



## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ДУОДАРТ

**Торговое название препарата:** Дуодарт

**Действующие вещества (МНН):** дутастерид, тамсулозина гидрохлорид

**Лекарственная форма:** капсулы

**Состав:**

Одна капсула содержит:

*активные вещества:* дутастерид 0,5 мг и тамсулозина гидрохлорид 0,4 мг;

*вспомогательные вещества дутастерида:* моно-и диглицериды каприловой/каприновой кислоты, бутилгидрокситолуол;

*состав оболочки капсулы дутастерида:* желатин, глицерол, титана диоксид, железа оксид желтый, вода очищенная, триглицериды среднепечочные, лецитин;

*вспомогательные вещества тамсулозина гидрохлорида:* целлюлоза микрокристаллическая, метакриловая кислота – сополимер этилакрилат, тальк, триэтилцитрат, вода очищенная;

*состав оболочки пеллеты тамсулозина гидрохлорида:* метакриловая кислота – сополимер этилакрилат, тальк, триэтилцитрат, вода очищенная;

*состав оболочки капсулы:* каррагинин, калия хлорид, титана диоксид, железа оксид красный, краситель Желтый 6 для химической и пищевой промышленности, вода очищенная, гипромеллоза, воск карнаубский, крахмал кукурузный;

*состав чернил для печати:* шеллак, пропиленгликоль, краситель железа оксид черный, калия гидроксид.

**Описание:** продолговатые капсулы с твердой оболочкой, с коричневым корпусом и оранжевой крышечкой, на которой черными чернилами нанесен код «GS 7CZ», каждая капсула содержит одну продолговатую непрозрачную бледно-желтую мягкую желатиновую капсулу (0,5 мг дутастерида) и белые или почти белые пеллеты тамсулозина (0,4 мг тамсулозина гидрохлорида).

**Фармакотерапевтическая группа:** препарат для лечения и контроля симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Комбинация ингибитора 5 $\alpha$ -редуктазы с альфа-1 адреноблокатором.

**Код АТХ:** G04CA52.

### **Фармакологические свойства**

#### Механизм действия

Препарат Дуодарт является комбинацией двух препаратов с взаимодополняющим механизмом уменьшения симптомов у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ): дутастерида, двойного ингибитора 5- $\alpha$ -редуктазы (И5АР) и тамсулозина гидрохлорида, антагониста  $\alpha_{1a}$ -адренорецепторов.

Дутастерид подавляет активность изоферментов 5- $\alpha$ -редуктазы 1 и 2 типов, ответственных за превращение тестостерона в 5- $\alpha$ -дигидротестостерон (ДГТ). Дигидротестостерон является основным андрогеном, ответственным за гиперплазию железистой ткани предстательной железы.

Тамсулозин ингибирует  $\alpha_{1a}$ -адренергические рецепторы в гладких мышцах стромы предстательной железы и шейке мочевого пузыря. Примерно 75%  $\alpha_1$ -рецепторов в предстательной железе являются рецепторами подтипа  $\alpha_{1a}$ .

### ***Фармакодинамические эффекты***

Не ожидается, что фармакодинамические эффекты препарата Дуодарт в виде комбинированного препарата с фиксированной дозой будут отличаться от эффектов дутастерида и тамсулозина, принимаемых одновременно, но в виде отдельных препаратов.

#### ***Дутастерид***

Дутастерид снижает концентрацию дигидротестостерона, уменьшает объем предстательной железы, уменьшает симптомы со стороны нижних мочевых путей и улучшает поток мочи, а также снижает риск развития острой задержки мочи и необходимости в хирургических операциях, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ).

Максимальное влияние ежедневного приема дутастерида на снижение ДГТ является дозозависимым и наблюдается через 1-2 недели. Через одну и две недели ежедневного приема дутастерида в дозе 0,5 мг, средние значения концентраций ДГТ в сыворотке снизились на 85% и 90%, соответственно.

У пациентов с ДГПЖ, принимавших дутастерид в дозе 0,5 мг в сутки, среднее снижение концентрации ДГТ составило 94% через один год и 93% через 2 года, а среднее повышение сывороточной концентрации тестостерона составило 19% как через один, так и через 2 года. Это является ожидаемым последствием ингибирования 5- $\alpha$ -редуктазы, которое не приводит к развитию каких-либо известных нежелательных явлений.

#### ***Тамсулозин***

Тамсулозин увеличивает максимальную скорость потока мочи за счет ослабления напряжения гладкой мускулатуры предстательной железы и уретры и, следовательно, уменьшения обструкции. Он также уменьшает ряд раздражающих симптомов и симптомов обструкции, в которых нестабильность мочевого пузыря и напряжение гладких мышц нижних мочевых путей играют значительную роль. Альфа-1 адреноблокаторы могут снижать артериальное давление путем снижения периферического сопротивления.

### ***Фармакокинетика***

Была продемонстрирована биоэквивалентность дутастерида-тамсулозина и одновременного применения капсул дутастерида и тамсулозина по отдельности.

Исследование биоэквивалентности однократной дозы препарата было проведено как при приеме натощак, так и после еды. При приеме после еды было выявлено 30% снижение  $C_{max}$  тамсулозина, содержащегося в комбинированном препарате (дутастерид-тамсулозин), по сравнению с приемом натощак. Пища не оказывала влияния на AUC (площадь под кривой) тамсулозина.

#### ***Всасывание***

##### ***Дутастерид***

Дутастерид принимают внутрь в форме раствора в мягкой желатиновой капсуле. После однократного приема дутастерида в дозе 0,5 мг, максимальные концентрации дутастерида в сыворотке крови достигаются через 1-3 часа.

Абсолютная биодоступность у мужчин составляет около 60% после 2-часовой внутривенной инфузии. Пища не влияет на биодоступность дутастерида.

##### ***Тамсулозин***

Тамсулозина гидрохлорид всасывается из кишечника и характеризуется практически полной биодоступностью. Тамсулозина гидрохлорид демонстрирует линейную кинетику, как при однократном, так и при многократном применении с достижением равновесной концентрации к пятому дню применения один раз в сутки. Скорость всасывания тамсулозина гидрохлорида снижается после приема пищи. Равномерность всасывания может быть достигнута, если пациент принимает тамсулозина гидрохлорид каждый день, примерно через 30 минут после одного и того же приема пищи.

## Распределение

### Дутастерид

Фармакокинетические данные, полученные после приема внутрь однократной или многократных доз, продемонстрировали, что дутастерид имеет большой объем распределения (300-500 л). Дутастерид в значительной степени (свыше 99,5%) связывается с белками плазмы.

При ежедневном применении, концентрация дутастерида в сыворотке крови достигает 65% от равновесной концентрации через один месяц и около 90% через три месяца. Равновесная концентрация (C<sub>ss</sub>), составляющая около 40 нг/мл, достигается после шести месяцев ежедневного применения в дозе 0,5 мг один раз в сутки. Также как в сыворотке крови, концентрации дутастерида в сперме достигают равновесного состояния через шесть месяцев. Через 52 недели терапии концентрации дутастерида в сперме составляли, в среднем, 3,4 нг/мл (диапазон от 0,4 до 14 нг/мл). Проникновение дутастерида из сыворотки крови в сперму составляет в среднем 11,5%.

