

Состав

действующие вещества: дутастерид, тамсулозина гидрохлорид;

1 капсула содержит дутастерида 0,5 мг и тамсулозина гидрохлорида 0,4 мг;

вспомогательные вещества: монодиглицериды кислоты каприловой, бутилгидрокситолуол (Е 321), желатин, глицерин, титана диоксид (Е 171), железа оксид желтый (Е172), триглицериды средней цепи и лецитин; целлюлоза микрокристаллическая, метакрилатного сополимера дисперсия, тальк, триэтилцитрат;

оболочка твердой капсулы: каррагинан (Е 407), калия хлорид, титана диоксид (Е 171), FD & C Yellow 6 (Е 110), гипромеллоза, воск карнаубский, крахмал кукурузный, железа оксид красный (Е172), SW-9008 Black Ink (шеллак, пропиленгликоль, железа оксид черный (Е172), калия гидроксид).

Лекарственная форма

Капсулы твердые.

Основные физико-химические свойства: твердая капсула удлиненной формы с корпусом коричневого цвета и крышечкой оранжевого цвета с маркировкой GS черными чернилами.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, применяемые при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Антагонист $\alpha 1$ -адренорецепторов. Код АТХ G04C A52.

Фармакодинамика

Дуодарт является комбинацией двух лекарственных средств: дутастерида, двойного ингибитора 5α -редуктазы (5 АРИ), и тамсулозина гидрохлорида, антагониста адренорецепторов $\alpha 1a$ и $\alpha 1d$. Эти лекарственные средства имеют взаимодополняющий механизм действия, благодаря которому происходит быстрое ослабление мочеиспускания, снижается риск острой задержки мочи (ОЗМ) и уменьшается вероятность необходимости проведения хирургической операции по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Не ожидается, что фармакодинамические эффекты фиксированной дозированной комбинации дутастерида и тамсулозина отличаться от тех, что получены при одновременном применении дутастерида и тамсулозина как

отдельных компонентов.

Дутастерид

Дутастерид подавляет активность как 1-го, так и 2-го типа изоферментов 5-альфа-редуктазы, которые отвечают за превращение тестостерона в дигидротестостерон (ДГТ). ДГТ является андрогеном, который в первую очередь отвечает за рост предстательной железы и развитие доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Тамсулозин подавляет активность адrenoрецепторов α_{1a} и α_{1d} в стромальных гладкой мускулатуре предстательной железы и шейке мочевого пузыря. Примерно 75% рецепторов α_1 в предстательной железе являются рецепторами подтипа α_{1a} .

Тамсулозин

Тамсулозин повышает максимальную скорость тока мочи за счет снижения тонуса гладких мышц уретры и предстательной железы, устраняет обструкцию. Препарат также снижает выраженность симптомов раздражения и обструкции, в развитии которых существенную роль играет недержание мочи и сокращение гладких мышц нижних отделов мочевыводящих путей. Такой эффект достигается при длительной терапии. Необходимость оперативного вмешательства или катетеризации значительно снижается.

Антагонисты α_1 -адренорецепторов могут уменьшать кровяное давление путем снижения общего периферического сопротивления. Во время исследования влияния тамсулозина не наблюдалось клинически значимого снижения кровяного давления.

Фармакокинетика

Между введением комбинации дутастерид-тамсулозин и одновременным введением доз дутастерида и тамсулозина в капсулах отдельно была продемонстрирована биоэквивалентность.

Исследование биоэквивалентности однократных доз было проведено как натощак, так и после приема пищи. По сравнению с состоянием натощак, в случае применения после приема пищи наблюдалось 30% снижение C_{max} (максимальной концентрации) тамсулозина в составе комбинации дутастерид-тамсулозин. Еда не влияла на AUC (площадь под фармакокинетической кривой) тамсулозина.

Всасывания

Дутастерид

После приема внутрь однократной дозы 0,5 мг дутастерида время до достижения его максимальной концентрации в сыворотке крови составил 1 - 3 часа. Биодоступность составляла около 60%. Прием пищи не влияет на биодоступность дутастерида.

Тамсулозин

Тамсулозин всасывается из кишечника и почти полностью биодоступным. Как скорость, так и степень всасывания тамсулозина снижаются, если его принимают в течение 30 минут после еды. Равномерность поглощения обеспечивается приемом Дуодарта в одно и то же время суток после приема однотипной пищи. Концентрация тамсулозина в плазме крови пропорциональна дозе.

После однократного приема тамсулозина после еды пиковая концентрация в плазме крови достигается через 6 часов. Равновесная концентрация достигается на 5-й день многократного введения. Средняя равновесная концентрация (C_{max}) у пациентов приблизительно на две трети выше концентрацию после однократного введения тамсулозина. Хотя это явление наблюдалось у пациентов пожилого возраста, того же результата можно ожидать и у более молодых пациентов.

Распределение

Дутастерид

Дутастерид имеет большой объем распределения (300-500 л) и высокую связываемость с белками плазмы (> 99,5%). После ежедневного введения доз концентрация дутастерида в сыворотке крови достигает 65% равновесной концентрации через 1 месяц и примерно 90% - через 3 месяца.

Равновесная концентрация в сыворотке крови (C_{ss}), которая составляет примерно 40 нг / мл, достигается через 6 месяцев введения дозы 0,5 мг в сутки. Среднее значение поступления дутастерида из сыворотки крови в семенную жидкость составляет 11,5%.

Тамсулозин

У мужчин тамсулозин связывается с белками плазмы примерно на 99%. Объем распределения небольшим (примерно 0,21 / кг).

