

Состав

действующие вещества: дутастерид, гидрохлорид тамсулозина;

1 твердая капсула содержит дутастерида 0,5 мг, тамсулозина гидрохлорида 0,4 мг, что эквивалентно 0,367 мг тамсулозина; *другие составляющие:* капсула мягкая желатиновая, содержащая: пропиленгликоль монокаприлат тип II, бутилгидрокситолуол (Е 321), желатин (гелеформирующий тип В, 150 Bloom), глицерол, титана диоксид (Е 171), триглицериды средней цепи;

гранулы с модифицированным высвобождением: метакриловая кислота – сополимер этил акрилата (1:1), дисперсия 30 % (натрия лаурилсульфат 0,7%, полисорбат 80 2,3 %), целлюлоза микрокристаллическая, дибутилсебацинат, полисорбат 80, кремния коллоид ;

твердая желатиновая капсула: железа оксид черный (Е 172), железа оксид красный (Е 172), титана диоксид (Е 171), железа оксид желтый (Е 172), желатин;

состав ink (для надписи) черный, содержащий: шеллак (Е 904), железа оксид черный (Е 172), пропиленгликоль (Е 1520), раствор аммония, концентрированный (Е 527), гидроксид калия (Е 525).

Лекарственная форма

Капсулы жесткие.

Основные физико-химические свойства: продолговатая желатиновая желатиновая капсула № 0E1 размером примерно 24,2 × 7,7 мм, тело капсулы коричневого цвета, крышечка бежевого цвета с надписью C001 черными чернилами. Содержимое капсулы: продолговатая мягкая желатиновая капсула (приблизительно 16,5 × 6,5 мм) светло-желтого цвета, наполненная прозрачной жидкостью; гранулы тамсулозина от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

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

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Дутастерид Т – комбинация двух лекарственных средств: дутастерида, двойного ингибитора 5 α -редуктазы, и тамсулозина гидрохлорида, антагониста адренорецепторов α 1a и α 1d. Эти лекарственные средства обладают взаимодополняющим механизмом действия, благодаря которому происходит быстрое ослабление мочеотделения, снижается риск острой задержки мочи и уменьшается необходимость проведения хирургической операции по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Дутастерид

Дутастерид ингибирует активность как 1-го, так и 2-го типа изоферментов 5 α -редуктазы, отвечающих 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

Тамсулозин ингибирует активность адренорецепторов α 1a и α 1d в стромальной гладкой мускулатуре предстательной железы и шейке мочевого пузыря. Приблизительно 75% рецепторов α 1 в предстательной железе являются рецепторами подтипа α 1a. Тамсулозин избирательно и конкурентно связывается с постсинаптическими α 1-рецепторами, в частности подтипами α 1a и α 1d. Это приводит к расслаблению гладких мышц предстательной железы и уретры. Тамсулозин повышает максимальную скорость тока мочи за счет снижения тонуса гладких мышц уретры и предстательной железы, что устраняет обструкцию. Препарат также снижает выраженность симптомов раздражения и обструкции, в развитии которых важную 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 снижать кровяное давление путем снижения общего периферического сопротивления. При исследовании влияния тамсулозина не наблюдалось клинически значимого снижения АД.

Дутастерид в сочетании с тамсулозином

Клинические исследования свидетельствуют о лучшей эффективности применения комбинированной терапии на основе ингибитора 5 α -редуктазы дутастерида и α 1-адреноблокатора тамсулозина по сравнению с применением каждого препарата в отдельности.

Фармакокинетика.

Применение комбинации дутастерид-тамсулозина и одновременный прием в соответствующих дозах дутастерида и тамсулозина в капсулах отдельно продемонстрировали их биоэквивалентность.

Исследование биоэквивалентности однократных доз было проведено при их применении как натощак, так и после еды. По сравнению с применением натощак при приеме после еды наблюдалось 30% снижение максимальной концентрации (C_{max}) тамсулозина как составляющей комбинации дутастерид-тамсулозин. Пища не оказывала влияния на площадь под фармакокинетической кривой (AUC) тамсулозина.

Всасывание

Дутастерид

После перорального однократного приема 0,5 мг дутастерида время до достижения пиковых концентраций дутастерида в сыворотке крови составляло 1-3 часа. Абсолютная биодоступность составила примерно 60%. Прием пищи не влиял на биоэквивалентность дутастерида.