### Тамсулозин

Средний равновесный кажущийся объем распределения тамсулозина гидрохлорида после внутривенного введения десяти здоровым взрослым мужчинам составлял 16 л, что предполагает распределение во внеклеточных жидкостях организма.

Тамсулозина гидрохлорид активно связывается с белками плазмы крови человека (от 94 до 99%), преимущественно с альфа-1 кислым гликопротеином (АКГ), связь носит линейный характер в широком диапазоне концентраций (20-600 нг/мл).

## Метаболизм

### Дутастерид

*In vitro*, дутастерид метаболизируется изоферментом CYP3A4 системы цитохрома P450 человека до двух второстепенных моногидроксилированных метаболитов, но не метаболизируется изоферментами CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 или CYP2D6.

В сыворотке крови человека после достижения равновесного состояния при масс-спектрометрическом анализе выявляются неизменный дутастерид, три основных метаболита (4'-гидроксидутастерид, 1,2-дигидроксидутастерид и 6-гидроксидутастерид) и 2 второстепенных метаболита (6,4'-дигидроксидутастерид и 15-гидроксидутастерид). Пять метаболитов дутастерида, обнаруживаемых в сыворотке крови человека, были обнаружены и в сыворотке крови крыс, однако, стереохимия гидроксильных дополнений в положениях 6 и 15 метаболитов у человека и крыс неизвестна.

### Тамсулозин

У человека отсутствует энантиомерная биоконверсия тамсулозина гидрохлорида из [R(-) изомера] в S(+) изомер. Тамсулозина гидрохлорид подвергается интенсивному метаболизму в печени ферментами системы цитохрома P450, и менее 10% от принятой дозы выводится в неизменном виде с мочой. Однако фармакокинетический профиль метаболитов в организме человека не определен. Результаты, полученные *in vitro*, указывают на то, что изоферменты CYP3A4 и CYP2D6 участвуют в метаболизме тамсулозина, при некотором незначительном участии других изоферментов цитохрома CYP. Ингибирование ферментов печени, инактивирующих препарат, может привести к увеличению экспозиции тамсулозина (см. раздел *Особые указания*). Метаболиты тамсулозина гидрохлорида подвергаются интенсивной конъюгации с глюкуронидами или сульфатами перед выделением с мочой.

## Выведение

### Дутастерид

Дутастерид подвергается активному метаболизму. После приема дутастерида внутрь в дозе 0,5 мг/сутки до достижения равновесной концентрации у человека от 1,0 до 15,4% (в среднем, 5,4%) от принятой дозы выводится с калом в виде дутастерида. Оставшаяся часть выводится с калом в виде четырех основных метаболитов, каждый из которых

составляет 39%, 21%, 7% и 7% от связанного с действующим веществом материала и шести второстепенных метаболитов (менее 5% каждый).

В моче человека определяются только следовые количества неизмененного дутастерида (менее 0,1% дозы).

При низких сывороточных концентрациях (менее 3 нг/мл) дутастерид быстро выводится посредством как зависящего, так и независящего от концентрации путей. При применении однократных доз 5 мг или менее наблюдались быстрый клиренс и короткий период полувыведения от трех до девяти дней.

При сывороточных концентрациях, превышающих 3 нг/мл, дутастерид выводится медленно (0,35-0,58 л/ч), преимущественно посредством линейного ненасыщаемого процесса выведения с конечным периодом полувыведения от трех до пяти недель. При терапевтических концентрациях конечный период полувыведения дутастерида составляет от трех до пяти недель и после многократного применения в дозах 0,5 мг/сутки преобладает более медленный клиренс. Общий клиренс носит линейный и независимый от концентрации характер. Препарат обнаруживается в сыворотке крови (в концентрациях выше 0,1 нг/мл) в течение периода от четырех до шести месяцев после прекращения лечения.

#### *Тамсулозин*

Период полувыведения тамсулозина составляет 5-7 часов. Примерно 10% его выводится в неизменном виде с мочой.

#### **Особые группы пациентов**

Не проводилось фармакокинетических исследований в особых группах пациентов для дутастерида-тамсулозина. Приведенные ниже положения отражают информацию, доступную для отдельных компонентов.

#### Пациенты пожилого возраста

##### *Дутастерид*

Фармакокинетика и фармакодинамика дутастерида была оценена у 36 здоровых мужчин в возрасте от 24 до 87 лет после однократного приема дутастерида в дозе 5 мг. Экспозиция дутастерида по параметрам AUC и C<sub>max</sub> статистически значимо не различалась между разными возрастными группами. Не было обнаружено статистически значимых различий по периоду полувыведения между возрастными группами мужчин 50-69 лет и старше 70 лет, которые отражают возраст большинства мужчин с ДГПЖ. Не наблюдалось значимых отличий по степени влияния препарата в отношении снижения концентраций ДГТ между различными возрастными группами. Эти результаты демонстрируют отсутствие необходимости коррекции дозы дутастерида в зависимости от возраста пациентов.

##### *Тамсулозин*

В перекрестном исследовании по сравнению показателя AUC и периода полувыведения тамсулозина гидрохлорида было показано, что фармакокинетическое распределение тамсулозина гидрохлорида может несколько замедляться у мужчин пожилого возраста по сравнению с молодыми, здоровыми мужчинами добровольцами. Собственный клиренс не зависит от связывания тамсулозина гидрохлорида с АКГ, но уменьшается с возрастом, приводя к увеличению общей экспозиции (AUC) на 40% у пациентов в возрасте 55-75 лет, по сравнению с пациентами в возрасте 20-32 года.

#### Пациенты с нарушением функции почек

##### *Дутастерид*

Влияние нарушения функции почек на фармакокинетику дутастерида не исследовалось. Однако поскольку у человека при применении дутастерида в дозе 0,5 мг с мочой выводится менее 0,1% от равновесной концентрации, необходимость в коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек не ожидается.

##### *Тамсулозин*

Фармакокинетику тамсулозина гидрохлорида сравнивали у 6 пациентов с легким или умеренным ( $30 \leq \text{CL}_{\text{Cr}} < 70$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или умеренным или тяжелым ( $10 \leq \text{CL}_{\text{Cr}} < 30$

мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) нарушением функции почек и 6 здоровых лиц (CL<sub>cr</sub> >90мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Несмотря на то, что в результате нарушения связывания с АКГ наблюдались изменения общей концентрации тамсулозина гидрохлорида в плазме крови, несвязанная (активная) концентрация тамсулозина гидрохлорида, а также собственный клиренс, оставались относительно постоянными. Следовательно, при применении тамсулозина гидрохлорида в форме капсул пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется. Однако применение препарата у пациентов с терминальной стадией болезни почек (CL<sub>cr</sub> <10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) не изучалось.