Метаболизм

Дутастерид

Дутастерид активно метаболизируется *in vivo*. В условиях *in vitro* дутастерид метаболизируется цитохромом P450 3A4 и 3A5, образуя три моногидроксильованих метаболиты и один дигидроксильований метаболит.

После приема внутрь дутастерида в дозе 0,5 мг / сут до достижения равновесной концентрации 1,0-15,4% (среднее значение - 5,4%) введенной дозы дутастерида выделяется в кал в неизмененном виде. Остальные выделяется в кал в виде 4 основных метаболитов, содержащих 39%, 21%, 7% и 7% каждой из веществ, связанных с лекарственным средством, и 6 второстепенных метаболитов (менее 5% каждый). В моче человека выявлено лишь незначительное количество неизмененного дутастерида (менее 0.1% дозы).

Тамсулозин

Энантимерно биоконверсия с тамсулозина гидрохлорида [R (-) изомер] в S (+) изомер у человека не происходит. Тамсулозина гидрохлорид активно метаболизируется ферментами цитохрома P450 в печени, и менее 10% дозы выделяется с мочой в неизмененном виде. Но фармакокинетический профиль метаболитов у человека не установлена. Результаты исследований *in vitro* указывают на то, что к метаболизму тамсулозина привлекаются ферменты CYP3A4 и CYP2D6, а также незначительным является участие других изоферментов CYP.

Подавление активности ферментов, участвующих в печеночном метаболизме, может привести к повышенной действия тамсулозина. Перед выводом с мочой метаболиты тамсулозина гидрохлорида подвергаются широкому связке с глюкуронидом или сульфатом.

Вывод

Дутастерид

Вывод дутастерида зависит от дозы, и этот процесс следует описывать как таковой, что происходит двумя параллельными путями: один является насыщаемая при клинически значимых концентрациях, а второй - ненасыщаемой. При низких концентрациях в сыворотке крови (менее 3 нг / мл) дутастерид быстро выводится как зависимым от концентрации, так и независимым от концентрации путем. При применении однократных доз 5 мг или меньших доз были выявлены признаки быстрого клиренса и установлено период полувыведения, который длится от 3 до 9 дней.

При терапевтических концентрациях после повторного введения дозы 0,5 мг / сутки доминирует медленнее, линейный путь вывода, а период полувыведения составляет примерно 3-5 недель.

Тамсулозин

Тамсулозин и его метаболиты выводятся преимущественно с мочой, в которой примерно 9% дозы присутствуют в виде неизмененной активного вещества.

После внутривенного или перорального введения в лекарственной форме с немедленным высвобождением период полувыведения тамсулозина, содержащийся в плазме крови колеблется в диапазоне от 5 до 7 часов. Через фармакокинетику, регулирующую скоростью поглощения, в случае с тамсулозином в капсулах с модифицированным высвобождением, настоящий период полувыведения тамсулозина, принятого после еды, составляет примерно 10 часов, а в равновесной концентрации у пациентов - примерно 13 часов.

Пациенты пожилого возраста

Дутастерид

Фармакокинетика дутастерида оценивалась в 36 здоровых мужчин в возрасте от 24 до 87 лет после введения однократной дозы 5 мг. Значительной зависимости влияния дутастерида от возраста пациента не наблюдалось, но период полувыведения был короче у мужчин в возрасте до 50 лет. Статистических различий в периоде полувыведения не было при сравнении группы 50-69-летних испытуемых с группой испытуемых старше 70 лет.

Тамсулозин

Перекрестное сравнительное исследование общего воздействия тамсулозина гидрохлорида (AUC (площади под фармакокинетической кривой)) и периода полувыведения указывает на то, что фармакокинетическая действие тамсулозина гидрохлорида может быть немного продолжительнее у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми здоровыми добровольцами мужского пола. Собственный клиренс не зависит от связывания тамсулозина гидрохлорида с альфа-1-кислым гликопротеином, но снижается с возрастом пациента, в результате чего общее действие является на 40% сильнее (AUC) у пациентов в возрасте от 55 до 75 лет по сравнению с действием у пациентов в возрасте 20-32 года.

Почечная недостаточность

Дутастерид

Влияние почечной недостаточности на фармакокинетику дутастерида не изучались. Но в моче человека оказывается менее 0,1% дозы дутастерида 0,5 мг в равновесной концентрации, поэтому клинически значимого повышения

концентрации дутастерида в плазме крови у пациентов с почечной недостаточностью ожидать не следует (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Тамсулозин

Фармакокинетика тамсулозина гидрохлорида сравнивалась у 6 пациентов с почечной недостаточностью слабого до умеренного ($30 \leq \text{CL}_{\text{Cr}} < 70$ мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$) или от умеренной до тяжелой ($10 \leq \text{CL}_{\text{Cr}} < 30$ мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$) степени и в 6 исследуемых с нормальным клиренсом ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 90$ мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$). В то время как в общей концентрации тамсулозина гидрохлорида в плазме крови наблюдалось изменение в результате переменного связывания с альфа-1-кислым гликопротеином, концентрация несвязанного (активного) тамсулозина гидрохлорида, а также собственный клиренс оставались относительно стабильными. Поэтому пациентам с почечной недостаточностью требуется коррекция дозы тамсулозина гидрохлорида в капсулах. Но пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 10$ мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$) не исследовали.