Тамсулозин

Тамсулозин всасывается из кишечника и почти полностью биодоступным. Как скорость, так и степень всасывания тамсулозина снижаются, если принимают его в течение 30 минут после еды. Равномерность поглощения обеспечивается приёмом препарата в одно и то же время суток после приема однотипной пищи. Концентрация тамсулозина в плазме крови является пропорциональной дозе. После приема однократной дозы тамсулозина после еды пиковая концентрация в плазме крови достигается примерно через 6 часов. Равновесная концентрация достигается на 5-й день многократного введения. Средняя равновесная концентрация у пациентов приблизительно на две трети выше концентрации после однократного введения тамсулозина. Хотя это явление наблюдалось у пациентов пожилого возраста, того же результата можно ожидать и у младших пациентов.

Распределение

Дутастерид

Дутастерид обладает большим объемом распределения (300-500 л) и высокой связываемостью с белками плазмы крови (> 99,5%). После ежедневного введения доз концентрации дутастерида в сыворотке крови достигают 65% равновесной концентрации через 1 месяц и примерно 90% через 3 месяца. Равновесные концентрации в сыворотке крови, составляющие примерно 40 нг/мл, достигаются через 6 месяцев введения дозы 0,5 мг/сут. Среднее значение

поступления дутастерида из сыворотки крови в семенную жидкость составляет 11,5%.

Тамсулозин

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

Метаболизм

Дутастерид

Дутастерид активно метаболизируется *in vivo*. В условиях *in vitro* дутастерид метаболизируется цитохромом P450 3A4 и 3A5, образуя три моногидроксилированных метаболита и один дигидроксилированный метаболит. После перорального введения 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 неизменном виде. Остальные выделяются в кал в виде 4 основных метаболитов, содержащих 39%, 21%, 7% и 7% каждого из веществ, связанных с лекарственным средством, и 6 второстепенных метаболитов (менее 5% каждый). В моче человека обнаружены лишь незначительные количества неизмененного дутастерида (менее 0,1% дозы).

Тамсулозин

Энантиомерная биоконверсия из гидрохлорида тамсулозина [R(-) изомер] в S(+) изомер у человека не происходит. Тамсулозин гидрохлорид активно метаболизируется ферментами цитохрома P450 в печени, и менее 10% дозы выделяется в мочу в неизменном виде. Но фармакокинетический профиль метаболитов у человека не установлен. Результаты исследований *in vitro* указывают на то, что к метаболизму тамсулозина вовлекаются ферменты CYP3A4 и CYP2D6, а также незначительно участие других изоферментов CYP. Угнетение активности ферментов, участвующих в печеночном метаболизме, может привести к усиленному действию тамсулозина. Перед выводом с мочой метаболиты гидрохлорида тамсулозина подвергаются широкому связыванию с глюкуронидом или сульфатом.

Вывод

Дутастерид

Выведение дутастерида зависит от дозы, и этот процесс следует описывать как происходящий двумя параллельными путями, один насыщается при клинически значимых концентрациях, а второй – ненасыщаемым. 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 выявлены признаки быстрого клиренса и установлен период полувыведения, который длится от 3 до 9 дней.

При терапевтических концентрациях после повторного введения дозы 0,5 мг/сут доминирует более медленный, линейный путь выведения, а период полувыведения составляет примерно 3-5 недель.

Тамсулозин

Тамсулозин и его метаболиты выводятся преимущественно с мочой, где примерно 9% дозы присутствуют в виде неизмененного активного вещества. После внутривенного или перорального введения лекарственной формы с немедленным высвобождением период полувыведения тамсулозина, содержащийся в плазме крови, колеблется в диапазоне от 5 до 7 часов. Из-за фармакокинетики, регулируемой скоростью поглощения, в случае применения тамсулозина 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 у 36 здоровых мужчин в возрасте от 24 до 87 лет после введения однократной дозы 5 мг. Значительной зависимости действия дутастерида от возраста не наблюдалось, но период полувыведения был короче у мужчин в возрасте до 50 лет. Статистических отличий в периоде полувыведения не было при сравнении группы 50-69-летних исследуемых пациентов с группой исследуемых старше 70 лет.

