

## **Состав**

действующие вещества: дутастерид, гидрохлорид тамсулозина;

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

другие составляющие: пропиленгликоль монокаприлат, типа II;

бутилгидрокситолуол (E 321); желатин; глицерин; титана диоксид (E 171);

метакрилатного сополимера дисперсия; целлюлоза микрокристаллическая;

дибутилсебацат; полисорбат 80; кремния диоксид коллоидный водный;

кальция стеарат;

оболочка твердой капсулы: железа оксид черный (E 172), железа оксид красный (E 172), титана диоксид (E 171), железа оксид желтый (E172), желатин;

\*состав чернил: шеллак (E 904), пропиленгликоль, железа оксид черный (E 172), аммиака раствор концентрированный, калия гидроксид.

## **Лекарственная форма**

Капсулы жесткие.

Основные физико-химические свойства: Твердая желатиновая капсула удлиненной формы № 0EL (примерно 24,2 x 7,7 мм), с корпусом коричневого цвета и крышечкой бежевого цвета с маркировкой C001 черными чернилами на крышечке. Содержимое капсулы: мягкая продолговатая желатиновая капсула (приблизительно 16,5 x 6,5 мм) светло-желтого цвета, наполненная прозрачной жидкостью и гранулами тамсулозина белого или почти белого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

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

Код АТХ G04C A52.

## **Фармакологические свойства**

*Фармакодинамика.*

Является комбинацией двух лекарственных средств: дутастерида, двойного ингибитора 5 $\alpha$ -редуктазы (5 АРИ), и гидрохлорида тамсулозина, антагониста адренорецепторов  $\alpha$ 1a и  $\alpha$ 1d. Эти лекарственные средства обладают взаимодополняющим механизмом действия, благодаря которому происходит быстрое ослабление мочеотделения, снижается риск острой задержки мочи

(ГЗС) и уменьшается вероятность необходимости проведения хирургической операции по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Не ожидается, что фармакодинамические эффекты фиксированной дозированной комбинации дутастерида и тамсулозина будут отличаться от полученных при одновременном применении дутастерида и тамсулозина в качестве отдельных компонентов.

### Дутастерид

Дутастерид ингибирует активность как 1-го, так и 2-го типа изоферментов 5-альфа-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 ингибирует активность адренорецепторов  $\alpha 1a$  и  $\alpha 1d$  в стромальной гладкой мускулатуре предстательной железы и шейке мочевого пузыря. Приблизительно 75% рецепторов  $\alpha 1$  в предстательной железе являются рецепторами подтипа  $\alpha 1a$ .

### Тамсулозин

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  $\alpha 1$ -адренорецепторов могут снижать кровяное давление путем снижения общего периферического сопротивления. При исследовании влияния тамсулозина не наблюдалось клинически значимого снижения АД.

### *Фармакокинетика.*

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

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

## *Всасывание*

### Дутастерид

После перорального введения однократной дозы 0,5 мг дутастерида время до достижения его пиковой концентрации в сыворотке крови составляло 1–3 часа. Абсолютная биодоступность составила примерно 60%. Прием пищи не влиял на биодоступность дутастерида.

### Тамсулозин

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

После приема однократной дозы тамсулозина после еды пиковая концентрация в плазме крови достигается через 6 часов. Равновесная концентрация достигается на 5-й день многократного введения. Средняя равновесная концентрация ( $C_{max}$ ) у пациентов приблизительно на две трети выше 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 концентрация дутастерида в сыворотке крови достигает 65% равновесной концентрации через 1 месяц и примерно 90% через 3 месяца.

Равновесная концентрация в сыворотке крови ( $C_{ss}$ ), которая составляет около 40 нг/мл, достигается 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 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 1-15,4% (среднее значение – 5,4%) введенной дозы дутастерида выделяется в кал в неизмененном 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 выявлены 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 неизмененном 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 в лекарственной форме 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 с тамсулозином в капсулах с модифицированным высвобождением, 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 влияния дутастерида от возраста пациента не наблюдалось, но период полувыведения был короче у мужчин в возрасте до 50 лет. Статистических различий в периоде полувыведения не было при сравнении группы 50–69-летних испытуемых с группой испытуемых старше 70 лет.

#### Тамсулозин

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

### *Почечная недостаточность*

#### Дутастерид

Влияние почечной недостаточности на фармакокинетику дутастерида не изучалось. Но в моче человека оказывается менее 0,1% дозы дутастерида 0,5 мг в равновесной концентрации, поэтому клинически значимого повышения концентрации дутастерида в плазме крови у пациентов с почечной недостаточностью не следует ожидать (см. Способ применения и дозы).