#### Пациенты с нарушением функции печени

##### *Дутастерид*

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику дутастерида не изучено. Поскольку дутастерид подвергается интенсивному метаболизму, его экспозиция у пациентов с нарушением функции печени может быть повышена.

##### *Тамсулозин*

Фармакокинетику тамсулозина гидрохлорида сравнивали у 8 пациентов с умеренным нарушением функции печени (классы А и В, по классификации Чайлд-Пью) и 8 здоровых лиц. Несмотря на то, что в результате нарушения связывания с АКГ наблюдались изменения в общей концентрации тамсулозина гидрохлорида в плазме крови, несвязанная (активная) концентрация тамсулозина гидрохлорида существенно не изменялась, наблюдалось только умеренное (32%) изменение собственного клиренса несвязанного тамсулозина гидрохлорида. Следовательно, пациентам с нарушением функции печени умеренной степени не требуется коррекции дозы тамсулозина гидрохлорида. Применение тамсулозина гидрохлорида у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не изучено.

#### **Клинические исследования**

##### *Дутастерид-тамсулозин*

Приведенные далее положения отражают доступную информацию по одновременному применению дутастерида и тамсулозина.

Применение дутастерида в дозе 0,5 мг/сутки, тамсулозина в дозе 0,4 мг/сутки или комбинации дутастерида 0,5 мг и тамсулозина 0,4 мг было оценено у 4844 мужчин с увеличенной предстательной железой (30 см<sup>3</sup> или больше) в многоцентровом, двойном слепом исследовании в параллельных группах продолжительностью более 4 лет.

Первичным критерием оценки эффективности терапии продолжительностью 2 года была величина улучшения балла по Международной шкале оценки симптомов со стороны предстательной железы (IPSS) по сравнению с исходным значением. Комбинация дутастерида и тамсулозина позволяет достичь более выраженного облегчения симптомов, чем каждый из компонентов в отдельности. После 2 лет лечения комбинированная терапия обеспечивала статистически значимое улучшение скорректированного среднего балла симптомов от исходных значений на -6,2 единицы. Скорректированное среднее улучшение балла симптомов, отмеченное при индивидуальном лечении, составило -4,9 единицы при терапии дутастеридом и -4,3 единицы при терапии тамсулозином.

Скорректированное среднее улучшение скорости потока мочи по сравнению с исходным значением составило 2,4 мл/с при комбинированной терапии, 1,9 мл/с при терапии дутастеридом и 0,9 мл/с при терапии тамсулозином. Скорректированное среднее улучшение Индекса влияния ДГПЖ (ВII) по сравнению с исходным значением составило -2,1 единицы при комбинированной терапии, -1,7 единицы при терапии дутастеридом и -1,5 единицы при терапии тамсулозином. При комбинированной терапии улучшения скорости потока и ВII были статистически значимо более выражены по сравнению с обоими видами монотерапии.

После 2 лет лечения снижение общего объема предстательной железы и объема переходной зоны при комбинированной терапии было статистически значимо более выраженным по сравнению с монотерапией тамсулозином.

Через 4 года лечения первичным критерием оценки эффективности являлось время до первого эпизода ОЗМ или до операции по поводу ДГПЖ. После 4 лет лечения комбинированная терапия значимо снижала риск ОЗМ или операции по поводу ДГПЖ (снижение риска на 65,8%  $p < 0,001$  [95% ДИ от 54,7% до 74,1%]) по сравнению с монотерапией тамсулозином. К 4-му году частота встречаемости ОЗМ или проведения операции по поводу ДГПЖ составляла 4,2% для комбинированной терапии и 11,9% для тамсулозина ( $p < 0,001$ ). По сравнению с монотерапией дутастеридом комбинированная терапия снижала риск развития ОЗМ или операции по поводу ДГПЖ на 19,6%; разница между группами лечения не была статистически значимой ( $p = 0,18$  [95% ДИ от -10,9% до 41,7%]). К 4-му году частота встречаемости ОЗМ или проведения операции по поводу ДГПЖ составляла 4,2% для комбинированной терапии и 5,2% для дутастерида.

Клиническое прогрессирование было определено как сочетание прогрессирования симптомов (IPSS) и связанных с ДГПЖ явлений ОЗМ, недержания мочи, инфекции мочевыводящих путей (ИМП) и почечной недостаточности. Комбинированная терапия сопровождалась статистически значимо более низкой частотой развития клинического прогрессирования по сравнению с терапией тамсулозином ( $p < 0,001$  снижение риска на 44,1% [95% ДИ: 33,6–53,0%]) через 4 года. Частота развития клинического прогрессирования при комбинированной терапии, терапии тамсулозином и дутастеридом составила: 12,6%, 21,5% и 17,8% соответственно.

Статистически значимое скорректированное среднее улучшение по шкале оценки симптомов (IPSS) по сравнению с исходным значением сохранялось со 2 по 4 год. Наблюдаемое скорректированное среднее улучшение по шкале оценки симптомов составило -6,3 единицы при комбинированной терапии, -5,3 единицы при монотерапии дутастеридом и -3,8 единицы при монотерапии тамсулозином.

Через 4 года лечения скорректированное среднее улучшение скорости потока мочи ( $Q_{max}$ ) по сравнению с исходным значением составило 2,4 мл/с при комбинированной терапии, 2,0 мл/с при монотерапии дутастеридом и 0,7 мл/с при монотерапии тамсулозином. По сравнению с тамсулозином скорректированное среднее улучшение  $Q_{max}$  по сравнению с исходным значением было статистически значимо выше при комбинированной терапии при оценке каждые 6 месяцев в период с 6 по 48 месяцев ( $p < 0,001$ ). По сравнению с дутастеридом при комбинированной терапии скорректированное среднее улучшение  $Q_{max}$  по сравнению с исходным значением статистически значимо не отличалось ( $p = 0,050$  на 48 месяцев).

Комбинированная терапия была значимо эффективнее ( $p < 0,001$ ) монотерапии тамсулозином и монотерапии дутастеридом в отношении улучшения параметров клинического результата, ВП и состояния здоровья, связанного с ДГПЖ (BHS), через 4 года. Скорректированное среднее улучшение ВП по сравнению с исходным значением составило -2,2 единицы при комбинированной терапии, -1,8 единицы при терапии дутастеридом и -1,2 единицы при терапии тамсулозином. Скорректированное среднее улучшение BHS по сравнению с исходным значением составило -1,5 единицы при комбинированной терапии, -1,3 единицы при терапии дутастеридом и -1,1 единицы при терапии тамсулозином.

После 4 лет лечения снижение общего объема предстательной железы и объема переходной зоны при комбинированной терапии было статистически значимо более выраженным по сравнению с монотерапией тамсулозином.

#### *Дутастерид*

Дутастерид в дозе 0,5 мг/сутки или плацебо были оценены при применении у 4325 мужчин с увеличенной предстательной железой (более 30 см<sup>3</sup>) в трех многоцентровых, плацебо-контролируемых, двойных слепых исследованиях первичной эффективности продолжительностью 2 года.

