовое кровотечение, нечеткость зрения, нарушение зрения, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, расстройства эякуляции, ретроградная эякуляция, неспособность достичь эякуляции и сухость во рту. Частоту случаев и роль тамсулозина в возникновении этих явлений достоверно определить не удалось.

Противопоказания

- известная гиперчувствительность к тамсулозину, дутастериду, другим ингибиторам 5-альфа редуктазы или к любому другому ингредиенту препарата
- женщины
- дети и подростки до 18 лет
- тяжелая степень печеночной недостаточности
- приступы ортостатической гипотензии в анамнезе
- запланированная операция по поводу катаракты

Лекарственные взаимодействия

Не проводилось исследований по изучению межлекарственного взаимодействия для комбинации дутастерида с тамсулозина гидрохлоридом. Приведенные ниже данные отражают информацию, имеющуюся об отдельных компонентах.

Дутастерид

Дутастерид метаболизируется изоферментом CYP3A4 ферментной системы цитохрома P-450. В присутствии ингибиторов CYP3A4 концентрации дутастерида в крови могут возрастать.

При одновременном применении дутастерида с ингибиторами CYP3A4 верапамилом и дилтиаземом отмечается снижение клиренса дутастерида на 37% и 44% соответственно. Вместе с тем, амлодипин, другой блокатор кальциевых каналов, не уменьшает клиренс дутастерида.

Уменьшение клиренса дутастерида и последующее повышение его концентрации в крови при одновременном применении этого препарата и ингибиторов CYP3A4 не является значимым вследствие широкого диапазона границ безопасности этого препарата, поэтому нет необходимости снижать его дозу.

In vitro дутастерид не метаболизируется следующими изоферментами системы цитохрома P-450 человека: CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 и CYP2D6.

Дутастерид не ингибирует *in vitro* ферменты системы цитохрома P-450 человека, участвующие в метаболизме лекарственных препаратов.

Дутастерид не вытесняет варфарин, аценокоморол, фенпрокомон, диазепам и фенитоин из участков их связывания с белками плазмы, а эти препараты, в свою очередь, не вытесняют дутастерид.

Не наблюдалось какого-либо влияние на фармакокинетику и фармакодинамику совместное применение дутастерида в сочетании с тамсулозином, теразозином, варфарином, дигоксином и холистерамином.

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

Тамсулозина гидрохлорид

Имеется теоретический риск усиления гипотензивного эффекта при применении тамсулозина гидрохлорида совместно с препаратами, способными снижать артериальное давление, включая анестетики, α_1 -блокаторы и PDE5 ингибиторы. Не следует применять препарат Дуодарт® в комбинации с другими α_1 -блокаторами.

Совместное применение тамсулозина и кетоконазола (сильный ингибитор CYP3A4) приводит к увеличению показателей C_{max} и AUC тамсулозина гидрохлорида до 2.2 и 2.8 соответственно. Совместное назначение тамсулозина и пароксетина (сильный ингибитор CYP2D6) приводит к увеличению показателей C_{max} и AUC тамсулозина гидрохлорида до 1.3 и 1.6 соответственно. Совместное применение ингибиторов CYP2D6 и CYP3A4 с тамсулозином не изучалось, но при данной комбинации предполагается значительное увеличение экспозиции тамсулозина.

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 гидрохлорида (на 44%). Требуется соблюдать осторожность при совместном применении препарата Дуодарт® и циметидина.

Исчерпывающих исследований межлекарственного взаимодействия между тамсулозина гидрохлоридом и варфарином не проводилось. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении варфарина и тамсулозина гидрохлорида.

В трех исследованиях, в которых тамсулозина гидрохлорид (0,4 мг в течение семи дней, затем 0,8 мг в течение следующих семи дней) принимался вместе с ателололом, эналаприлом или нифедипином в течение трех месяцев, не было выявлено взаимодействия, следовательно, нет необходимости в коррекции дозы при использовании этих препаратов вместе с препаратом Дуодарт®.

Одновременное применение тамсулозина гидрохлорида (0,4 мг/день в течение двух дней, затем 0,8 мг/день в течение 5 – 8 дней) и разового внутривенного введения теофиллина (5 мг/кг) не приводило к изменению фармакокинетики теофиллина, следовательно, не требуется корректировки дозы.