Печеночная недостаточность

Дутастерид

Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику дутастерида не изучали (см. Раздел «Противопоказания»). Поскольку дутастерид выводится преимущественно путем метаболизма, ожидается, что уровни дутастерида в плазме крови этих пациентов будут повышенными, а период полувыведения - длительным (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

Тамсулозин

Фармакокинетику тамсулозина гидрохлорида сравнивали у 8 пациентов с умеренным нарушением функции печени (классификация по Чайлд - Пью: степени А и В) и в 8 исследуемых с нормальной функцией печени. В то время как изменение в общей концентрации тамсулозина гидрохлорида в плазме наблюдалась в результате переменного связывания с альфа-1-кислым гликопротеином, концентрация несвязанного (активного) тамсулозина гидрохлорида не претерпела значительных изменений, отмечалась только умеренная (32%) изменение собственного клиренса несвязанного тамсулозина гидрохлорида. Поэтому пациенты с умеренным нарушением функции печени не требуется коррекции дозы тамсулозина гидрохлорида. Действие тамсулозина гидрохлорида не изучалось у пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

Сердечная недостаточность

В 4-летнем клиническом исследовании применения дутастерида в сочетании с тамсулозином для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы в 4844 мужчин (исследование CombAT) частота возникновения сердечной недостаточности (собирательное понятие) в группе комбинированной терапии была выше (14/1610, 0,9%), чем в любой группе монотерапии дутастеридом (4/1623, 0,2%) или тамсулозином (10/1611, 0,6%).

В отдельном 4-летнем клиническом сравнительном исследовании плацебо с химической профилактикой дутастеридом с участием 8231 человека в возрасте от 50 до 75 лет с предварительным негативными данными биопсии раком предстательной железы и исходным уровнем PSA между 2,5 нг / мл и 10,0 нг / мл у мужчин от 50 до 60 лет или 3 нг / мл и 10,0 нг / мл у мужчин старше 60 лет (исследования REDUCE) было установлено, что частота возникновения сердечной недостаточности у пациентов, принимавших дутастерид 0,5 мг 1 раз в день (30/4105, 0,7%), была выше по сравнению с пациентами, которые принимали плацебо (16/4126, 0,4%). Ретроспективный анализ этого исследования показал высокую частоту сердечной недостаточности у пациентов, принимавших дутастерид и альфа-блокатор одновременно (12/1152, 1,0%) по сравнению с субъектами, которые принимали дутастерид без альфа-блокатора (18/2953 0,6%), плацебо и альфа-блокатор (1/1399, <0,1%) или плацебо без альфа-блокатора (15/2727, 0,6%). Причинной взаимосвязи между применением дутастерида (самостоятельно или в комбинации с альфа-блокаторами) и возникновением сердечной недостаточности установлено не было (см. Раздел «Особенности применения»).

Рак предстательной железы и низкодифференцированные опухоли

В 4-летнем исследовании, в котором изучали действие дутастерида по сравнению с плацебо, в 8231 мужчины в возрасте от 50 до 75 лет с предварительным негативными данными биопсии раком предстательной железы и исходным уровнем PSA между 2,5 нг / мл и 10,0 нг / мл у мужчин в возрасте от 50 до 60 лет или 3 нг / мл и 10,0 нг / мл у мужчин в возрасте от 60 лет (исследования REDUCE) 6706 субъектам было проведено игольную биопсию простаты (обязательное по первоначальному протоколу), данные которой были использованы для анализа дифференцировки по шкале Глисона. В исследовании было выявлено 1517 пациентов с диагнозом рак простаты. Большинство опухолей простаты (70%), выявленных с помощью биопсии, в обеих группах лечения имели высокий уровень дифференцировки (5-6 баллов по шкале Глисона).

В группе дутастерида зарегистрировано более высокую частоту ($n = 29, 0,9\%$) низкодифференцированные рака простаты (8-10 баллов по шкале Глисона) по сравнению с группой плацебо ($n = 19, 0,6\%$) ($p = 0,15$). В первые 2 года исследования количество пациентов с раком предстательной железы с показателем 8-10 баллов по шкале Глисона была одинаковой в группе дутастерида ($n = 17, 0,5\%$) и в группе плацебо ($n = 18, 0,5\%$). В течение 3-4-го годов исследования большее количество случаев рака предстательной железы с показателем 8-10 баллов по шкале Глисона была диагностирована в группе дутастерида ($n = 12, 0,5\%$) по сравнению с группой плацебо ($n = 1, <0, 1\%$) ($p = 0,0035$). Нет данных о влиянии на риск развития рака простаты у мужчин, принимающих дутастерид более 4 лет. Процент пациентов с диагнозом рака предстательной железы с показателем 8-10 баллов по шкале Глисона сохранялся постоянным в разные периоды исследования (1-2-й годы, 3-4-й годы) в группе дутастерида (0,5% в каждый период времени), в то время как в группе плацебо процент пациентов с низкодифференцированными раком простаты (8-10 баллов по шкале Глисона) был ниже в 3-4-й годы, чем в 1-2-й годы (<0,1% и 0,5% соответственно) (см. раздел «Особенности применения»). Не было никакой разницы в частоте случаев рака предстательной железы с показателем 7-10 баллов по шкале Глисона ($p = 0,81$).

В 4-летнем клиническом исследовании лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (Combat), где первичным протоколом не было предусмотрено обязательное биопсию и все диагнозы рака простаты были установлены на биопсии по показаниям, частота случаев рака предстательной железы с показателем 8-10 баллов по шкале Глисона была 0,5% ($n = 8$) в группе дутастерида 0,7% ($n = 11$), в группе тамсулозина и 0,3% ($n = 5$) в группе комбинированной терапии.