Тамсулозин

Перекрестное сравнительное исследование общего действия гидрохлорида тамсулозина (AUC) и периода полувыведения указывает на то, что фармакокинетическое действие тамсулозина гидрохлорида может быть несколько продолжительнее у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми здоровыми добровольцами мужского пола. Собственный клиренс не зависит от связывания гидрохлорида тамсулозина с α 1-кислым гликопротеином, но снижается с возрастом, в результате чего общее действие является на 40% более сильным (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 изучалось. Но в моче человека оказывается менее 0,1% дозы 0,5 мг дутастерида

в равновесной концентрации, поэтому клинически значимого повышения концентраций дутастерида в плазме крови у пациентов с почечной недостаточностью не следует ожидать (см. Способ применения и дозы).

Тамсулозин

Фармакокинетика гидрохлорида тамсулозина сравнивалась у 6 пациентов с почечной недостаточностью от слабого до умеренного ($30 \leq$ клиренс креатинина (КК) < 70 мл/мин/1,73 м²) или от умеренного до тяжелого ($10 \leq$ КК < 30 мл/мин/73 м²) степени и у 6 исследуемых с нормальным клиренсом (УК < 90 мл/мин/1,73 м²). В то время как общая концентрация гидрохлорида тамсулозина в плазме крови претерпевала изменения в результате переменного связывания с α 1-кислым гликопротеином, концентрация несвязанного (активного) тамсулозина гидрохлорида, а также собственный клиренс оставались относительно стабильными. Поэтому пациентам с почечной недостаточностью не требуется коррекции дозы гидрохлорида тамсулозина в капсулах. Но пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности (КК < 10 мл/мин/1,73 м²) не исследовались.

Печеночная недостаточность

Дутастерид

Воздействие печеночной недостаточности на фармакокинетику дутастерида не изучалось (см. раздел «Противопоказания»). Поскольку дутастерид выводится преимущественно путем метаболизма, ожидается, что уровни дутастерида в плазме крови этих пациентов будут повышены, а период полувыведения дутастерида будет более длительным (см. разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

Тамсулозин

Фармакокинетика гидрохлорида тамсулозина сравнивалась у 8 пациентов с умеренным нарушением функции печени (классификация по Чайлду – Пью: степени А и В) и у 8 исследуемых с нормальной функцией печени. В то время как общая концентрация гидрохлорида тамсулозина в плазме изменялась в результате переменного связывания с α 1-кислым гликопротеином, концентрация несвязанного (активного) тамсулозина гидрохлорида не претерпевала значительных изменений, наблюдалась только умеренная (32%) изменение собственного клиренса. . Поэтому пациенты с умеренным нарушением функции печени не нуждаются в коррекции дозы гидрохлорида тамсулозина. Действие гидрохлорида тамсулозина не изучалось у пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

Безопасность и клинические исследования.

Сердечная недостаточность

В 4-летнем клиническом исследовании применение дутастерида в сочетании с тамсулозином для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы у 4844 мужчин (исследование комбинации Аводарта (CombAT) частота возникновения сердечной недостаточности (собирательное понятие) в группе комбинированной терапии 10/10/10 была выше, 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 предварительными отрицательными данными биопсии раком предстательной железы и исходным уровнем ПСА между 2,5 нг/мл и 10,0 у мужчин в возрасте от 50 до 60 лет или 3 нг/мл и 10,0 нг/мл у мужчин старше 60 лет (исследование REDUCE) было установлено, что частота возникновения сердечной недостаточности у пациентов, принимавших дутастерид 0,5 мг 1 раз в сутки (30/4105, 0,7%), выше по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (16/4126, 0,4%). В ретроспективном анализе этого исследования показана более высокая частота сердечной недостаточности у пациентов, принимавших дутастерид и альфа-блокатор одновременно (12/1152, 1,0%), по сравнению с субъектами, принимающими дутастерид без α -блокатора (18/2953, 0,6%), плацебо и α -блокатор (1/1399, < 0,1%) или плацебо без α -блокатора (15/2727, 0,6%). Причинной взаимосвязи между применением дутастерида (самостоятельно или в комбинации с α -блокаторами) и возникновением сердечной недостаточности не было установлено (см. раздел «Особенности применения»).