#### Тамсулозин

Фармакокинетика гидрохлорида тамсулозина сравнивалась у 6 пациентов с почечной недостаточностью от слабого до умеренного ( $30 \leq \text{CL}_{\text{Cr}} < 70$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или от умеренного до тяжелого ( $10 \leq \text{CL}_{\text{Cr}} < 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и у 6 исследуемых с нормальным клиренсом ( $\text{CL}_{\text{Cr}} < 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). В то

время как в общей концентрации гидрохлорида тамсулозина в плазме крови наблюдалось изменение в результате переменного связывания с альфа-1-кислым гликопротеином, концентрация несвязанного (активного) тамсулозина гидрохлорида, а также собственный клиренс оставались относительно стабильными. Поэтому пациентам с почечной недостаточностью не требуется коррекции дозы гидрохлорида тамсулозина в капсулах. Но пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности (CL<sub>Cr</sub> <10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) не исследовались.

### *Печеночная недостаточность*

#### Дутастерид

Влияние 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 – более длительным (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

#### Тамсулозин

Фармакокинетику гидрохлорида тамсулозина сравнивали 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 изменение в общей концентрации гидрохлорида тамсулозина в плазме крови наблюдалось в результате переменного связывания с альфа-1-кислым гликопротеином, концентрация несвязанного (активного) гидрохлорида тамсулозина не претерпевала значительных изменений, отмечалась только умеренная (32%) изменение собственного клиренса несвязанного гидрохлорида тамсулозина. Поэтому пациенты с умеренным нарушением функции печени не нуждаются в коррекции дозы гидрохлорида тамсулозина. Действие тамсулозина гидрохлорида не изучалось у пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

### *Безопасность и клинические исследования.*

#### Сердечная недостаточность

В 4-летнем клиническом исследовании применения дутастерида в сочетании с тамсулозином для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы у 4844 мужчин (исследование CombAT) частота возникновения сердечной недостаточности (сборное понятие) в группе комбинированной терапии была выше (14/1610) 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 начальным уровнем PSA между 2,5 нг/мл и 10,0 у мужчин 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%) были выше по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (16/4126, 0,4%). Ретроспективный анализ этого исследования показал высокую частоту сердечной недостаточности у пациентов, принимавших дутастерид и альфа-блокатор одновременно (12/1152, 1,0%) по сравнению с субъектами, принимавшими дутастерид без альфа-блокатора (18/2953, 0,6%), плацебо и альфа-блокатор (1/1399, <0,1%) или плацебо без альфа-блокатора (15/2727, 0,6%). Причинной взаимосвязи между применением дутастерида (самостоятельно или в комбинации с альфа-блокаторами) и возникновением сердечной недостаточности 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 начальным уровнем PSA между 2,5 нг/мл и 10,0 нг/мл у мужчин в возрасте от 50 до 60 лет или 3 нг/мл и 10,0 нг/мл у мужчин в возрасте от 60 лет (исследование REDUCE) 6706 субъектам была проведена игольная биопсия простаты (обязательная 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). , в то время как в группе плацебо процент пациентов с низкодифференцированным раком простаты (8-10 баллов по шкале Глисона) был ниже в 3-4-е годы, чем в 1-2-й годы (< 0,1 % и 0, 5% соответственно) (см. раздел «Особенности применения»). Не было никакой разницы в частоте случаев рака предстательной железы с показателем 7-10 баллов по шкале Глисона ( $p = 0,81$ ).

В 4-летнем клиническом исследовании лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (Combat), где первичным протоколом не была предусмотрена обязательная биопсия и все диагнозы рака простаты были установлены на биопсии по показаниям, частота случаев рака предстательной железы с показателем 8-10 баллов 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 грудной 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-редуктазы. Результаты первого исследования не выявили положительной взаимосвязи с раком грудной железы (относительный риск для 1 года применения до установления диагноза рака грудной железы по сравнению с < 1 года применения: 0,70: 95% ДИ 0,34, 1,45). Во втором исследовании оценен относительный риск рака грудной железы, связанный с применением ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы по сравнению с таковым при отсутствии применения составил 1,08: 95% ДИ 0,62, 1,87).

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

#### **Показания**

Лечение умеренных и тяжелых симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы.