Одновременное применение тамсулозина гидрохлорида (0,8 мг/день) и разовой внутривенной дозы фуросемида (20 мг) приводило к снижению от 11 до 12% C_{max} и AUC тамсулозина гидрохлорида, однако, ожидается, что эти изменения являются клинически несущественными и коррекции дозы не требуется.

Комбинированное применение дутастерида и тамсулозина гидрохлорида

В двух 4-летних клинических исследованиях частота развития сердечной недостаточности (композитного термина отмечавшихся событий, в основном, сердечной недостаточности и застойной сердечной недостаточности) была выше у пациентов, получавших комбинацию дутастерида и α_1 -блокатора, главным образом, тамсулозина гидрохлорида, чем у пациентов, не получавших комбинированного лечения. В двух 4-летних клинических исследованиях частота развития сердечной недостаточности оставалась низкой ($\leq 1\%$) и варьировала между исследованиями. Но в целом расхождений показателей частоты побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы не отмечалось. Не было установлено причинных связей между лечением дутастеридом (одним или в комбинации с α_1 -блокатором) и сердечной недостаточностью.

Особые указания

Дутастерид абсорбируется через кожу, поэтому женщины и дети должны избегать контакта с поврежденными капсулами. В случае контакта с поврежденными капсулами необходимо сразу промыть соответствующий участок кожи водой с мылом. Совместное применение тамсулозина и сильных ингибиторов CYP3A4 (например кетоконазола) или, в меньшей степени, CYP2D6 (например пароксетина) может привести к увеличению экспозиции тамсулозина. Таким образом, применение тамсулозина в комбинации с сильными ингибиторами CYP3A4 не рекомендуется и должно назначаться с осторожностью у пациентов, принимающих умеренно активный ингибитор CYP3A4 (например эритромицин), сильный или умеренный ингибитор CYP2D6, комбинацию ингибиторов CYP3A4 и CYP2D6, или у пациентов с известной слабой метаболической активностью CYP2D6.

Так как период полувыведения дутастерида составляет 3-5 недель и метаболизируется преимущественно в печени, препарат Дуодарт® следует применять с осторожностью у пациентов с наличием заболеваний печени.

Комбинированная терапия тамсулозином гидрохлоридом и развитие сердечной недостаточности

В двух 4-летних клинических исследованиях частота развития сердечной недостаточности (композитного термина отмечавшихся событий, в основном, сердечной недостаточности и застойной сердечной недостаточности) была выше у пациентов, получавших комбинацию дутастерида и α_1 -блокатора, главным образом, тамсулозина гидрохлорида, чем у пациентов, не получавших комбинированного лечения. В двух 4-летних клинических исследованиях частота развития сердечной недостаточности оставалась низкой ($\leq 1\%$) и варьировала между исследованиями. Но в целом расхождений показателей частоты побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы не отмечалось. Не было установлено причинных связей между лечением дутастеридом (одним или в комбинации с α_1 -блокатором) и сердечной недостаточностью.

Влияние на выявление простат-специфического антигена (ПСА) и рака предстательной железы

У пациентов с ДГПЖ необходимо проводить пальцевое ректальное исследование и другие методы исследования предстательной железы до начала лечения препаратом

Дуодарт® и периодически повторять эти исследования в процессе лечения для исключения развития рака предстательной железы.

Определение концентраций ПСА в сыворотке является важным компонентом процесса скрининга, направленного на выявление рака предстательной железы.

После 6-месячной терапии дутастерид снижает сывороточные уровни ПСА у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы примерно на 50 %.

Пациентам, принимающим препарат Дуодарт®, должен быть определен новый базовый уровень ПСА после 6 месяцев терапии.

Любое стабильное повышение уровня ПСА относительно наименьшего значения при лечении препаратом Дуодарт® может свидетельствовать о развитии рака предстательной железы (в частности, рака предстательной железы с высокой степенью дифференцировки по шкале Глисона) 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.

Уровень общего ПСА возвращается к исходному значению в течение 6 месяцев после отмены дутастерида.

Соотношение содержания свободного ПСА к общему остается постоянным даже на фоне терапии дутастеридом. При выражении данного соотношения в долях для выявления рака предстательной железы у мужчин, получающих дутастерид, коррекции этой величины не требуется.

Риск развития рака молочной железы

В клинических исследованиях в ходе лечения ДГПЖ было выявлено 2 случая развития рака молочной железы у пациентов, применявших дутастерид. Первый случай развился через 10 недель после начала терапии, второй – через 11 месяцев; также был выявлен 1 случай рака молочной железы у пациента из группы плацебо. Соотношение между долгосрочным приемом дутастерида и риском развития рака молочной железы неизвестно.