Рак предстательной железы и низкодифференцированные опухоли

В 4-летнем исследовании, в котором изучали действие дутастерида по сравнению с плацебо, у 8231 мужчины в возрасте от 50 до 75 лет с предварительными отрицательными данными биопсии раком предстательной железы и исходным уровнем ПСА 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 (исследование REDUCE) 6706 субъектам была проведена игольная биопсия простаты (обязательна по первичному протоколу), данные были использованы для анализа дифференцировки по шкале Глисона. В исследовании было выявлено 1517 пациентов с диагнозом рак простаты. Большинство опухолей простаты (70%), выявленных биопсией, в обеих группах лечения имели высокий уровень дифференцировки (5-6 баллов по шкале Глисона).

В группе дутастерида зарегистрирована более высокая частота ($n=29$, 0,9%) низкодифференцированного 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 было одинаковым в группе дутастерида (n=17, 0,5%) и в группе плацебо (n=18, 0,5%). В течение 3-4 лет исследования большее количество случаев рака предстательной железы с показателем 8-10 баллов по шкале Глисона было диагностировано 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, 3-4-й годы) в группе дутастерида (0,5% в каждый период времени). , тогда как в группе плацебо процент пациентов с низкодифференцированным раком простаты (8-10 баллов по шкале Глисона) был ниже в 3-4 годы, чем в 1-2 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 обязательной биопсии и все диагнозы рака простаты были установлены на биопсии по показаниям, частота случаев рака предстательной железы с показателем 8-10 баллов по шкале Глисон был 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 низкодифференцированного рака предстательной железы остается невыясненной.

Рак грудной железы у мужчин

Два случая - контролируемые эпидемиологические исследования, одно проведено в США (n=339 случаев рака грудной 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 грудной железы у мужчин при применении ингибиторов 5 α -редуктазы. Результаты первого исследования не выявили положительной взаимосвязи с раком грудной железы (относительный риск для 1 года применения до установления диагноза рака молочной железы по сравнению с < 1 года применения: 0,70: 95% ДИ 0,34, 1,45). Во втором исследовании оцененный относительный риск рака молочной железы, связанный с применением ингибиторов 5 α -редуктазы, по сравнению с таковым при отсутствии применения составил 1,08: 95% ДИ 0,62, 1,87).

Причинная взаимосвязь между развитием рака грудной железы у мужчин и длительным применением дутастерида не установлена.

Показания

Препарат назначают пациентам, для которых прием отдельных его компонентов – тамсулозина и дутастерида в соответствующих дозах был эффективным для лечения умеренных и тяжелых симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

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.

Противопоказание

Препарат противопоказан:

- для лечения женщин и детей (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»);
- больным с повышенной чувствительностью к дутастериду, другим ингибиторам 5 α -редуктазы, тамсулозину (включая тамсулозининдуцированный ангионевротический отек), другим компонентам препарата или сое и арахису;
- больным, имеющим в анамнезе ортостатическую артериальную гипотензию;
- больным с тяжелой печеночной недостаточностью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

Представлена имеющаяся информация о взаимодействии действующих веществ препарата отдельно.

Дутастерид

Для ознакомления с информацией о снижении уровней простат-специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови во время лечения дутастеридом и рекомендациями по выявлению рака предстательной железы см. См. раздел «Особенности применения».

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику дутастерида

Применение вместе с ингибиторами CYP3A4 и/или P-гликопротеина. Дутастерид в основном выводится путем метаболизма. Исследования *in vitro* показывают, что катализаторами метаболизма 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, одновременно лечившихся верапамилом или дилтиаземом (умеренные ингибиторы CYP3A4 и ингибиторы P-глик).

При длительном применении комбинации дутастерида с лекарственными средствами, которые являются сильнодействующими ингибиторами фермента CYP3A4 (такими как ритонавир, индинавир, нефазодон, итраконазол, перорально вводимые кетоконазол), концентрации дутастерида могут повышаться в сыворотке крови. Дальнейшее ингибирование 5 α -редуктазы при усиленном действии дутастерида маловероятно. Но возможно уменьшение частоты введения доз дутастерида в том случае, если отмечены побочные эффекты. Следует отметить, что в случае угнетения активности фермента длительный период полувыведения может стать еще дольше, и сопутствующая терапия может в таком случае длиться более 6 месяцев до того, как будет достигнута новая равновесная концентрация.

Применение 12 г холестерамина через час после применения однократной дозы 5 мг дутастерида не влияло на фармакокинетику дутастерида.