У мужчин с ДГПЖ дутастерид обеспечивает лечение и предотвращение прогрессирования заболевания путем снижения риска развития ОЗМ (острой задержки мочи) и

необходимости хирургического вмешательства (ХВ), и обеспечения статистически значимого облегчения симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей (СНМП), максимальной скорости потока мочи ( $Q_{max}$ ) и объема предстательной железы по сравнению с плацебо. Эти улучшения в отношении СНМП,  $Q_{max}$  и объема предстательной железы наблюдались через 24 месяца, и улучшение СНМП и  $Q_{max}$  продолжалось еще в течение 2 лет в открытых продленных исследованиях. Кроме того, уменьшение объема предстательной железы сохранялось в течение еще 2 лет в открытых продленных исследованиях.

#### Сердечная недостаточность

При сравнении 4-летней одновременной терапии тамсулозином и дутастеридом и монотерапии дутастеридом или тамсулозином у мужчин с ДГПЖ (исследование CombAT) частота встречаемости комплексного определения сердечной недостаточности в группе комбинированной терапии (14/1610, 0,9%) была выше, чем в любой группе монотерапии: дутастеридом, 4/1623 (0,2%) и тамсулозином, 10/1611, (0,6%). Относительная оценка риска по времени до возникновения первого случая сердечной недостаточности составила 3,57 [95% ДИ 1,17, 10,8] при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией дутастеридом и 1,36 [95% ДИ 0,61, 3,07] по сравнению с монотерапией тамсулозином.

В 4-летнем исследовании химиопрофилактики со сравнением плацебо и дутастерида у 8231 мужчины в возрасте от 50 до 75 лет с предыдущим отрицательным результатом биопсии в отношении рака предстательной железы и исходным значением ПСА от 2,5 до 10,0 нг/мл (исследование REDUCE) частота встречаемости комплексного определения сердечной недостаточности была выше у мужчин, принимавших дутастерид (30/4105, 0,7%), по сравнению с плацебо (16/4126, 0,4%) при относительной оценке риска по времени до возникновения первого случая сердечной недостаточности - 1,91 (95% ДИ 1,04, 3,50). В ретроспективном анализе одновременного применения альфа-аденоблокаторов была продемонстрирована повышенная частота возникновения сердечной недостаточности у пациентов, одновременно принимавших дутастерид и альфа-аденоблокатор (12/152, 1,0%) в сравнении с пациентами, не принимавшими одновременно дутастерид и альфа-аденоблокатор: дутастерид без альфа-аденоблокатора (18/2953, 0,6%), плацебо и альфа-аденоблокатор (1/1399, <0,1%), плацебо без альфа-аденоблокатора (15/2727, 0,6%). Не было установлено причинно-следственной связи между терапией дутастеридом (в виде монотерапии или в комбинации с альфа-аденоблокатором) и сердечной недостаточностью (см. раздел *Особые указания*).

#### Рак предстательной железы и низкодифференцированные опухоли

При сравнении 4-летней терапии плацебо и дутастеридом у 8231 мужчины в возрасте от 50 до 75 лет с предыдущим отрицательным результатом биопсии в отношении рака предстательной железы и исходным значением ПСА от 2,5 до 10,0 нг/мл (исследование REDUCE) у 6706 пациентов были получены данные по пункционной биопсии предстательной железы для определения индекса Глисона. В исследовании у 1517 пациентов был диагностирован рак предстательной железы. В обеих группах лечения большинство выявленных при биопсии случаев рака предстательной железы были отнесены к высокодифференцированным опухолям (индекс Глисона 5-6). Не наблюдалось различий по частоте возникновения случаев рака с индексом Глисона 7-10 ( $p=0,81$ ).

В группе дутастерида ( $n=29$ , 0,9%) наблюдалась более высокая частота встречаемости рака предстательной железы с индексом Глисона 8-10 по сравнению с группой плацебо ( $n=19$ , 0,6%) ( $p=0,15$ ). В годы 1-2 число пациентов с раком с индексом Глисона 8-10 было сходным в группе дутастерида ( $n=17$ , 0,5%) и группе плацебо ( $n=18$ , 0,5%). В годы 3-4 большее число случаев рака с индексом Глисона 8-10 было диагностировано в группе дутастерида ( $n=12$ , 0,5%) по сравнению с группой плацебо ( $n=1$ , <0,1%) ( $p=0,0035$ ). У мужчин с риском развития рака предстательной железы данные о воздействии дутастерида при применении в течение более 4-х лет отсутствуют. Процент пациентов, у которых был диагностирован рак с индексом Глисона 8-10, был сходным на протяжении

всех временных периодов исследования (годы 1-2 и годы 3-4) в группе дутастерида (0,5% в каждом временном периоде), в то время как в группе плацебо процент пациентов с диагнозом рака с индексом Глисона 8-10 в течение годов 3-4 был ниже, чем в течение годов 1-2 (<0,1% по сравнению с 0,5%, соответственно). В 4-летнем исследовании пациентов с ДГПЖ (CombAT), в котором протокол не требовал проведения биопсии, и диагнозы рака предстательной железы основывались на результатах биопсии, проведенной по показаниям, частота встречаемости рака с индексом Глисона 8-10 составила (n=8, 0,5%) для дутастерида, (n=11, 0,7%) для тамсулозина и (n=5, 0,3%) для комбинированной терапии (см. раздел *Особые указания*).

Результаты эпидемиологического популяционного исследования (n = 174895) в условиях общей практики показали, что применение И5АР для лечения ДГПЖ/СНМП не сопровождалось повышением риска смертности от рака предстательной железы (отношение рисков, скорректированное по конкурирующим рискам: 0,85, 95% ДИ 0,72; 1,01) по сравнению с применением альфа-адреноблокаторов. Аналогичные результаты были получены в эпидемиологическом исследовании (n = 13892) с участием мужчин с раком предстательной железы в Великобритании (скорректированное отношение рисков для смертности от рака предстательной железы у пациентов, применяющих и не применяющих И5АР: 0,86; 95% ДИ 0,69; 1,06). В проспективном когортном исследовании, Исследовании последующего наблюдения медицинскими работниками (n = 38058), также было показано, что применение И5АР не было связано со смертельными исходами от рака предстательной железы (скорректированное ОР: 0,99; 95% ДИ 0,58; 1,69).

#### Влияние на простат-специфический антиген (ПСА) и выявление рака предстательной железы

В исследовании REDUCE пациенты с предшествовавшим отрицательным результатом биопсии в отношении рака предстательной железы и исходным значением ПСА от 2,5 до 10 нг/мл, лечение дутастеридом приводило к снижению средней сывороточной концентрации ПСА примерно на 50% через шесть месяцев терапии с большой вариабельностью (стандартное отклонение 30%) среди пациентов. Через шесть месяцев подавление ПСА было одинаковым у мужчин, у которых во время исследования было и не наблюдалось развитие рака предстательной железы, выявленного при биопсии (см. раздел *Особые указания*).

