

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»

от «__» _____ 20__ г.

№ _____

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Дуодарт

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма, дозировка

Капсулы

Фармакотерапевтическая группа

Мочеполовая система и половые гормоны. Урологические препараты. Препараты для лечения доброкачественной гипертрофии простаты. Альфа-адреноблокаторы. Тамсулозин и Дутастерид.

Код АТХ G04CA52

Показания к применению

ЛП показан к применению у взрослых:

- Лечение умеренных и тяжелых симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).
- Снижение риска острой задержки мочи (ОЗМ) и хирургического вмешательства у пациентов с умеренными и тяжелыми симптомами ДГПЖ.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к дутастериду, другим ингибиторам 5-альфа редуктазы, тамсулозину (включая пациентов с тамсулозин-индуцированным ангионевротическим отеком), сое, арахису или к любому из вспомогательных веществ
- женщины
- дети и подростки до 18 лет
- тяжелая степень печеночной недостаточности
- приступы ортостатической гипотензии в анамнезе
- запланированная операция по поводу катаракты

Необходимые меры предосторожности при применении

Комбинированную терапию следует назначать после тщательной оценки соотношения пользы-риска, в связи с потенциальным повышенным риском развития нежелательных явлений (включая сердечную недостаточность), и после рассмотрения альтернативных вариантов лечения, включая монотерапию.

- *Рак предстательной железы и опухоли высокой степени злокачественности*

Мужчины, принимающие препарат Дуодарт, должны регулярно проходить обследование на предмет развития рака предстательной железы.

- *Простатспецифический антиген (ПСА)*

Концентрация простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови является важным компонентом диагностики рака предстательной железы. Препарат Дуодарт вызывает снижение среднего уровня ПСА в сыворотке примерно на 50%, после 6 месяцев приема.

Пациенты, получающие препарат Дуодарт, должны иметь новый исходный уровень ПСА, установленный после 6 месяцев приема Дуодарта. Далее рекомендуется регулярно проводить мониторинг значения ПСА. Любое подтвержденное повышение уровня ПСА относительно его наименьшего значения, установленное во время приема Дуодарта может указывать на наличие рака предстательной железы или несоблюдение режима терапии препаратом Дуодарт и должно быть подвергнуто тщательной оценке, даже если эти показатели ПСА остаются в пределах нормы для мужчин, не принимающих ингибитор 5-альфа-редуктазы. Интерпретацию значения ПСА у пациента, принимающего дутастерид, следует проводить путем сравнения с предыдущими показателями ПСА.

Лечение препаратом Дуодарт не оказывает влияние на использование ПСА в качестве инструмента диагностики рака предстательной железы после установления его нового исходного уровня.

Уровень общего ПСА в сыворотке возвращается к исходному значению в течение 6 месяцев после прекращения лечения. Отношение содержания свободного ПСА к общему остается постоянным даже при приеме лекарственного препарата Дуодарт. Если для обнаружения рака предстательной железы у мужчин, получающих Дуодарт, врач решит использовать процент содержания свободного ПСА, не требуется проводить коррекцию этого значения.

Перед началом терапии препаратом Дуодарт, а также периодически в ходе лечения необходимо проводить пальцевое ректальное исследование, а также использовать другие методы исследования для выявления рака предстательной железы или других заболеваний, которые могут вызвать симптомы, схожие с таковыми при ДГПЖ.

- *Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы*

Частота возникновения сердечной недостаточности (составной термин для обозначения таких явлений, как первичная сердечная недостаточность и

застойная сердечная недостаточность) была незначительно выше среди пациентов, принимающих комбинацию дутастерида и антагониста альфа1-адренорецепторов, главным образом, тамсулозина, чем среди пациентов, которые не принимали данную комбинацию. Однако, частота развития сердечной недостаточности в этих исследованиях была ниже во всех группах с активным лечением по сравнению с группой плацебо, другие данные, в отношении дутастерида и антагонистов альфа1-адренорецепторов, не подтверждают вывод о повышенном риске развития сердечно-сосудистых осложнений.

- Новообразования грудной железы

Врачи должны предупредить своих пациентов о необходимости немедленно сообщать о любых изменениях в тканях молочной железы, таких как уплотнения или выделения из сосков.

- Печеночная недостаточность

Применение лекарственного средства Дуодарт у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалось. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Дуодарт пациентам с нарушениями функции печени от легкой до умеренной степени тяжести.

- Почечная недостаточность

С осторожностью проводят лечение пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина <10 мл/мин), поскольку применение препарата у таких пациентов не изучалось.