Влияние дутастерида на фармакокинетику других лекарственных средств В небольшом исследовании (N=24) продолжительностью две недели с участием здоровых мужчин дутастерид (0,5 мг/сут) 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 ингибирует/не индуцирует активность фермента CYP2C9 или P-гликопротеина-переносчика. Данные исследований взаимодействия *in vitro* указывают на то, что дутастерид не ингибирует ферменты CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4.

Тамсулозин

Одновременное применение гидрохлорида тамсулозина с лекарственными средствами, которые могут снижать артериальное давление, в том числе вместе с обезболивающими лекарственными средствами, ингибиторами 5-фосфодиэстеразы и другими альфа-1-адреноблокаторами может теоретически приводить к усиленному гипотензивному действию. Дутастерид Т не следует применять в сочетании с другими альфа-1-адреноблокаторами.

Одновременное применение гидрохлорида тамсулозина и кетоконазола (сильного ингибитора CYP3A4) увеличивает C_{max} и AUC гидрохлорида тамсулозина в 2,2 и 2,8 раза соответственно. Совместное применение гидрохлорида тамсулозина и пароксетина (сильного ингибитора CYP2D6) увеличивает C_{max} и AUC гидрохлорида тамсулозина в 1,3 и 1,6 раза соответственно. Аналогичное увеличение ожидается у пациентов со слабым метаболизмом CYP2D6 по сравнению с интенсивным метаболизмом при совместном применении с сильными ингибиторами CYP3A4.

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

Одновременное применение гидрохлорида тамсулозина (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%) гидрохлорида тамсулозина. Дутастерид T следует с осторожностью применять в сочетании 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 гидрохлоридом тамсулозина.

Никакого взаимодействия не наблюдалось, когда тамсулозин гидрохлорид вводили одновременно с атенололом или эналаприлом, или нифедипином, или теofilлином. Одновременное применение фуросемида приводит к снижению уровней тамсулозина в сыворотке 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 хлормадион, ни амитриптилин, ни диклофенак, ни глибенкламид, ни симвастатин не изменяют свободную фракцию тамсулозина в плазме крови человека. Тамсулозин также не изменяет свободные фракции диазепама, пропранолола, трихлорметиазида и хлормадинона.

Никакого взаимодействия на уровне печеночного метаболизма не наблюдалось во время исследований *in vitro* с микросомальными фракциями печени (показательной является система связанных с цитохромами P450 ферментов, метаболизирующих лекарственные средства) с применением амитриптилина, сальбутамола и глибенкламида. Однако диклофенак может повышать скорость выведения тамсулозина.

Особенности по применению

Комбинированную терапию назначают после тщательного анализа соотношения польза/риск в связи с потенциальным увеличением риска побочных реакций (в т.ч. сердечной недостаточности) и изучения вариантов альтернативного лечения, включая монотерапию.

Побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы

По данным двух 4-летних клинических исследований, частота возникновения сердечной недостаточности (комбинированный срок для всех сообщений, главным образом сердечной недостаточности и застойной сердечной недостаточности) была выше у субъектов, лечившихся комбинацией дутастерида с альфа-блокатором, главным образом тамсулозином, с субъектами, которые не лечились такой комбинацией. Частота сердечной недостаточности была низкой ($\leq 1\%$) и вариабельной в этих исследованиях. Диспропорции в частоте возникновения сердечно-сосудистых побочных явлений отсутствуют ни в одном из исследований. Причинной взаимосвязи между применением дутастерида (самостоятельно или в комбинации с α -блокаторами) и возникновением сердечной недостаточности не было установлено (см. раздел «Фармакологические свойства»)

Проведен мета-анализ 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 гистологии по Глиссону (низкодифференцированные)

В ходе 4-летнего клинического исследования > 8000 мужчин в возрасте от 50 до 75 лет с предварительной отрицательной биопсией раком предстательной железы и фоновым уровнем ПСА между 2,5 нг/мл и 10,0 нг/мл (исследование REDUCE) у 1517 мужчин было диагностирован рак предстательной железы. Отмечалась более высокая частота возникновения рака предстательной железы с дифференцировкой 8-10 баллов по шкале Глиссона в группе дутастерида ($n=29$, 0,9%) по сравнению с группой плацебо ($n=19$, 0,6%). Причинной взаимосвязи между применением дутастерида и возникновением низкодифференцированного рака предстательной железы установлено не было. Клиническая значимость цифрового дисбаланса не установлена.