Связь между применением дутастерида и возникновением низкодифференцированных рака предстательной железы остается невыясненным.

Рак грудной железы у мужчин

Два случай-контролируемые эпидемиологические исследования, одно проведено в США ($n = 339$ случаев рака молочной железы и $n = 6780$ в группе контроля), а другое в Великобритании ($n = 398$ случаев рака молочной железы и $n = 3930$ в группе контроля) в базах данных здравоохранения, не показали никакого увеличения риска развития рака молочной железы у мужчин при применении ингибиторов 5 α -редуктазы. Результаты первого исследования не выявили положительной взаимосвязи с раком молочной железы (относительный риск для ³ 1 года применения к установлению диагноза рака молочной железы по

сравнению с <1 года применения: 0,70: 95% ДИ 0,34, 1,45). Во втором исследовании оценен относительный риск рака молочной железы, связанный с применением ингибиторов 5 α -редуктазы по сравнению с таковым при отсутствии применения составлял 1,08 95% ДИ 0,62, 1,87).

Причинная взаимосвязь между случаями рака грудной железы у мужчин и длительным применением дутастерида не установлено.

Показания

Лечение умеренных и тяжелых симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Уменьшение риска возникновения острой задержки мочи и необходимости хирургического вмешательства у пациентов с умеренными и тяжелыми симптомами доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Противопоказания

Дуодарт не применяют для лечения женщин и детей (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Дуодарт противопоказан больным с повышенной чувствительностью к дутастерида, других ингибиторов 5 α -редуктазы, тамсулозина (включая тамсулозининдукований ангионевротический отек), другим компонентам препарата или к сое и арахиса.

Дуодарт противопоказан больным, имеющим в анамнезе ортостатической артериальной гипотензии.

Дуодарт противопоказан больным с тяжелой печеночной недостаточностью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Исследование взаимодействия препарата Дуодарт с другими лекарственными средствами не проводились. Ниже представлен имеющуюся информацию об отдельных ингредиенты.

Дутастерид

Для ознакомления с информацией о снижении уровней простат-специфического антигена (PSA) в сыворотке крови при лечении дутастеридом и рекомендациям относительно выявления рака предстательной железы см. «Особенности

применения».

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику дутастерида

Применение вместе с ингибиторами CYP3A4 и / или P-гликопротеина

Дутастерид преимущественно выводится путем метаболизма. Исследования *in vitro* показывают, что катализаторами метаболизма является CYP3A4 и CYP3A5. Официальные исследования взаимодействия с активными ингибиторами CYP3A4 не проводились. Однако в исследовании популяционной фармакокинетики концентрации дутастерида в сыворотке крови были в среднем в 1,6-1,8 раза выше у небольшого количества пациентов, которые одновременно лечились верапамилом или дилтиаземом (умеренные ингибиторы CYP3A4 и ингибиторы P-гликопротеина), чем у других пациентов.

При долгосрочном применении комбинации дутастерида с лекарственными средствами, которые являются сильнодействующими ингибиторами фермента CYP3A4 (например ритонавир, индинавир, нефазодон, итраконазол, кетоконазол, которые вводили перорально), концентрация дутастерида в сыворотке крови может повышаться. Дальнейшее ингибирования 5 α -редуктазы при усиленной действия дутастерида маловероятно. Но возможно уменьшение частоты введения доз дутастерида в случае развития побочных эффектов. Следует отметить, что в случае подавления активности фермента долгий период полувыведения может стать еще длиннее и сопутствующая терапия может в таком случае длиться более 6 месяцев до того, как будет достигнуто новое равновесной концентрации.

Применение 12 г колестирамина через 1 час после приема однократной дозы 5 мг дутастерида не влияло на фармакокинетику дутастерида.

Влияние дутастерида на фармакокинетику других лекарственных средств

В небольшом исследовании (N = 24) продолжительностью в две недели с участием здоровых мужчин дутастерид (0,5 в день) не влиял на фармакокинетику тамсулозина или теразозина. В этом исследовании также не было выявлено признаков фармакодинамического взаимодействия.

Дутастерид не влияет на фармакокинетику варфарина или дигоксина. Это указывает на то, что дутастерид не ингибируется / НЕ индуцирует активность фермента CYP2C9 или P-гликопротеину- переносчика. Данные исследований взаимодействия *in vitro* указывают на то, что дутастерид не ингибируется ферменты CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4.

Тамсулозин

Одновременное применение тамсулозина гидрохлорида с лекарственными средствами, которые могут снижать артериальное давление, в том числе вместе с обезболивающими лекарственными средствами, ингибиторами 5-фосфодиэстеразы и другими альфа-1-адренорецепторов может теоретически приводить к повышенной гипотензивного действия. Дуодарт не следует применять в комбинации с другими альфа-1-адренорецепторов.

Одновременное применение тамсулозина гидрохлорида и кетоконазола (сильного ингибитора CYP3A4) увеличивает C_{max} и AUC тамсулозина гидрохлорида в 2,2 и 2,8 раза соответственно.

Совместное применение тамсулозина гидрохлорида и пароксетина (сильного ингибитора CYP2D6) увеличивает C_{max} и AUC тамсулозина гидрохлорида в 1,3 и 1,6 раза соответственно. Аналогичное увеличение ожидается у пациентов со слабым метаболизмом CYP2D6 по сравнению с таковыми с интенсивным метаболизмом при совместном применении с сильными ингибиторами CYP3A4.