- Другие состояния

Гипотония

Ортостатическая: как и в случае с другими антагонистами альфа1-адренорецепторов, при приеме тамсулозина может наблюдаться снижение артериального давления, в редких случаях приводящее к обморокам. Пациентам, начинающим лечение препаратом Дуодарт, следует рекомендовать сесть или лечь при первых признаках ортостатической гипотонии (головокружение, слабость) до тех пор, пока симптомы не пройдут.

Для минимизации возможного развития ортостатической гипотонии, перед началом лечения ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5) пациент должен быть гемодинамически стабилен на терапии другими антагонистами альфа1-адренорецепторов.

Симптоматическая: соблюдают осторожность при одновременном применении альфа-адреноблокаторов, включая тамсулозин, с ингибиторами ФДЭ-5 (например, силденафил, тадалафил, варденафил). Антагонисты альфа1-адренорецепторов и ингибиторы ФДЭ-5 являются сосудорасширяющими средствами, способными понижать артериальное давление. Одновременный прием лекарственных препаратов этих двух классов может вызвать симптоматическую гипотонию.

- Интраоперационный флоппи-ирис синдром

Интраоперационный флоппи-ирис синдром (ИФИС, разновидность синдрома маленького зрачка) наблюдался во время операции по удалению

катаракты у некоторых пациентов, принимающих тамсулозин или получавших его ранее. ИФИС может увеличить риск развития глазных осложнений в ходе и после операций. Поэтому не рекомендуется начинать терапию препаратом Дуодарт у пациентов, которым запланировано проведение хирургической операции по поводу катаракты.

Во время обследования перед операцией, хирург-офтальмолог и офтальмологические бригады должны уточнить, принимают ли пациенты препарат Дуодарт или возможно принимали его ранее, чтобы подготовиться к принятию соответствующих мер для лечения ИФИС в ходе операции.

Считается, что отмена приема тамсулозина за 1-2 недели до операции по поводу катаракты оказывает положительное действие, но польза и продолжительность прекращения приема препарата перед операцией по удалению катаракты не установлены.

- Поврежденная капсула

Дутастерид всасывается через кожу, поэтому женщины, дети и подростки должны избегать контакта с поврежденными капсулами. В случае контакта с поврежденными капсулами необходимо немедленно промыть соответствующий участок кожи водой с мылом.

- Ингибиторы CYP3A4 и CYP2D6

Одновременный прием тамсулозина гидрохлорида с сильными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазол), или в меньшей степени с сильными ингибиторами CYP2D6 (например, пароксетин) может повысить воздействие тамсулозина. Поэтому, тамсулозина гидрохлорид не рекомендуется пациентам, принимающим сильные ингибиторы CYP3A4 и должен с осторожностью применяться у пациентов, принимающих умеренные ингибиторы CYP3A4, сильные или умеренные ингибиторы CYP2D6, комбинацию ингибиторов CYP3A4 и CYP2D6, или у пациентов с медленным метаболизмом CYP2D6.

- Вспомогательные вещества

В составе данного лекарственного препарата присутствует краситель желтый «солнечный закат» (E110), способный вызывать аллергические реакции.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Исследования лекарственного взаимодействия препарата Дуодарт не проводились. Приведенные ниже данные отражают информацию, имеющуюся для отдельных компонентов.

Дутастерид

Снижает уровень ПСА в сыворотке крови во время лечения дутастеридом и рекомендации в отношении диагностики рака предстательной железы.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику дутастерида

Дутастерид преимущественно выводится путем метаболизма. Исследования *in vitro* показывают, что катализаторами метаболизма являются CYP3A4 и CYP3A5. Официальных исследований взаимодействия с сильнодействующими ингибиторами CYP3A4 не проводилось. Однако, в

популяционном фармакокинетическом исследовании, у небольшого количества пациентов, одновременно получавших верапамил или дилтиазем (умеренные ингибиторы CYP3A4 и ингибиторы Р-гликопротеина), концентрации дутастерида в сыворотке крови были в среднем в 1.6-1.8 раз выше, чем у других пациентов.

Долгосрочное применение дутастерида в комбинации с другими лекарственными препаратами, которые являются сильнодействующими ингибиторами фермента CYP3A4 (например, такие препараты для приема внутрь как ритонавир, индинавир, нефазодон, интраконазол, кетоконазол), может повышать концентрацию дутастерида в сыворотке крови. Дальнейшее ингибирование 5-альфа-редуктазы при увеличении воздействия дутастерида маловероятно. Однако, при появлении побочных реакций можно рассмотреть возможность снижения частоты дозирования дутастерида. Следует отметить, что в случае ингибирования фермента, длительный период полувыведения способен дополнительно увеличиться, что может потребовать применение одновременной терапии в течении более 6 месяцев для достижения новой равновесной концентрации.