Мужчины, применяющие препарат, должны регулярно проходить обследование по определению риска развития рака предстательной железы, включая тест на простато-специфический антиген.

В дополнительном последовательном 2-летнем наблюдении оригинальных пациентов при применении дутастерида в качестве химической профилактики (исследование 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 с дифференцировкой 8–10 баллов по шкале Глисона. Длительное последовательное (до 18 лет) наблюдение пациентов по клиническому исследованию с применением другого ингибитора 5 α -редуктазы (финастерида) как химической профилактики не показало статистически значимой разницы между группами финастерида и плацебо относительно частоты общей выживаемости (HR1,02,05 – 1,08) или выживаемость после диагностирования рака предстательной железы (HR1,01, 95% ДИ 0,85–1,20).

Воздействие на простато-специфический антиген

Перед началом применения Дутастерида T пациента следует обследовать для исключения других возможных состояний, которые могут стать причиной таких же симптомов, как и при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Перед началом курса лечения и периодически во время лечения следует проводить пальцевое ректальное обследование, а также при необходимости проводить исследования на простато-специфический антиген (ПСА).

Концентрация простатоспецифического антигена предстательной железы в сыворотке крови является важным компонентом скринингового процесса для выявления рака предстательной железы. Дутастерид T способен снижать уровень сывороточного ПСА у больных примерно на 50% через 6 месяцев лечения.

Пациенты, принимающие Дутастерид T, должны иметь новый исходный уровень ПСА, установленный через 6 мес после лечения этим препаратом. В дальнейшем этот уровень рекомендуется регулярно проверять. Любое подтвержденное увеличение уровня ПСА от самого низкого уровня во время применения Дутастерида T может свидетельствовать о наличии рака предстательной железы или несоблюдении режима лечения препаратом и требует тщательного изучения, даже если показатели ПСА находятся в пределах нормы у мужчин, не лечившихся ингибиторами 5 α -редуктазы (см. раздел «Фармакологические свойства»). При интерпретации показателей ПСА у больных, лечившихся Дутастеридом T, следует учитывать предыдущие показатели ПСА для сравнения.

Применение препарата Дутастерид T не влияет на использование уровня ПСА

для диагностики рака предстательной железы после установления нового исходного уровня антигена (см. раздел «Фармакологические свойства»). Общий уровень сывороточного ПСА возвращается к исходному уровню в течение 6 месяцев после прекращения лечения. Соотношение свободного ПСА и общего его уровня остается устойчивым даже во время применения препарата Дутастерид Т. Если для определения рака предстательной железы врач решит использовать процентный показатель свободного ПСА у больного, лечящегося Дутастеридом Т, никакой корректировки показателя свободного ПСА проводить не требуется.

Сердечная недостаточность

По данным двух 4-летних клинических исследований, частота возникновения сердечной недостаточности (комбинированный срок для всех сообщений, главным образом сердечной недостаточности и застойной сердечной недостаточности) была выше у лиц, лечившихся комбинацией дутастерида с альфа-блокатором, главным образом тамсулозином по сравнению с лицами, которые не лечились такой комбинацией. Частота сердечной недостаточности была ниже в группе, принимавшей лекарственное средство по сравнению с плацебо. Другие имеющиеся данные по применению дутастерида не доказывают его влияния на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (см. раздел «Фармакологические свойства»).

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

Артериальная гипотензия

Подобно другим α 1-адреноблокаторам, 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 препаратом, следует посадить на стул или уложить в постель, пока симптомы не минуют.

Следует соблюдать осторожность при совместном применении α -адреноблокаторов, включая тамсулозин, и ингибиторов 5-фосфодиэстеразы. α -адреноблокаторы и ингибиторы 5-фосфодиэстеразы являются вазодилататорами и могут снижать АД. Совместное применение лекарственных средств этих двух классов может вызвать симптоматическую артериальную 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). Исар может привести к увеличению риска глазных осложнений во время или после операции. Поэтому лечение препаратом не рекомендуется пациентам, которым запланирована операция по поводу катаракты. Во время предоперационного обследования хирург-офтальмолог и его бригада должны выяснить, назначали ли пациенту раньше или теперь тамсулозин, что позволит предположить возможное появление интраоперационного синдрома атонической радужки во время операции.