Эффект совместного применения обоих ингибиторов CYP3A4 и ингибиторов CYP2D6 с тамсулозином клинически исследовался, однако потенциально может существенно увеличиваться концентрация тамсулозина (см. Раздел «Особенности применения»).

Одновременное применение тамсулозина гидрохлорида (0,4 мг) и циметидина (400 мг каждые 6 часов в течение 6 дней) приводило к снижению клиренса (26%) и увеличению AUC (площади под фармакокинетической кривой) (44%) тамсулозина гидрохлорида. Дуодарт следует с осторожностью применять в комбинации с циметидином.

Исчерпывающее исследование взаимодействия тамсулозина гидрохлорида и варфарина не проводилось. Результаты ограниченных исследований *in vitro* и *in vivo* недостаточны. С осторожностью следует проводить одновременное лечение варфарином и тамсулозина гидрохлорид.

Никакого взаимодействия не наблюдалось, когда тамсулозина гидрохлорид вводили одновременно с атенололом или эналаприлом или нифедипином или теофиллином. Одновременное применение фуросемида приводит к снижению уровней тамсулозина в плазме крови, но, поскольку эти уровни остаются в пределах нормального диапазона, коррекция дозы не требуется.

В условиях *in vitro* ни диазепам, ни пропранолол, ни трихлорметиазид, ни хлормадинон, ни амитриптилин, ни диклофенак, ни глибенкламид, ни симвастатин не меняют свободную фракцию тамсулозина в плазме крови человека. Тамсулозин также не изменяет свободные фракции диазепама,

пропранолола, трихлорметиазида и хлормадинона.

Никакой взаимодействия на уровне печеночного метаболизма не наблюдалось во время исследований *in vitro* с микросомальными фракциями печени (показательная система связанных с цитохромами 450 ферментов, метаболизируют лекарственные средства) с применением амитриптилина, сальбутамола и глибенкламида. Однако диклофенак может повышать скорость выведения тамсулозина.

Особенности применения

Комбинированную терапию назначают после тщательного анализа соотношения польза / риск, в связи с потенциальным увеличением риска побочных реакций (включая сердечную недостаточность), и изучение вариантов альтернативного лечения, включая монотерапии.

Побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы

По данным двух 4-летних клинических исследований, частота возникновения сердечной недостаточности (комбинированный термин для всех сообщений, главным образом сердечной недостаточности и застойной сердечной недостаточности) была выше у лиц, лечившихся комбинацией дутастерида с альфа-блокаторами, главным образом тамсулозином по сравнению с лицами, не лечившихся такой комбинацией. Частота сердечной недостаточности была низкой ($\leq 1\%$) и вариабельной в пределах этих исследований. Диспропорции в частоте возникновения сердечно-сосудистых побочных явлений ни в одном из исследований. Причинной взаимосвязи между применением дутастерида (отдельно или в комбинации с альфа-блокаторами) и возникновением сердечной недостаточности установлено не было («Фармакодинамика»)

Проведен метаанализ 12 рандомизированных плацебо или сравнительных контролируемых клинических исследований ($n = 18802$), в котором оценивали риск развития побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы при применении дутастерида (по сравнению с контрольной группой). Не было установлено устойчивого статистически значимого увеличения риска сердечной недостаточности (RR 1,05; 95% ДИ 0,71, 1,57), острого инфаркта миокарда (RR 1,00; 95% ДИ 0,77, 1,30) или инсульта (RR 1,20; 95% ДИ 0,88, 1,64).

Рак предстательной железы и опухоли высокой степени градации по Глиссону (низко-дифференцированные)

В ходе 4-летнего клинического исследования с участием > 8000 мужчин в возрасте от 50 до 75 лет с предыдущей отрицательной биопсией раком

предстательной железы и фоновым уровнем PSA между 2,5 нг / мл и 10,0 нг / мл (исследования REDUCE) в 1517 мужчин был диагностирован рак предстательной железы. Отмечалась высокая частота возникновения рака предстательной железы дифференцированием 8-10 баллов по шкале Глисона в группе дутастерида (n = 29, 0,9%) по сравнению с группой плацебо (n = 19, 0,6%). Причинной взаимосвязи между применением дутастерида и возникновением низкодифференцированных рака предстательной железы установлено не было. Клиническая значимость цифрового дисбаланса не установлена.

Мужчины, которые применяют Дуодарт, имеют регулярно проходить обследование по определению риска развития рака предстательной железы, включая тест на простат-специфический антиген.

В дополнительном последовательном 2-летнем наблюдении оригинальных пациентов при применении дутастерида в качестве химического профилактики (исследования REDUCE) была установлена низкая частота новых случаев рака предстательной железы (группа дутастерида [n = 14, 1,2%]) и группа плацебо [n = 7, 0,7%]) с отсутствием новых идентифицированных случаев рака предстательной железы дифференцированием 8-10 баллов по шкале Глисона.

Длительное последовательное (до 18 лет) наблюдения пациентов с клинического исследования с применением другого ингибитора 5 α -редуктазы (финастерида) в качестве химического профилактики не показало статистически значимой разницы между группами финастерида и плацебо в показателях общей выживаемости (HR1,02, 95% ДИ 0, 97-1,08) или выживание после диагностирования рака предстательной железы (HR1,01, 95% ДИ 0,85-1,20).

Влияние на простат-специфический антиген (PSA)

Концентрация простат-специфического антигена предстательной железы (PSA) является важным компонентом скринингового процесса для выявления рака предстательной железы. Дутастерид способен снижать уровень сывороточного простат-специфического антигена у больных примерно на 50% через 6 месяцев лечения.