Введение 12 г холестирамина через один час после однократного приема дутастерида в дозе 5 мг не оказало влияния на фармакокинетику дутастерида.

Влияние дутастерида на фармакокинетику других лекарственных препаратов

В небольшом исследовании (n = 24) продолжительностью в две недели с участием здоровых мужчин дутастерид (0.5 мг в сутки) не оказывал влияния на фармакокинетику тамсулозина или теразозина. В данном исследовании также не наблюдалось фармакодинамического взаимодействия.

Дутастерид не оказывает влияния на фармакокинетику варфарина или дигоксина. Это означает, что дутастерид не ингибирует/не индуцирует фермент CYP2C9 или переносчик Р-гликопротеина. Исследования взаимодействия *in vitro* показывают, что дутастерид не ингибирует ферменты CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4.

Тамсулозин

Одновременный прием тамсулозина с препаратами, снижающими артериальное давление, включая анестетики, ингибиторы ФДЭ-5 и другие антагонисты альфа1-адренорецепторов, может привести к усилению гипотензивного действия. Не следует применять комбинацию дутастерид-тамсулозин совместно с другими антагонистами альфа1-адренорецепторов. Одновременный прием тамсулозина гидрохлорида и кетоконазола (сильный ингибитор CYP3A4) привел к увеличению C_{max} и AUC тамсулозина гидрохлорида в 2.2 и 2.8 раза, соответственно. Одновременный прием тамсулозина гидрохлорида и пароксетина (сильный ингибитор CYP2D6) привел к увеличению C_{max} и AUC тамсулозина гидрохлорида в 1.3 и 1.6 раза, соответственно. Аналогичное увеличение воздействия ожидается у пациентов с медленным метаболизмом CYP2D6, по сравнению с пациентами с быстрым метаболизмом, при одновременном применении с

сильным ингибитором CYP3A4. Влияние одновременного приема ингибиторов CYP3A4 и CYP2D6 с тамсулозина гидрохлоридом не оценивалось в клинической практике, однако существует вероятность значительного увеличения воздействия тамсулозина.

Одновременный прием тамсулозина гидрохлорида (0.4 мг) и циметидина (400 мг каждые шесть часов в течение шести суток) привел к снижению клиренса (26%) и увеличению AUC тамсулозина гидрохлорида (44%). Следует с осторожностью применять комбинацию дутастерид-тамсулозин совместно с циметидином.

Полного исследования лекарственного взаимодействия тамсулозина гидрохлорида с варфарином не проводилось. Результаты ограниченных исследований *in vitro* и *in vivo* не позволяют сделать окончательные выводы. Однако, диклофенак и варфарин могут повышать скорость выведения тамсулозина. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении варфарина и тамсулозина гидрохлорида.

Не наблюдалось взаимодействий при одновременном применении тамсулозина гидрохлорида с атенололом, эналаприлом, нифедипином или теофиллином. Одновременный прием с фуросемидом вызывает снижение уровня тамсулозина в плазме крови, но поскольку уровни остаются в пределах нормального диапазона, коррекция дозы не требуется.

В условиях *in vitro* диазепам, пропранолол, трихлорметиазид, хлормадион, амитриптилин, диклофенак, глибенкламид, симвастин не меняли свободную фракцию тамсулозина в плазме крови человека. Тамсулозин также не менял свободные фракции диазепама, пропранолола, трихлорметиазида и хлормадинона.

Специальные предупреждения

Применение в педиатрии

Комбинация дутастерид-тамсулозин противопоказана детям (в возрасте до 18 лет).

Во время беременности или лактации

Лекарственный препарат Дуодарт противопоказан для применения у женщин. Исследования влияния препарата Дуодарт на беременность, грудное вскармливание и фертильность не проводилось. Информация, представленная ниже, получена в результате исследований отдельных компонентов препарата.

Беременность

Как и другие ингибиторы 5-альфа редуктазы, дутастерид ингибирует превращение тестостерона в дигидротестостерон, и при приеме женщиной, беременной плодом мужского пола может ингибировать развитие наружных половых органов у плода. В сперме пациентов, получающих дутастерид были обнаружены небольшие количества дутастерида. Неизвестно, окажет ли дутастерид негативное воздействие на плод мужского пола, при попадании в организм беременной женщины вместе со

спермой мужчины, получающего лечение дутастеридом, (риск которого наиболее высок в течение первых 16 недель беременности).