Поэтому лечение тамсулозином не рекомендуется пациентам, которым запланирована операция по поводу катаракты. Во время предоперационного обследования хирург-офтальмолог и его бригада должны выяснить, назначали ли пациенту раньше или теперь тамсулозин. Это позволит предположить возможное появление интраоперационного синдрома атонической радужки во время операции.

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

Негерметичные капсулы

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

Ингибиторы CYP3A4 и CYP2D6

Совместимое применение тамсулозина гидрохлорида с сильными ингибиторами CYP3A4 (например кетоконазолом) или в меньшей степени – с сильными ингибиторами CYP2D6 (например пароксетином) может увеличивать концентрацию тамсулозина (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами) и другие виды. Поэтому не рекомендуется применять тамсулозин пациентам, которые лечатся сильными ингибиторами CYP3A4 (таких как 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 изучалось. Из-за активного метаболизма дутастерида и 3–5 недельного периода его полувыведения лечение дутастеридом больных с легкой или средней

печеночной недостаточностью следует проводить с осторожностью (см. разделы «Фармакологические свойства», «Способ применения и дозы», «Противопоказания»).

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 грудной железы у мужчин при применении ингибиторов 5-редуктазы. Врачи должны предупредить своих пациентов о необходимости немедленно сообщать о любых изменениях в ткани грудной железы, например, выделении из соска или припухлости.

Сообщалось о случаях аллергических реакций на тамсулозин у пациентов с наличием в анамнезе аллергии на сульфаниламиды. Следует соблюдать осторожность при применении гидрохлорида тамсулозина пациентам, у которых ранее отмечалась аллергия на сульфаниламиды.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Препарат противопоказан для лечения женщин. Исследование влияния препарата на беременность, лактацию и фертильность не проводилось. Далее предоставляется информация о применении каждого компонента в отдельности. фертильность. Во время клинических исследований тамсулозин в течение короткого и длительного времени отмечались нарушения эякуляции. Случаи нарушения эякуляции, ретроградной и недостаточной эякуляции отмечались в послерегистрационный период. Дутастерид влияет на характеристики эякулята (уменьшение количества сперматозоидов, объема эякулята и подвижности сперматозоидов). Не исключен риск снижения мужской фертильности. Оценка влияния гидрохлорида тамсулозина на количество сперматозоидов или функцию сперматозоидов не проводилась.

Беременность.

Как и другие ингибиторы 5-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 ли дутастерид, попавший в организм женщины с семьей мужчины, лечащегося препаратом, на плод мужского пола (этот риск самый высокий в течение первых 16 недель беременности).

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

Нет доказательств того, что введение гидрохлорида тамсулозина беременным животным в дозах, превышающих терапевтические, негативно влияет на плод.

Кормление грудью.

Неизвестно, проникают ли дутастерид и тамсулозин в грудное молоко женщины. Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами. Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять автотранспортом или другими механизмами не проводились. Однако пациенты должны быть проинформированы о возможном возникновении симптомов, связанных с ортостатической артериальной гипотензией, а именно головокружения при применении препарата.

Способ применения и дозирование

Взрослые (включая больных пожилого возраста)

Рекомендованная доза препарата – 1 капсула (0,5 мг/0,4 мг) в сутки. Препарат принимают перорально через 30 минут после еды в одно и то же время. Капсулу следует глотать целиком, не открывать и не разжевывать, поскольку при контакте с содержимым капсулы возможно раздражение слизистой рта и глотки. Дутастерид T следует применять для замещения комбинированной терапии дутастеридом и гидрохлоридом тамсулозина с целью облегчения лечения.

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

Почечная недостаточность

Фармакокинетика дутастерида-тамсулозина у больных с почечной недостаточностью не изучалась. Изменять дозу для лечения таких больных не нужно (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особенности применения»).

Печеночная недостаточность

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

Дети.

Применение детям противопоказано.

Передозировка

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

Дутастерид

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

Специфического антидота нет, поэтому при возможной передозировке проводится симптоматическая и поддерживающая терапия.