Пациенты, принимающие Дуодарт, должны иметь новый исходный уровень PSA, установленный через 6 месяцев после лечения этим препаратом. В дальнейшем этот уровень рекомендуется проверять регулярно. Любое подтверждено увеличение уровня PSA от низкого уровня при применении Дуодарта может быть свидетельством наличия рака предстательной железы или несоблюдение режима лечения Дуодартом и требует тщательного изучения, даже если показатели PSA находятся в пределах нормы у мужчин, не лечились ингибиторами 5 α -редуктазы. При интерпретации показателей PSA у больных,

которые лечатся Дуодартом, следует учитывать предыдущие показатели PSA для сравнения.

Применение Дуодарта не влияет на уровень простат-специфического антигена для диагностики рака предстательной железы после установления его нового исходного уровня.

Общий уровень сывороточного простат-специфического антигена возвращается к исходному уровню в течение 6 месяцев после прекращения лечения.

Соотношение же свободного простат-специфического антигена и общего его уровня остается постоянным даже при лечении Дуодартом. Если для определения рака предстательной железы врач решит использовать процентный показатель свободного простат-специфического антигена у больного, лечится Дуодартом, никакой коррективы показателя свободного простат-специфического антигена проводить не нужно.

Перед началом курса лечения Дуодартом и периодически во время лечения пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы следует делать пальцевое ректальное обследование, а также применять другие методы выявления рака предстательной железы.

Почечная недостаточность

Лечение больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <10 мл / мин) следует проводить с осторожностью, поскольку фармакокинетика дутастерида у таких больных не изучалась.

Артериальная гипотензия

Подобно другим альфа1-адреноблокаторов, ортостатическая гипотензия может возникнуть у пациентов, лечившихся тамсулозином, и в редких случаях может привести к синкопе.

При первых признаках ортостатической гипотензии (головокружение, слабость) пациентов, начавших лечение Дуодартом, следует перевести в положение сидя или лежа, пока симптомы не пройдут.

Следует соблюдать осторожность при совместном применении альфа-адреноблокаторов, включая тамсулозин, и ингибиторов 5-фосфодиэстеразы. Альфа-адреноблокаторы и ингибиторы 5-фосфодиэстеразы являются вазодилататорами и могут снижать артериальное давление. Совместное применение этих двух классов лекарственных средств может потенциально вызвать симптоматическую гипотензию (см. Раздел «Взаимодействие с другими

лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Интраоперационный синдром атонической радужки

Во время операции по поводу катаракты и глаукомы у некоторых пациентов, ранее получавших тамсулозин, был отмечен интраоперационный синдром атонической радужки (ИСАР, вариант синдрома узкого зрачка).

Интраоперационный синдром атонической радужки может привести к увеличению риска глазных осложнений во время или после операции. Поэтому лечение Дуодартом не рекомендуется пациентам, которым запланирована операция по поводу катаракты.

Во время предоперационного обследования хирург-офтальмолог и его бригада должны выяснить, назначали пациенту ранее или теперь Дуодарт. Это позволит предусмотреть возможное появление интраоперационного синдрома атонической радужки во время операции.

Получены единичные сообщения о положительном эффекте отмены тамсулозина за 1-2 недели до операции по поводу катаракты и глаукомы, однако преимущества и сроки прекращения лечения до операции по поводу катаракты и глаукомы не установлены.

Негерметичные капсулы

Дутастерид абсорбируется через кожу, поэтому женщины и дети должны избегать контакта с негерметичными капсулами. Если жидкость из капсулы попала на кожу, ее следует немедленно смыть водой с мылом.

Ингибиторы CYP3A4 и CYP2D6

Совместное применение тамсулозина гидрохлорида с сильными ингибиторами CYP3A4 (например кетоконазол) или - в меньшей степени - с сильными ингибиторами CYP2D6 (например пароксетином) может увеличивать концентрацию тамсулозина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Поэтому не рекомендуется применять тамсулозин пациентам, которые лечатся сильными ингибиторами CYP3A4, и рекомендуется с осторожностью применять тамсулозин пациентам, которые лечатся умеренными ингибиторами CYP3A4 (например эритромицин), сильными или умеренными ингибиторами CYP2D6, комбинацией обоих CYP3A4 и CYP2D6 ингибиторов или пациентам со слабым метаболизмом CYP2D6.

Печеночная недостаточность

Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику дутастерида не изучали. Через активный метаболизм дутастерида и 3-5-ти недельный период его полувыведения лечения дутастеридом больных с легкой или умеренной печеночной недостаточностью следует проводить с осторожностью (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания», «Фармакодинамика»).

Вспомогательные вещества

Дуодарт содержит краситель FD & C Yellow 6 (E 110), что может вызвать аллергические реакции.

Рак грудной железы у мужчин

Сообщалось о редких случаях рака грудной железы у мужчин во время клинических исследований и в постмаркетинговый период. При этом эпидемиологические исследования указывают на отсутствие повышения риска развития рака молочной железы у мужчин при применении ингибиторов 5 α -редуктазы. Врачи должны предупредить своих пациентов о необходимости немедленно сообщать о любых изменениях в ткани молочной железы, например о выделении из соска или припухлость.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Исследования по изучению влияния Дуодарта на способность управлять автотранспортом или другими механизмами не проводились. Однако пациентов нужно проинформировать о возможном возникновении симптомов, связанных с ортостатической артериальной гипотензией, в частности о головокружении, при применении Дуодарта.