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

### **Противопоказание**

Тамистер не применять для лечения женщин и детей (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Тамистер противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью к дутастериду, другим ингибиторам 5 $\alpha$ -редуктазы, тамсулозину (включая тамсулозин индуцированный ангионевротический отек), другим компонентам препарата или сое и арахису.

Тамистер противопоказан пациентам, имеющим в анамнезе ортостатическую артериальную гипотензию.

Тамистер противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия**

Исследование взаимодействия препарата с другими лекарственными средствами не проводилось. Далее представлена имеющаяся информация об отдельных компонентах.

#### **Дутастерид**

Для ознакомления с информацией о снижении уровней простат-специфического антигена (PSA) 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 проводили. 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 (например: ритонавир, индинавир, нефазодон, итраконазол, перорально вводимые кетоконазол), концентрация дутастерида в сыворотке крови может повышаться. Дальнейшее ингибирование 5 $\alpha$ -редуктазы при усиленном действии дутастерида маловероятно. Но возможно уменьшение частоты введения доз дутастерида при развитии побочных эффектов. 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 холестирамина через 1 ч после однократной дозы 5 мг дутастерида не влияло на фармакокинетику дутастерида.

Влияние дутастерида на фармакокинетику других лекарственных средств

В небольшом исследовании (N=24) продолжительностью в две недели с участием здоровых мужчин дутастерид (0,5 в сутки) 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. Тамистер не следует применять в комбинации с другими альфа-1-адреноблокаторами.

Одновременное применение гидрохлорида тамсулозина и кетоконазола (сильного ингибитора CYP3A4) увеличивает C<sub>max</sub> и AUC гидрохлорида тамсулозина в 2,2 и 2,8 раза соответственно. Совместное применение гидрохлорида тамсулозина и пароксетина (сильного ингибитора CYP2D6) увеличивает C<sub>max</sub> 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 СYP3A4.

Эффект совместного применения обоих ингибиторов СYP3A4 и ингибиторов СYP2D6 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. Тамистер следует с осторожностью применять в комбинации с циметидином.

Исчерпывающего исследования взаимодействия тамсулозина гидрохлорида и варфарина не проводили. 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 теофиллином. Одновременное применение фуросемида приводит к снижению уровней тамсулозина в сыворотке крови, но поскольку эти уровни остаются в пределах нормы, 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, трихлорметиазиды 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 (включая сердечную недостаточность) и изучение 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 лиц, лечившихся комбинацией дутастерида с альфа-блокатором, главным образом тамсулозином по сравнению с лицами, 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 (отдельно или в комбинации с альфа-блокаторами) и возникновением сердечной недостаточности не было установлено («Фармакологические свойства»)

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

В ходе 4-летнего клинического исследования с участием  $> 8000$  мужчин в возрасте от 50 до 75 лет с предварительной отрицательной биопсией раком предстательной железы и фоновым уровнем PSA между 2,5 нг/мл и 10,0 нг/мл (исследование REDUCE) в 1517 мужчин был 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 простат-специфический антиген.

В дополнительном последовательном двухлетнем 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 $\alpha$ -редуктазы (финастерида) в качестве химической профилактики не показало статистически значимой разницы между группами финастерида и плацебо в показателях общей выживаемости (HR1,02, 95% ДИ 0,97-1,08) или выживаемость после диагностирования рака предстательной железы (HR1,01, 95% ДИ 0,85-1,20).

### Воздействие на простат-специфический антиген (PSA)

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

Пациенты, принимающие этот препарат, должны иметь новый начальный уровень PSA, установленный через 6 месяцев после лечения. В дальнейшем этот уровень рекомендуется регулярно проверять. Любое подтвержденное увеличение уровня PSA от самого низкого уровня во время применения может свидетельствовать о наличии рака предстательной железы или несоблюдении режима лечения препаратом и требует тщательного изучения, даже если показатели PSA находятся в пределах нормы у мужчин, не лечившихся ингибиторами 5 $\alpha$ -редуктазы. При интерпретации показателей PSA у больных, лечащихся препаратом, следует учитывать предыдущие показатели PSA для сравнения.

Применение препарата не влияет на использование уровня простат-специфического антигена для диагностики рака предстательной железы после установления нового начального уровня.

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

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

Перед началом курса лечения и периодически во время лечения пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы следует проводить

пальцевое ректальное обследование, а также применять другие методы выявления рака предстательной железы.

### Почечная недостаточность

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

### Артериальная гипотензия

Подобно другим альфа-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 Тамистер, следует перевести в положение сидя или лежа, пока симптомы не минуют.