Рак простаты

В клиническом исследовании на протяжении 4 лет у 1517 из более чем 8000 мужчин с предварительными отрицательными результатами биопсии и уровнем ПСА 2.5-10 нг/мл, был диагностирован рак простаты. Наблюдалась более высокая частота развития рака у пациентов из группы дутастерида (n=29, 0.9%) в сравнении с группой, получавшей плацебо (n=19, 0.6%). Не было установлено взаимодействия между приемом дутастерида и степенью рака простаты. Мужчины, принимающие дутастерид, должны регулярно обследоваться на риск возникновения рака простаты, включая проведение ПСА теста.

Гипотония

Как и при применении любых α_1 -блокаторов, при применении тамсулозина гидрохлорида может возникать *ортостатическая* гипотония, в редких случаях приводящая к обморокам.

Пациенты, начинающие лечение препаратом Дуодарт®, должны быть предупреждены о необходимости сесть или лечь при первых признаках ортостатической гипотонии (головокружение) до тех пор, пока головокружение не пройдет.

Во избежание развития *симптоматической* гипотонии следует соблюдать осторожность при совместном назначении α_1 -блокаторов и PDE5 ингибиторов, так как данные препараты относятся к группе вазодилататоров и могут приводить к снижению кровяного давления.

Флоппи-ирис-синдром

Интраоперационный синдром атоничной радужки (IFIS, вид синдрома маленького зрачка) наблюдался при операциях по поводу катаракты у некоторых пациентов, получавших α_1 -блокаторы, включая тамсулозина гидрохлорид. Синдром атоничной радужки может увеличить риск осложнений во время и после операций.

При передооперационном обследовании офтальмохирургу следует уточнить, принимает ли пациент комбинацию дутастерида с тамсулозина гидрохлоридом для возможности подготовки к операции, и принятия адекватных мер при возникновении атонии радужки интраоперационно.

Отмена тамсулозина гидрохлорид 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.

Нарушение функции печени

В настоящее время нет данных по применению препарата Дуодарт® 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 Дуодарт® пациентов с нарушениями функции печени.

Беременность и период лактации

Препарат Дуодарт® противопоказан для применения у женщин.

Нет данных о выделении дутастерида или тамсулозина с грудным молоком.

Использование дутастерида не изучалось у женщин, т.к. доклинические данные предполагают, что подавление уровня ДГТ в циркуляции может нарушать формирование наружных гениталий у плодов мужского пола, если мать во время беременности получала дутастерид.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

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

Следует информировать пациентов о возможности возникновения симптомов, связанных с ортостатической гипотензией, таких как головокружение. Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Отсутствуют данные относительно передозировки при приеме комбинации дутастерида с тамсулозина гидрохлоридом. Приведенные ниже данные отражают информацию, имеющуюся об отдельных компонентах.

Дутастерид

Симптомы: при применении дутастерида в дозе до 40 мг/день (в 80 раз выше терапевтической дозы) в течение 7 дней нежелательных явлений не отмечалось. 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.

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

Тамсулозина гидрохлорид

Симптомы: при передозировке тамсулозина гидрохлоридом возможно развитие острой гипотензии.

Лечение: симптоматическая терапия. Артериальное давление может восстановиться при принятии человеком горизонтального положения. При отсутствии эффекта можно применить средства, увеличивающие объем циркулирующей крови и, если необходимо, сосудосуживающие средства. Необходимо контролировать функцию почек. Маловероятно, что диализ будет эффективен, так как тамсулозина гидрохлорид связан с белками плазмы на 94 – 99%.

Форма выпуска и упаковка

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

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Catalent Germany Schorndorf GmbH, Германия
(Steinbeisstrasse 2, Schorndorf, D-73614)

Упаковщик

Catalent Germany Schorndorf GmbH, Германия
(Steinbeisstrasse 2, Schorndorf, D-73614)

Владелец регистрационного удостоверения

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Германия
(Theresienhohe 11, 80339, Munchen)

Право на обладание товарными знаками принадлежит группе компаний GSK

Адрес организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «ГСК Казахстан»

050059, г. Алматы, ул. Фурманова, 273

Номер телефона: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Номер факса: + 7 727 258 28 90

Адрес электронной почты: kaz.med@gsk.com

*Утвержденную инструкцию по медицинскому применению также смотрите
на сайте www.dari.kz*