Применение в период беременности или кормления грудью

Дуодарт противопоказан для лечения женщин. Исследования по изучению влияния Дуодарта на беременность, лактацию и фертильность не проводили. Далее предоставляется информация о применении каждого компонента в отдельности.

Фертильность

Дутастерид влияет на характеристики эякулята (уменьшение количества сперматозоидов, объема эякулята и подвижности сперматозоидов). Не исключен риск снижения мужской фертильности.

Оценка влияния тамсулозина гидрохлорида количество или функцию сперматозоидов не проводилась.

Беременность

Как и другие ингибиторы 5 α -редуктазы, дутастерид препятствует превращению тестостерона в дигидротестостерон, что может тормозить развитие наружных половых органов у плода мужского пола. Незначительное количество дутастерида было обнаружено в эякуляте при проведении исследования. Неизвестно, влияет дутастерид, что попал в организм женщины с семенем мужа, который лечится Дуодартом на плод мужского пола.

Как и в случае применения других ингибиторов 5 α -редуктазы, рекомендуется пользоваться презервативом во время полового акта, если женщина беременна, а муж лечится Дуодартом, с целью предотвращения попадания семени в организм женщины.

Нет доказательств того, что введение тамсулозина гидрохлорида беременным самкам крыс и кроликов в дозах, превышающих терапевтические, негативно влияет на плод.

Кормления грудью

Неизвестно, проникают дутастерид и тамсулозин в грудное молоко женщины.

Способ применения и дозы

Взрослые (включая больных пожилого возраста)

Рекомендуемая доза Дуодарта - 1 капсула (0,5 мг / 0,4 мг) в сутки. Препарат принимают внутрь через 30 минут после приема пищи в одно и то же время. Капсулу проглатывать целиком, не открывать и не разжевывать, поскольку при контакте с содержанием капсулы возможно раздражение слизистой оболочки рта и глотки.

Дуодарт можно применять для замещения комбинированной терапии дутастеридом и тамсулозина гидрохлорид с целью облегчения лечения.

Замена Дуодартом дутастерида или тамсулозина гидрохлорида при монотерапии возможна, если это клинически обосновано.

Почечная недостаточность

Фармакокинетика Дуодарта у больных с почечной недостаточностью не изучалась. Изменять дозу препарата для лечения таких больных не требуется

(см. Раздел «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика Дуодарта у больных с печеночной недостаточностью не изучалась, поэтому препарат следует применять с осторожностью при легкой и умеренной печеночной недостаточности (см. Раздел «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). Больным с тяжелой печеночной недостаточностью препарат противопоказан (см. Раздел «Противопоказания»).

Дети

Применение противопоказано.

Передозировка

Данных о случаях передозировки Дуодартом нет. Далее предоставляется информация о применении каждого компонента в отдельности.

Дутастерид

По данным клинических исследований, у добровольцев разовые дозы дутастерида до 40 мг / сут (в 80 раз выше терапевтические) в течение 7 дней не вызывали беспокойства безопасности их применения. Во время клинических исследований применяли дозы дутастерида по 5 мг / сут в течение 6 месяцев без появления дополнительных побочных реакций по сравнению с применением дутастерида в дозе 0,5 мг / сут.

Специфического антидота нет, поэтому в случае возможной передозировки проводят симптоматическую и поддерживающую терапию.

Тамсулозин

Поступали сообщения о острой передозировки тамсулозина гидрохлорид в дозе 5 мг, в результате которого наблюдалась острая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление 70 мм / Нг), рвота и диарея, которые лечили инфузии жидкости, после чего пациент почувствовал облегчение в тот же день. В случае острой артериальной гипотензии, которая возникает после передозировки тамсулозина гидрохлорид, следует обеспечить поддержку деятельности сердечно-сосудистой системы. Пациенту в таком состоянии следует принять горизонтальное положение, чтобы восстановить артериальное давление и нормализовать частоту сердечных сокращений. Если это не поможет, следует назначить плазмозаменители, а в случае необходимости - сосудосуживающие средства. Нужно следить за функцией почек и проводить

загальнопідтримувальну терапію. Діаліз може okazaťся неефективним, поскольку тамсулозіна гідрохлорид почти полностью связывается с белками плазмы.

При передозировке, чтобы предотвратить абсорбции, у пациента необходимо вызвать рвоту. Если принято большие дозы препарата, необходимо провести промывание желудка, дать активированный уголь и слабительное, например сульфат натрия.

Побочные реакции

Клинические исследования применения Дуодарта не проводились, однако были продемонстрированы биоэквивалентность Дуодарту при совместном применении дутастерида и тамсулозіна. Информацию об одновременном применении получено по исследованию CombAT (комбинация Аводарта и тамсулозіна), в котором сравнивали комбинацию дутастерида в дозе 0,5 мг и тамсулозіна 0,4 мг один раз в сутки в течение 4 лет или монотерапии этими препаратами.

Информацию о побочных реакциях каждого компонента отдельно (дутастерид и тамсулозин) также приведен ниже. Не обо всех побочные реакции, которые отмечали при применении каждого компонента отдельно, сообщали при применении Дуодарту, и поэтому информацию о побочных реакциях при применении отдельных компонентов Дуодарту также включены в данную инструкцию.