Следует соблюдать осторожность при совместном применении альфа-адреноблокаторов, включая тамсулозин, и ингибиторов 5-фосфодиэстеразы. Альфа-адреноблокаторы и ингибиторы 5-фосфодиэстеразы являются вазодилататорами и могут снижать АД. Совместное применение этих двух классов лекарственных средств 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).

Интраоперационный синдром атонической радужки может привести к увеличению риска глазных осложнений во время операции 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 препарат. 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 по катаракте и глаукоме, однако преимущества и

сроки прекращения лечения до операции по поводу катаракты и глаукомы не установлены.

### Негерметичные капсулы

Дутастерид абсорбируется через кожу, поэтому женщины и дети должны избегать контакта с негерметичными капсулами. Если жидкость 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. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и другие виды). Поэтому не рекомендуется применять тамсулозин пациентам, лечащимся сильными ингибиторами CYP3A4, и рекомендуется с осторожностью применять тамсулозин пациентам, лечащимся умеренными ингибиторами CYP3A4 (например эритромицином), сильными или умеренными ингибиторами CYP2D6 или CYP2D близком 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 пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью следует проводить с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозы», «Противопоказания», «Фармакологические свойства»).

### 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 о выделении из соска или припухлости.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Противопоказан для лечения женщин. Исследования по изучению влияния препарата на беременность, лактацию и фертильность не проводились. Далее предоставляется информация о применении каждого компонента в отдельности.

Фертильность.

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

Оценку влияния гидрохлорида тамсулозина на количество или функцию сперматозоидов не проводили.

**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 попавший в организм женщины дутастерид с семьей лечащегося препаратом мужчины на плод мужского пола. Как и в случае применения других ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы, рекомендуется пользоваться презервативом во время полового акта, если женщина беременна, а мужчина лечится препаратом с целью предотвращения попадания семени в организм женщины.

Нет доказательств того, что введение гидрохлорида тамсулозина беременным самкам крыс и кроликов 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 на способность управлять автотранспортом или другими механизмами не проводились. Однако пациентов следует проинформировать о возможном возникновении симптомов, связанных с ортостатической артериальной гипотензией, в частности о головокружении, при применении препарата.

## **Способ применения и дозирование**

Взрослые (включая пациентов пожилого возраста)

Рекомендованная доза препарата – 1 капсула (0,5 мг/0,4 мг) в сутки. Препарат принимать 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.



Можно применять для замещения комбинированной терапии дутастеридом и гидрохлоридом тамсулозина с целью облегчения лечения.

#### Почечная недостаточность

Фармакокинетику у пациентов с почечной недостаточностью не изучали. Изменять дозу препарата для лечения таких пациентов не нужно (см. «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

#### Печеночная недостаточность

Фармакокинетику у пациентов с печеночной недостаточностью не изучали, поэтому препарат следует применять с осторожностью при легкой и умеренной печеночной недостаточности (см. «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). Больным с тяжелой печеночной недостаточностью препарат противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

Дети.

Применение противопоказано.

### **Передозировка**

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

#### Дутастерид

По данным клинических исследований, у добровольцев разовые дозы дутастерида до 40 мг/сут (в 80 раз выше терапевтических) в течение 7 дней не вызывали беспокойства 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 дозе 0,5 мг/сут.

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

#### Тамсулозин

Поступали сообщения о острой передозировке тамсулозина гидрохлоридом в дозе 5 мг, в результате которого наблюдалась острая артериальная гипотензия (систолическое АД 70 мм/рт. ст.), 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 принять горизонтальное положение, чтобы восстановить АД 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 провести промывание желудка, дать активированный уголь и слабительный, например сульфат натрия.

## **Побочные эффекты**

Информацию об одновременном применении получено из исследования CombAT (комбинация Аводарта и тамсулозина), в котором сравнивали комбинацию дутастерида в дозе 0,5 мг и тамсулозина 0,4 мг 1 раз в сутки в течение 4 лет или монотерапию этими препаратами.

Информация о побочных реакциях каждого компонента отдельно (дутастерид и тамсулозин) также приведена ниже. Не обо всех побочных реакциях, отмечавшихся при применении каждого компонента отдельно, сообщали при применении препарата, и поэтому информация о побочных реакциях при применении отдельных компонентов также включена в данную инструкцию. По данным 4-летнего исследования CombAT, процент побочных реакций, определенных исследователями в течение первого, второго, третьего и четвертого лет лечения, изменялся: соответственно 22, 6, 4 и 2% при комбинированной терапии дутастерид + тамсулозин; 15%, 6%, 3% и 2% при монотерапии дутастеридом; 13%, 5%, 2% и 2% при монотерапии тамсулозином. 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.