#### Частота встречаемости рака грудной железы

В клинических исследованиях монотерапии ДГПЖ с объемом потребления дутастерида 3374 пациенто-лет были зарегистрированы 2 случая рака грудной железы у мужчин, получавших терапию дутастеридом, один случай через 10 недель и один через 11 месяцев терапии, и 1 случай у пациента, получавшего плацебо. В последующих клинических исследованиях с участием 8231 мужчины с ДГПЖ в возрасте от 50 до 75 лет с предшествовавшим отрицательным результатом биопсии в отношении рака предстательной железы и исходным значением ПСА от 2,5 до 10 нг/мл, с объемом потребления дутастерида 17489 пациенто-лет и комбинации дутастерида и тамсулозина 5027 пациенто-лет, зарегистрированных случаев рака грудной железы во всех группах лечения выявлено не было.

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 увеличения риска развития рака грудной железы у мужчин при применении И5АР (см. раздел *Особые указания*). Результаты первого исследования не выявили положительной связи между раком грудной железы у мужчин (относительный риск для  $\geq 1$  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 для рака



грудной железы, связанного с применением И5АР по сравнению с отсутствием применения составляло 1,08: 95% ДИ 0,62; 1,87).

Взаимосвязь между длительным применением дутастерида и раком грудной железы у мужчин не установлена.

#### *Тамсулозин*

Тамсулозин быстро (через одну неделю) увеличивает максимальную скорость потока мочи путем снижения тонуса гладких мышц предстательной железы и уретры, уменьшая, таким образом, обструкцию. Он также уменьшает ряд раздражающих симптомов и симптомов обструкции, в которых нестабильность мочевого пузыря и напряжение гладких мышц нижних мочевых путей играет значительную роль.

### **Показания к применению**

Препарат Дуодарт применяется для лечения и профилактики прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) посредством уменьшения размеров предстательной железы, облегчения симптомов, улучшения мочеотделения и снижения риска развития острой задержки мочи (ОЗМ) и необходимости проведения хирургических вмешательств по поводу ДГПЖ.

### **Способ применения и дозы**

#### **Целевые группы**

##### Взрослые мужчины (включая мужчин пожилого возраста)

Рекомендованная доза препарата Дуодарт составляет одну капсулу (0,5 мг/0,4 мг), которую следует принимать внутрь, приблизительно через 30 минут после одного и того же приема пищи ежедневно (см. раздел *Фармакокинетика – Всасывание*).

Капсулы следует проглатывать целиком, не разжевывая и не открывая. Контакт с содержимым капсулы дутастерида, находящимся внутри твердой капсулы, может вызвать раздражение слизистой оболочки рта и глотки.

##### Пациенты с нарушением функции почек

Влияние нарушения функции почек на фармакокинетику препарата Дуодарт не изучено. Однако не ожидается, что потребуются коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел *Фармакокинетика – Пациенты с нарушением функции почек*).

##### Пациенты с нарушением функции печени

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику препарата Дуодарт не было изучено. (см. разделы *Особые указания* и *Фармакокинетика – Пациенты с нарушением функции печени*).

##### Рекомендации по применению и обращению

Дутастерид всасывается через кожу, поэтому женщины и дети должны избегать контакта с поврежденными капсулами. При возникновении контакта с капсулами, целостность которых нарушена, место контакта необходимо немедленно промыть водой с мылом (см. разделы *Особые указания* и *Беременность и лактация*).

### **Побочные действия**

Не проводилось клинических исследований с применением дутастерида-тамсулозина, однако, информация об их одновременном применении имеется в исследовании CombAT (комбинация препарата Аводарт и тамсулозина), в котором проводилось сравнение результатов применения дутастерида 0,5 мг и тамсулозина 0,4 мг один раз в сутки в течение четырех лет одновременно и в качестве монотерапии.

Ниже приводится информация по профилям нежелательных явлений отдельных компонентов (дутастерида и тамсулозина).

##### Одновременное применение дутастерида и тамсулозина

*Данные клинических исследований*

В исследовании CombAT были выявлены следующие нежелательные явления, связанные, по мнению исследователей, с лекарственными препаратами (с кумулятивной частотой равной или превышающей 1%)

Нежелательные реакции	Частота встречаемости во время периода лечения			
	Год 1	Год 2	Год 3	Год 4
Комбинация <sup>a</sup> (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
Дутастерид	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
Тамсулозин	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Импотенция <sup>b</sup>				
Комбинация	6%	2%	<1%	<1%
Дутастерид	5%	2%	<1%	<1%
Тамсулозин	3%	1%	<1%	1%
Изменение (снижение) либидо <sup>b</sup>				
Комбинация	5%	<1%	<1%	0%
Дутастерид	4%	1%	<1%	0%
Тамсулозин	2%	<1%	<1%	<1%
Нарушения эякуляции <sup>b</sup>				
Комбинация	9%	1%	<1%	<1%
Дутастерид	1%	<1%	<1%	<1%
Тамсулозин	3%	<1%	<1%	<1%
Нарушения со стороны грудной железы <sup>c</sup>				
Комбинация	2%	<1%	<1%	<1%
Дутастерид	2%	1%	<1%	<1%
Тамсулозин	<1%	<1%	<1%	0%
Головокружение				
Комбинация	1%	<1%	<1%	<1%
Дутастерид	<1%	<1%	<1%	<1%
Тамсулозин	1%	<1%	<1%	0%

<sup>a</sup> Комбинация = дутастерид 0,5 мг один раз в сутки в сочетании с тамсулозином 0,4 мг один раз в сутки

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Включая болезненность при пальпации и увеличение грудной железы.

#### Монотерапия дутастеридом

##### *Данные клинических исследований*

В трех плацебо-контролируемых исследованиях фазы III по сравнению лечения дутастеридом (n=2167) с плацебо (n=2158) нежелательные явления, связанные, по мнению исследователей, с лекарственными препаратами, после одного и двух лет лечения были близки по типу и частоте с нежелательными явлениями, наблюдаемыми при монотерапии дутастеридом в исследовании CombAT (см. *таблицу выше*).

Не наблюдалось изменений в профиле нежелательных реакций в течение последующих 2 лет фазы открытого продолжения этих исследований.

#### Пострегистрационные данные

Нежелательные лекарственные реакции перечислены ниже по классам систем органов и частоте встречаемости.

Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ) и очень редко ( $< 1/10000$ ), включая отдельные случаи. Категории частоты встречаемости, определенные по данным пострегистрационного применения, отражают частоту сообщений, а не истинную частоту встречаемости.

Нарушения со стороны иммунной системы

*Очень редко:* аллергические реакции, включая сыпь, зуд, крапивницу, локализованный отек и ангионевротический отек.