Тамсулозин

Поступали сообщения о острой передозировке тамсулозина гидрохлоридом в дозе 5 мг, в результате которого наблюдалась острая артериальная гипотензия (систолическое АД 70 мм/Нг), рвота и диарея, которые лечили инфузией жидкости, после чего пациент почувствовал облегчение в тот же день. При острой артериальной гипотензии, возникающей после передозировки тамсулозина гидрохлоридом, следует обеспечить поддержку деятельности сердечно-сосудистой системы. Пациенту в таком состоянии следует предоставить горизонтальное положение, чтобы восстановить артериальное давление и нормализовать частоту сердечных сокращений. Если это не поможет, следует назначить плазмозаменители, а в случае необходимости – сосудосуживающие средства. Следует следить за функцией почек и проводить общеподдерживающую терапию. Диализ может оказаться неэффективным, поскольку гидрохлорид тамсулозина почти полностью связывается с белками плазмы.

При передозировке, чтобы предотвратить абсорбцию, у пациента необходимо вызвать рвоту. Если приняты большие дозы, необходимо промыть желудок, дать активированный уголь и слабительный, например сульфат натрия.

Побочные эффекты

Клинические исследования применения препарата не проводились, однако была продемонстрирована биоэквивалентность препарата и совместного применения

дугастерида и тамсулозина. Информацию об одновременном применении получено из исследования CombAT, в котором сравнивались комбинации дугастерида в дозе 0,5 мг и тамсулозина 0,4 мг один раз в сутки в течение 4 лет или монотерапии этими препаратами.

Информация о побочных реакциях на каждый компонент в отдельности (дугастерид и тамсулозин) также приведена ниже. Не все побочные реакции, которые отмечали при применении каждого компонента отдельно, сообщали при применении препарата, и поэтому информация о побочных реакциях при применении отдельных компонентов препарата также включена в данную инструкцию.

По данным 4-летнего исследования CombAT (сравнение применения дугастерида 0,5 мг (n=1623) и тамсулозина 0,4 мг (n=1611) 1 раз в сутки, а также комбинации препаратов (n=1610)) процент побочных реакций, определенных исследователями в течение первого, второго, третьего и четвертого лет лечения изменялся: соответственно 22%, 6%, 4% и 2% при комбинированной терапии дугастерид + тамсулозин; 15%, 6%, 3% и 2% при монотерапии дугастеридом; 13%, 5%, 2% и 2% при монотерапии тамсулозином. Высший процент побочных реакций в группе, получавшей комбинированную терапию, в течение первого года лечения обусловлен более высокими показателями репродуктивных нарушений, а именно нарушения эякуляции, которые наблюдались в группе. Данные постмаркетинговых исследований

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

Монотерапия дугастеридом

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна – аллергические реакции, включая сыпь, зуд, крапивницу, 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: частота неизвестна – тестикулярная боль и отек.

Монотерапия тамсулозином

По данным постмаркетингового наблюдения во время операции по поводу катаракты и глаукомы у некоторых пациентов, ранее получавших $\alpha 1$ -адреноблокаторы, включая тамсулозин, был отмечен интраоперационный синдром атонической радужки (ИСАР, вариант синдрома узкого зрачка) (см. раздел «Особенности применения»).

Во время послерегистрационного применения были дополнительные сообщения о случаях фибрилляции предсердий, аритмии, тахикардии, диспноэ, носовых

кровотечений, нарушений зрения, в т. ч. в виде снижения его остроты, мультиформной эритемы, эксфолиативного дерматита и сухости в полости рта, ассоциированные с применением .

Другие данные

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

По данным клинических исследований и постмаркетинговым наблюдениям были сообщения о случаях рака грудных желез у мужчин (см. раздел «Особенности применения»).

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях.

Очень важно сообщать о подозреваемых побочных реакциях после регистрации препарата. Это позволяет непрерывно наблюдать за соотношением польза/риск применения лекарственного средства.

В случае возникновения нежелательных проявлений, побочных реакций или при отсутствии терапевтического действия необходимо сообщить по адресу ООО «Зентива Украина», 02660, г. Киев, Броварской проспект, 5 «И», тел./факс +38 044 517-75-00 , электронный адрес (hidden) и через систему сообщений.

Срок годности

2 года.

Использовать в течение 90 дней после открытия бутылки.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 30 или 90 капсул в бутылке. По 1 бутылке в картонной пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Лабораториос Леон Фарма С.А.

Местонахождение производителя и адрес места его деятельности.

С/Ла Валлина с/н, Полигоно Индастриал Наватеджера, Виллаквиламбре, 24008-Леон, Испания.