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

Информация о побочных реакциях тамсулозина базируется на данных, доступных на соответствующих медицинских ресурсах. Частота их возникновения может возрасти при одновременном применении дутастерида и тамсулозина. Частота возникновения побочных реакций, выявленных в клинических исследованиях: часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000 - <$

1/100), редко ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ).

Клас систем органів	Побічні реакції	Дутастерид + тамсулозин а	Дутастерид	Тамсулозин с
Со стороны нервной системы	Обморок	-	-	Редко
	Головокружение	Часто	-	Часто
	Головная боль	-	-	Нечасто
Со стороны сердца	Сердечная недостаточность (сборное понятие <sup>1</sup> )	Нечасто	Нечасто <sup>d</sup>	-
	Усиленное сердцебиение	-	-	Нечасто
Со стороны сосудистой системы	Постуральная гипотензия	-	-	Нечасто
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения.	Ринит	-	-	Нечасто
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Запор	-	-	Нечасто
	Диарея	-	-	Нечасто
	Тошнота	-	-	Нечасто

Рвота	-	-	Нечасто	
Со стороны кожи и подкожных тканей.	Ангионевротический отек	-	-	Редко
	Синдром Стивенса- Джонсона	-	-	Очень редко
	Крапивница	-	-	Нечасто
	Сипь	-	-	Нечасто
	Зуд	-	-	Нечасто
Со стороны репродуктивной системы и грудных желез	Приапизм	-	-	Очень редко
	Импотенция <sup>3</sup>	Часто	Часто <sup>b</sup>	-
	Нарушения <sup>3</sup> (понижение) либидо	Часто	Часто <sup>b</sup>	-
	Порушення <sup>3^</sup> еякуляції	Часто	Часто <sup>b</sup>	Часто
	Заболевание грудных желез <sup>2</sup>	Часто	Часто <sup>b</sup>	-
Общие расстройства	Астения	-	-	Нечасто

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

в Из исследований монотерапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы дутастеридом.с Основная информация по безопасности тамсулозина для стран ЕС.

д Исследование REDUCE.

1 Сборное понятие «сердечная недостаточность» включает в себя застойную сердечную недостаточность, сердечную недостаточность, недостаточность левого желудочка, острую сердечную недостаточность, кардиогенный шок, острую недостаточность левого желудочка, недостаточность правого желудочка, острую недостаточность правого желудочка, ию.

2 Включая гиперестезию и увеличение грудных желез.

3 побочные реакции, связанные с нарушением половой функции, ассоциируются с лечением дутастеридом (включая монотерапию и комбинацию с тамсулозином). Эти побочные реакции могут продолжаться после прекращения лечения. Влияние дутастерида на их длительность неизвестно.

^ Включая уменьшение объема спермы.

Данные постмаркетинговых исследований

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

Монотерапия дутастеридом

Со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: аллергические реакции, включая сыпь, зуд, 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 системы и грудных желез

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 альфа-1-адреноблокаторы, включая тамсулозин, был отмечен интраоперационный

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

Во время послерегистрационного применения были дополнительные сообщения о случаях фибрилляции предсердий, аритмии, тахикардии, диспноэ, носовых кровотечений, нарушений зрения, в т. ч. в виде снижения его остроты, мультиформной эритемы, эксфолиативного дерматита и сухости слизистой оболочки полости рта, ассоциации. тамсулозин.

#### 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 «Особенности применения» и «Фармакологические свойства»). Причинной связи между применением дутастерида и возникновением рака предстательной железы высокой градации по Глисону не было установлено.

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

#### **Срок годности**

2 года.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 С в недоступном для детей месте. После вскрытия флакона препарат использовать в течение 90 дней.

#### **Упаковка**

Флаконы из полиэтилена высокой плотности с полипропиленовыми крышками, с системой защиты от открытия детьми и осушителем силикагелем. По 30 или по 90 капсул во флаконе; по 1 флакону в картонной коробке.

#### **Категория отпуска**

По рецепту.

#### **Производитель**

ЛАБОРАТОРИОС ЛЕОН ФАРМА С.А.

**Местонахождение производителя и адрес места его деятельности.**

Калле Ла Валлина С/Н, Полигоно Индастриал Наватеджера, Виллаквиламбре,  
24193, Испания.