Нарушения психики

*Очень редко:* депрессивное состояние

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

*Редко:* алоpecia (преимущественно в виде выпадения волос на теле), гипертрихоз

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

*Очень редко:* тестикулярная боль и тестикулярный отек

Монотерапия тамсулозином

*Данные клинических исследований и пострегистрационного наблюдения*

Компания ГСК не ведет базу данных по безопасности отдельно для тамсулозина, поэтому нежелательные реакции и категории частоты, представленные ниже, основаны на информации, полученной из публично доступных источников. В таблице, приведенной ниже, часто и нечасто встречаемые реакции соответствуют реакциям, выявленным в клинических исследованиях, а категории частоты, обычно, отражают частоту, превышающую частоту при применении плацебо. Редко и очень редко встречаемые реакции соответствуют реакциям, полученным из пострегистрационных сообщений, а категории частоты отражают частоту сообщений.

Класс систем органов	Категория частоты			
	Часто ( $\geq 1/100$ , но $< 1/10$ )	Нечасто ( $\geq 1/1000$ , но $< 1/100$ )	Редко ( $\geq 1/10,000$ , но $< 1/1000$ )	Очень редко ( $< 1/10,000$ ), включая единичные случаи
Нарушения со стороны сердца		Ощущение сердцебиения		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Запор Диарея Рвота		
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Астения		
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение		Обморок	
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Нарушения эякуляции			Приапизм
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Ринит		
Нарушения со		Сыпь	Ангио-	Синдром

стороны иммунной системы		Зуд Крапивница	невротический отек	Стивенс-Джонсона
Нарушения со стороны сосудов		Постуральная гипотензия		

В период пострегистрационного наблюдения сообщения о интраоперационном синдроме дряблой радужной оболочки (ИСДР), варианте синдрома узкого зрачка, возникающем во время операции по поводу катаракты, ассоциировались с лечением альфа-1 адреноблокаторами, включая тамсулозин (см. раздел *Особые указания*).

#### Пострегистрационный опыт применения

Были также получены сообщения о случаях фибрилляции предсердий, аритмии, тахикардии, одышки, носового кровотечения (эпистаксис), нечеткости зрения, нарушения зрения, мультиформной эритемы, эксфолиативного дерматита и ксеростомии (сухость во рту), связанных с применением тамсулозина.

#### **Противопоказания**

Препарат Дуодарт противопоказан пациентам с известной повышенной чувствительностью к дутастериду, другим ингибиторам 5-альфа-редуктазы, тамсулозина гидрохлориду или любому другому компоненту препарата.

Препарат Дуодарт противопоказан к применению у женщин и детей (см. раздел *Беременность и период лактации*).

#### **Лекарственные взаимодействия**

Исследований по изучению лекарственных взаимодействий препарата Дуодарт проведено не было. Приведенные далее положения отражают информацию, доступную для отдельных компонентов.

##### *Дутастерид*

В исследованиях метаболизма препарата *in vitro* было показано, что дутастерид метаболизируется изоферментом CYP3A4 системы цитохрома P450 человека. Поэтому концентрации дутастерида в крови могут быть повышены в присутствии ингибиторов CYP3A4.

Данные, полученные в исследованиях фазы II, показали снижение клиренса дутастерида при его одновременном применении с ингибиторами CYP3A4 верапамилом (37%) и дилтиаземом (44%). В то же время не наблюдалось снижения клиренса при одновременном применении дутастерида с другим антагонистом кальциевых каналов, амлодипином. Маловероятно, что снижение клиренса и последующее увеличение экспозиции дутастерида в присутствии ингибиторов CYP3A4 является клинически значимым в связи с широкими границами безопасности (дозу, превышающую рекомендованную до 10 раз, вводили пациентам до шести месяцев), поэтому коррекции дозы не требуется.

*In vitro*, дутастерид не метаболизируется изоферментами CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 и CYP2D6 системы цитохрома P450 человека.

*In vitro* дутастерид не ингибирует ферменты системы цитохрома P450 человека, участвующие в метаболизме лекарственных препаратов, и не индуцирует изоферменты CYP1A, CYP2B и CYP3A системы цитохрома P450 у крыс и собак *in vivo*.

В исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что дутастерид не вытесняет варфарин, аценокумарол, фенпрокумон, диазепам или фенитоин из связи с белками плазмы, и наоборот, эти вещества не вытесняют дутастерид. Не наблюдалось клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических лекарственных взаимодействий соединений, испытанных при применении у человека, включая тамсулозин, теразозин, варфарин, дигоксин и холестирамин.

Хотя специфических исследований взаимодействий с другими соединениями проведено не было, примерно 90% пациентов в крупномасштабных исследованиях фазы III, принимавших дутастерид, одновременно принимали другие лекарственные препараты. В клинических исследованиях не наблюдалось клинически значимых нежелательных взаимодействий при одновременном применении дутастерида с гиполипидемическими препаратами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), бета-адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, кортикостероидами, диуретиками, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), ингибиторами фосфодиэстеразы V типа и хинолоновыми антибиотиками.

#### *Тамсулозин*

Существует теоретический риск усиления гипотензивного эффекта при применении тамсулозина гидрохлорида одновременно с препаратами, способными снижать артериальное давление, включая обезболивающие препараты, ингибиторы ФДЭ5 и другие альфа-1 адреноблокаторы. Не следует применять препарат Дуодарт в комбинации с другими альфа-1 адреноблокаторами.

Одновременное применение тамсулозина гидрохлорида и кетоконазола (мощный ингибитор CYP3A4) приводило к увеличению C<sub>max</sub> и AUC тамсулозина гидрохлорида в 2,2 и 2,8 раз, соответственно. Одновременное применение тамсулозина гидрохлорида и пароксетина (мощный ингибитор CYP2D6) приводило к увеличению C<sub>max</sub> и AUC тамсулозина гидрохлорида в 1,3 и 1,6 раз, соответственно. Аналогичное повышение экспозиции ожидается у лиц со слабовыраженной метаболической активностью изофермента CYP2D6 по сравнению с лицами с быстрым метаболизмом при одновременном применении с мощным ингибитором CYP3A4. Эффекты одновременного применения как CYP3A4, так и CYP2D6 ингибиторов с тамсулозина гидрохлоридом не были изучены с клинической точки зрения, однако существует вероятность значительного увеличения экспозиции тамсулозина (см. раздел *Особые указания*).

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 (площади под кривой) тамсулозина гидрохлорида (на 44%). Следует соблюдать осторожность при применении препарата Дуодарт в комбинации с циметидином.

Полномасштабных исследований лекарственного взаимодействия между тамсулозина гидрохлоридом и варфарином не проводили. Результаты ограниченных исследований *in vitro* и *in vivo* неубедительны. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении варфарина и тамсулозида гидрохлорида.

В трех исследованиях, в которых тамсулозин (0,4 мг в течение семи дней, затем 0,8 мг в течение 7 дней) принимали вместе с атенололом, 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/сутки в течение двух дней, затем 0,8 мг/сутки в течение 5-8 дней) и однократного внутривенного введения теофиллина (5 мг/кг) не приводило к изменению фармакокинетики теофиллина, следовательно, не требуется корректировки дозы.

Одновременное применение тамсулозина гидрохлорида (0,8 мг/сутки) и однократной внутривенной дозы фуросемида (20 мг) приводило к снижению C<sub>max</sub> и AUC тамсулозина гидрохлорида на 11 - 12%, однако ожидается, что эти изменения являются клинически незначительными, и коррекции дозы не потребуется.