По данным 4-летнего исследования CombAT, процент побочных реакций, определенных исследователями в течение первого, второго, третьего и четвертого лет лечения, менялся: соответственно 22%, 6%, 4% и 2% при комбинированной терапии дутастерид + тамсулозин; 15%, 6%, 3% и 2% при монотерапии дутастеридом; 13%, 5%, 2% и 2% при монотерапии тамсулозином. Высокий процент побочных реакций в группе, получавшей комбинированную терапию в течение первого года лечения обусловлен высокими показателями репродуктивных нарушений, а именно нарушение эякуляции, которые наблюдались в группе.

Побочные реакции, возникавшие с частотой $\geq 1\%$ в течение первого года применения, по данным исследовательских анализов CombAT, REDUCE, а также клинических исследований монотерапий компонентами Дуодарта, приведены в таблице.

Информация о побочных реакций тамсулозіна базируется на данных, доступных на соответствующих медицинских ресурсах. Частота их возникновения может расти при одновременном применении дутастерида и тамсулозіна.

Частота возникновения побочных реакций, выявленных в клинических исследованиях: часто ($\geq 1/100$ - $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ - $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ - $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$). Побочные реакции, классифицированные по классам систем органов, представлены в порядке убывания их степени тяжести.

Системы органов	Побочные реакции	Дутастерид + тамсулозин ^a	Дутастерид	Тамсулозин ^c
Со стороны нервной системы	обморок	-	-	редко
	головокружение	часто	-	часто
	Головная боль	-	-	нечасто
Со стороны сердца	Сердечная недостаточность (собираетелное поняття1)	нечасто	Нечасто ^d	-
	Усиленное сердцебиение	-	-	нечасто
Со стороны сосудистой системы	постуральная гипотензия	-	-	нечасто
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	ринит	-	-	нечасто
Со стороны желудочно-кишечного тракта	запор	-	-	нечасто
	диарея	-	-	нечасто
	тошнота	-	-	нечасто
	рвота	-	-	нечасто

Со стороны кожи и подкожных тканей	ангионевротический отек	-	-	редко
	синдром Стивенса - Джонсона	-	-	Очень редко
	крапивница	-	-	нечасто
	сыпь	-	-	нечасто
	зуд	-	-	нечасто
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	приапизм	-	-	Очень редко
	Импотенция ³	часто	Часто ^b	-
	Порушения ³ (снижение) либидо	часто	Часто ^b	-
	Порушения ³ ^ эякуляции	часто	Часто ^b	часто
	Заболевания грудных залоз ²	часто	часто ^b	-
Общие расстройства	астения	-	-	Нечасто

а - Дутастерид + тамсулозин: в исследовании CombAT частота этих побочных реакций снижается с каждым последующим годом с 1-го до 4-го.

б - С исследований монотерапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы дутастеридом.

с = С основной информации по безопасности тамсулозина для стран ЕС.

д - Исследование REDUCE.

1 - собирательное понятие «сердечная недостаточность» включает застойную сердечную недостаточность, сердечную недостаточность, недостаточность левого желудочка, острую сердечную недостаточность, кардиогенный шок, острую недостаточность левого желудочка, недостаточность правого желудочка, острую недостаточность правого желудочка, недостаточность желудочка, кардиопульмональную недостаточность, застойную кардиопатию.

2 - Включая гиперестезию и увеличение грудных желез.

3 - побочные реакции, связанные с нарушением сексуальной функции, ассоциируются с лечением дутастеридом (включая монотерапии и комбинацию из тамсулозином). Эти побочные реакции могут продолжаться после прекращения лечения. Влияние дутастерида на их продолжительность неизвестно.

^ - Включая уменьшение объема спермы.

Данные постмаркетинговых исследований

В постмаркетинговом наблюдении побочные реакции фиксировались из спонтанных сообщений, поэтому точная частота таких реакций неизвестна.

Монотерапия дутастеридом

Со стороны иммунной системы

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

Со стороны психики

Частота неизвестна: депрессия.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки

Редко: алопеция (главным образом, потеря волос на теле), гипертрихоз.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Частота неизвестна: тестикулярный боль и отек.

Монотерапия тамсулозином

По данным постмаркетингового наблюдения во время операции по поводу катаракты и глаукомы у некоторых пациентов, ранее получавших альфа 1 адrenoблокаторы, включая тамсулозин, был отмечен интраоперационный

синдром атонической радужки (ИСАР, вариант синдрома узкого зрачка) (см. «Особенности применения»).

Во время послерегистрационного применения были дополнительные сообщения о случаях фибрилляции предсердий, аритмии, тахикардии, одышка, носовых кровотечений, нарушений зрения, в т. ч. в виде снижения его остроты, полиморфной эритемы, эксфолиативного дерматита и сухости слизистой оболочки ротовой полости, ассоциированные с применением тамсулозина.

Другие данные

В ходе клинического исследования (исследование REDUCE) у мужчин, лечившихся дутастеридом, отмечалась высокая частота возникновения рака предстательной железы (по шкале Глисона - 8-10) по сравнению с группой плацебо (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакодинамика»). Причинной связи между применением дутастерида и возникновением рака предстательной железы высокой градации по Глисоном установлено не было.

По данным клинических исследований и постмаркетинговых наблюдений были сообщения о случаях рака грудной железы у мужчин (см. Раздел «Особенности применения»).

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 ° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

Непрозрачные флаконы из полиэтилена высокой плотности белого цвета с полипропиленовыми крышками, имеющие защиту от открытия детьми, по 30 капсул во флаконе; по 1 флакону в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Каталент Джермену Шорндорф ГмбХ, Германия.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Штайнбайштрассе 1 и 2, Шорндорф, Баден-Вуртемберг, 73614, Германия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).