#### **Особые указания**

##### Рак предстательной железы

В 4-летнем исследовании с участием более 8000 мужчин в возрасте от 50 до 75 лет с отрицательным результатом биопсии предстательной железы в анамнезе и исходным значением ПСА от 2,5 до 10,0 нг/мл (исследование REDUCE), рак предстательной железы был диагностирован у 1517 мужчин. В группе дутастерида (n=29, 0,9%) наблюдали более высокую частоту встречаемости рака предстательной железы с индексом Глисона 8-10 по сравнению с группой плацебо (n=19, 0,6%). Не наблюдалось повышения частоты встречаемости рака предстательной железы с индексом Глисона 5-6 или 7-10. Не было установлено причинно-следственной связи между применением дутастерида и низкодифференцированным раком предстательной железы. Клиническая значимость численной диспропорции неизвестна. Мужчинам, принимающим дутастерид, следует проходить регулярное обследование для оценки риска рака предстательной железы, включая определение концентрации ПСА.

В дополнительном исследовании последующего наблюдения продолжительностью 2 года, включающем пациентов, принимавших участие в оригинальном исследовании химиопрофилактики дутастеридом (REDUCE) новые случаи рака предстательной железы были диагностированы с низкой частотой (дутастерид [n=14, 1,2%] и плацебо [n=7, 0,7%]), без новых выявленных случаев рака предстательной железы с индексом Глисона 8–10 баллов.

Долгосрочное последующее наблюдение (до 18 лет) в отношении другого И5АР (финастерид) в исследовании химиопрофилактики не продемонстрировало статистически значимого различия между финастеридом и плацебо по показателю общей выживаемости (ОР (отношение рисков) 1,02, 95% ДИ 0,97–1,08) или выживаемости после диагностики рака предстательной железы (ОР 1,01, 95% ДИ 0,85–1,20).

#### Простат-специфический антиген (ПСА)

Концентрация ПСА является важным компонентом скрининга в отношении рака предстательной железы. Через шесть месяцев терапии дутастерид вызывает снижение средних сывороточных концентраций ПСА примерно на 50 %.

Пациентам, принимающим препарат Дуодарт, после 6 месяцев лечения следует определить новую исходную концентрацию ПСА. После этого рекомендуется регулярно контролировать концентрацию ПСА. Любое подтвержденное увеличение от минимального уровня ПСА во время лечения препаратом Дуодарт может являться сигналом наличия рака предстательной железы или несоблюдения режима лечения препаратом Дуодарт, и требует тщательной оценки, даже если эти значения находятся в пределах нормальных значений для мужчин, не принимающих И5АР (см. раздел *Клинические исследования*). При интерпретации значения ПСА у пациента, принимающего дутастерид, необходимо сравнивать его с предыдущими значениями ПСА. Лечение препаратом Дуодарт не влияет на использование значения ПСА в качестве инструмента, помогающего в диагностике рака предстательной железы после установления новой исходной концентрации.

Через 6 месяцев после прекращения лечения общая сывороточная концентрация ПСА возвращается к исходному значению.

Соотношение между свободным и общим ПСА остается постоянным даже под влиянием дутастерида. Если с целью выявления рака предстательной железы у мужчин, получающих лечение препаратом Дуодарт, врачи предпочитают использовать процент свободного ПСА, то коррекция этого показателя не требуется.

Пальцевое ректальное исследование, а также другие методы выявления рака предстательной железы должны быть выполнены у пациентов с ДГПЖ до начала терапии препаратом Дуодарт и периодически в дальнейшем.

#### Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы

В двух 4-летних клинических исследованиях частота возникновения сердечной недостаточности (комплексный термин сообщаемых явлений, включающий в основном сердечную недостаточность и застойную сердечную недостаточность) была выше среди

пациентов, принимающих комбинацию дутастерида и альфа-адреноблокатора, главным образом, тамсулозина, чем среди пациентов, не принимающих данную комбинацию. В этих двух исследованиях частота возникновения сердечной недостаточности была низкой ( $\leq 1\%$ ) и вариабельной между исследованиями. Не наблюдалось дисбаланса по частоте встречаемости сердечно-сосудистых нежелательных явлений среди всех исследований. Не было установлено причинно-следственной связи между терапией дутастеридом (в виде монотерапии или в комбинации с альфа-адреноблокатором) и сердечной недостаточностью (см. раздел *Клинические исследования*).

В мета-анализе 12 рандомизированных контролируемых плацебо или препаратом сравнения клинических исследований ( $n = 18802$ ), 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 грудной железы

Были получены редкие сообщения о раке грудной железы у мужчин, принимающих дутастерид в клинических исследованиях и в пострегистрационный период. Однако в эпидемиологических исследованиях не было показано увеличения риска развития рака грудной железы у мужчин при применении И5АР (см. раздел *Клинические исследования*).

Врачи, назначающие данный лекарственный препарат, должны проинформировать своих пациентов о необходимости незамедлительно сообщать о любых изменениях в ткани их грудной железы, таких как образование узлов или выделения из сосков.

#### Гипотензия

Как и при применении любых блокаторов альфа-1 адренергических рецепторов, при применении тамсулозина может возникать ортостатическая гипотензия, в редких случаях приводящая к обморокам.

Пациенты, начинающие лечение препаратом Дуодарт, должны быть предупреждены о необходимости сесть или лечь при первых признаках ортостатической гипотензии (головокружение, слабость) до тех пор, пока симптомы не исчезнут.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении альфа-адреноблокаторов, в том числе тамсулозина, с ингибиторами ФДЭ5. И альфа-адреноблокаторы, и ингибиторы ФДЭ5 являются сосудорасширяющими средствами и могут снижать артериальное давление. Одновременное применение лекарственных препаратов этих двух классов может потенциально вызвать симптоматическую гипотензию (см. раздел *Лекарственные взаимодействия*).

#### Интраоперационный синдром дряблой радужной оболочки

Интраоперационный синдром дряблой радужной оболочки (ИСДР, вариант синдрома узкого зрачка) наблюдался при операциях по поводу катаракты у некоторых пациентов, получавших блокаторы альфа-1 адренергических рецепторов, включая тамсулозин. ИСДР может увеличивать риск развития осложнений со стороны органа зрения во время операции или в послеоперационный период.

При проведении предоперационного обследования катарактальные хирурги и офтальмологическая команда должны выяснить у пациентов, которым планируется операция по поводу катаракты, принимают ли они в настоящее время или принимали ли ранее препарат Дуодарт для того, чтобы предпринять соответствующие меры по борьбе с ИСДР, если он возникнет во время операции.

В некоторых случаях считается полезным прекращение приема тамсулозина за 1–2 недели до операции по поводу катаракты, но польза и продолжительность прекращения терапии до операции по поводу катаракты еще не установлена.

#### Поврежденные капсулы

Дутастерид всасывается через кожу, поэтому женщины и дети должны избегать контакта с поврежденными капсулами. При возникновении контакта с капсулами, целостность которых нарушена, место контакта необходимо немедленно промыть водой с мылом (см. раздел *Беременность и период лактации*).

#### Ингибиторы CYP3A4 и CYP2D6

Одновременное применение тамсулозина гидрохлорида с сильными (например, кетоконазолом) или менее сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, с сильными ингибиторами изофермента CYP2D6 (например, пароксетином) может привести к повышению экспозиции тамсулозина (см раздел *Лекарственные взаимодействия*). По этой причине тамсулозина гидрохлорид не рекомендуется применять пациентам, принимающим сильный ингибитор изофермента CYP3A4, и его следует применять с осторожностью пациентам, принимающим умеренный ингибитор CYP3A4 (например, эритромицин), сильный или умеренный ингибитор CYP2D6, комбинацию ингибиторов CYP3A4 или CYP2D6, или пациентам, у которых, согласно имеющимся сведениям, метаболизм изофермента CYP2D6 замедлен.

#### Нарушение функции печени

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику дутастерида не исследовали. Поскольку дутастерид активно метаболизируется, и его период полувыведения составляет от трех до пяти недель, необходимо соблюдать осторожность при применении дутастерида у пациентов с заболеваниями печени (см. разделы *Способ применения и дозы* и *Фармакокинетика*).

#### ***Применение в период беременности и лактации***

Не проводилось исследований по изучению влияния препарата Дуодарт на беременность, грудное вскармливание и фертильность. Приведенные ниже положения отражают информацию, имеющуюся для отдельных компонентов.

#### Фертильность

##### *Дутастерид*

Влияние дутастерида в дозе 0,5 мг/сутки на характеристики спермы оценивалось у здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 52 лет (n=27 в группе дутастерида, n=23 в группе плацебо) в течение 52 недель лечения и 24 недель наблюдения после завершения лечения. На 52 неделе среднее процентное снижение от исходного значения общего количества сперматозоидов, объема спермы и подвижности сперматозоидов в группе дутастерида составило 23%, 26% и 18%, соответственно, с поправкой на изменения от исходного значения в группе плацебо. Концентрация и морфология сперматозоидов не изменялись. После 24 недель последующего наблюдения среднее процентное изменение общего количества сперматозоидов в группе дутастерида оставалось на 23% ниже по сравнению с исходным значением. В то время, как средние значения всех параметров спермы во всех временных точках оставались в пределах нормального диапазона и не соответствовали заданным критериям клинически значимых изменений (30%), через 52 недели у двух пациентов в группе дутастерида наблюдалось снижение количества сперматозоидов более чем на 90% от исходного значения с частичным восстановлением на 24 неделе последующего наблюдения. Клиническая значимость влияния дутастерида на характеристики спермы с точки зрения фертильности отдельных пациентов не известна.

##### *Тамсулозин*

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

#### Беременность

Препарат Дуодарт противопоказан для применения у женщин.

##### *Дутастерид*



Не было проведено исследований применения дутастерида у женщин, так как доклинические данные позволяют предположить, что супрессия циркулирующего дигидротестостерона может ингибировать развитие наружных половых органов у плода мужского пола, вынашиваемого женщиной, подвергавшейся воздействию дутастерида.

#### *Тамсулозин*

При введении тамсулозина гидрохлорида беременным самкам крыс и кроликов в дозах выше терапевтических не было выявлено признаков отрицательного влияния на плод.

#### Период лактации

Препарат Дуодарт противопоказан для применения у женщин.

Неизвестно выделяются ли дутастерид или тамсулозин с грудным молоком.

#### Способность выполнять задачи, требующие вынесения суждения, двигательных или когнитивных навыков

Не проводилось исследований по изучению влияния препарата Дуодарт на способность выполнять задания, требующие вынесения суждения, двигательных или когнитивных навыков. Однако следует информировать пациентов о возможности возникновения симптомов, связанных с ортостатической гипотензией, таких как головокружение, во время приема препарата Дуодарт.

### **Передозировка**

Отсутствуют данные относительно передозировки препарата Дуодарт. Приведенные далее положения отражают информацию, доступную для отдельных компонентов.

#### *Дутастерид*

##### *Симптомы и признаки:*

В исследовании с участием здоровых добровольцев однократные дозы дутастерида вплоть до 40 мг/сутки (в 80 раз выше терапевтической дозы) вводились в течение семи дней без возникновения значимых проблем, связанных с безопасностью. В клинических исследованиях пациенты принимали дутастерид в дозе 5 мг в сутки в течение шести месяцев без появления дополнительных нежелательных эффектов по сравнению с эффектами, наблюдавшимися при применении терапевтических доз 0,5 мг.

##### *Лечение:*

Специфический антидот для дутастерида отсутствует, поэтому при подозрении на передозировку рекомендуется проводить симптоматическую и поддерживающую терапию.

#### *Тамсулозин*

В случае развития острой гипотензии вследствие передозировки тамсулозина гидрохлорида следует обеспечить поддержку сердечно-сосудистой функции. Восстановления артериального давления и нормализации частоты сердечных сокращений можно достичь, если перевести пациента в положение лежа. Если этого недостаточно, следует ввести средства для увеличения объема циркулирующей жидкости и, при необходимости, вазопрессоры. Также необходимо контролировать функцию почек и осуществлять поддерживающую терапию при необходимости. Результаты лабораторных анализов указывают на то, что тамсулозина гидрохлорид связан с белками на 94-99%, следовательно, маловероятно, что диализ окажется полезным для удаления тамсулозина из организма.

### **Форма выпуска**

По 30 капсул в непрозрачные белые полиэтиленовые флаконы высокой плотности (HDPE), с полипропиленовыми крышками с защитой от вскрытия детьми, с термозапечатываемой прокладкой, облицованной полиэтиленом.

По 1 полиэтиленовому флакону совместно с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной.

**Условия хранения**

Хранить при температуре ниже 25°C.

Следует хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

24 месяца.

Препарат не следует применять после истечения срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Держатель регистрационного удостоверения:**

GlaxoSmithKline Export Limited  
980 Great West Road, Brentford,  
Middlesex, TW8 9GS  
UK

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лимитед  
980 Грейт Вест Род, Брентфорд,  
Мидлсекс, TW8 9GS  
Великобритания

**Производитель:**

Catalent Germany Schorndorf GmbH  
Steinbeisstrasse 2  
73614 Schorndorf  
Germany

Каталент Германи Шорндорф ГмбХ  
Штейнбейсштрассе 2,  
73614 Шорндорф,  
Германия

Торговые марки принадлежат или используются по лицензии группой компаний GSK.  
©2011 группа компаний GSK или их лицензиар.

**Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:**

ООО «NOVOTEK»

100084, г. Ташкент, ул. Ниязбек йули, 2.

Городской телефон: +99871 1206035

Мобильный телефон: +99899 8955556, +99890 3280128

Факс: +99871 1207306

Электронная почта: [ved@novotek.uz](mailto:ved@novotek.uz); [oax70065@gsk.com](mailto:oax70065@gsk.com)