Как и в случае приема других ингибиторов 5-альфа редуктазы, при беременности или возможной беременности партнерши, пациентам рекомендуется использовать презерватив, во избежание контакта женского организма со спермой.

При введении тамсулозина гидрохлорида беременным самкам крыс и кроликов не наблюдалось признаков вредного воздействия на плод.

Кормление грудью

Неизвестно принимает ли дутастерид или тамсулозин в грудное молоко.

Фертильность

Сообщалось о влиянии дутастерида на характеристики спермы (снижение количества и подвижности сперматозоидов, уменьшение объема спермы) у здоровых мужчин. Нельзя исключать возможность снижения мужской фертильности.

Влияние тамсулозина гидрохлорида на количество и функцию сперматозоидов не оценивалось.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Не проводилось исследований влияния лекарственного препарата Дуодарт на способность управлять автомобилем и работу с механизмами. Однако, следует проинформировать пациентов, что при приеме препарата Дуодарт возможно возникновение симптомов, связанных с ортостатической гипотонией, таких как головокружение.

Не садитесь за руль и не управляйте механизмами, если вы не чувствуете себя хорошо.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Взрослые (включая пациентов пожилого возраста)

Рекомендуемая доза препарата Дуодарт составляет одну капсулу (0.5 мг/0.4 мг) один раз в сутки.

При необходимости, двухкомпонентную терапию дутастеридом и тамсулозина гидрохлоридом можно заменить приемом лекарственного препарата Дуодарт, в целях упрощения лечения.

При наличии клинической необходимости, можно рассмотреть прямой переход с монотерапии дутастеридом или тамсулозина гидрохлоридом на Дуодарт.

Метод и путь введения

Для приема внутрь.

Частота применения с указанием времени приема

Следует предупредить пациентов о необходимости приема целой капсулы, ежедневно, спустя около 30 минут после одного и того же приема пищи.

Капсулы нельзя открывать или разжевывать. Контакт с содержимым

капсулы дутастерида, находящимся внутри твердой оболочки капсулы, может вызвать раздражение слизистой оболочки рта и глотки.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Отсутствуют сведения относительно передозировки препаратом Дуодарт. Приведенные ниже данные отражают информацию, имеющуюся об отдельных компонентах.

Дутастерид

В исследованиях с участием добровольцев, прием один раз в сутки дутастерида в дозах до 40 мг/сут (в 80 раз выше терапевтической дозы) в течение 7 суток не вызывал серьезных проблем с безопасностью. В клинических исследованиях не наблюдалось нежелательных явлений при приеме 5 мг в сутки в течение 6 месяцев по сравнению с терапевтическими дозами (0.5 мг в сутки). Отсутствует специальный антидот для дутастерида, поэтому при подозрении на передозировку следует назначать симптоматическую и поддерживающую терапию.

Тамсулозин

Сообщалось об острой передозировке при приеме тамсулозина гидрохлорида в дозе 5 мг. Наблюдалось развитие острой гипотензии (систолическое артериальное давление 70 мм рт. ст.), рвоте и диарее, которые лечили восполнением потерянной жидкости, со значительным улучшением и выпиской пациента в тот же день. В случае острой гипотензии, возникшей вследствие передозировки, необходимо оказать поддержку деятельности сердечно-сосудистой системы. Пациенту следует принять горизонтальное положение, что поможет восстановить артериальное давление и нормализовать частоту сердечных сокращений. Если это не помогает можно применить средства, увеличивающие объем циркулирующей крови, а при необходимости, сосудосуживающие средства. Необходимо контролировать функцию почек и принимать общие поддерживающие меры. Маловероятно, что диализ будет эффективен, поскольку тамсулозин в очень высокой степени связывается с белками плазмы.

Для предотвращения всасывания, возможно, применение таких мер как вызов рвоты у пациента. При приеме больших доз препарата допускается проведение промывания желудка, прием активированного угля и осмотических слабительных средств, таких как натрия сульфат.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

Не принимайте лишние капсулы, чтобы восполнить пропущенную дозу. Просто примите следующую дозу в обычное время.

Рекомендовано обратиться за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Часто

- головокружение
- импотенция³
- изменение (снижение) либидо³
- нарушение эякуляции^{3^}
- нарушение со стороны молочной железы²

Нечасто

- головная боль
- сердечная недостаточность (комплексный термин¹)
- учащенное сердцебиение
- ортостатическая гипотония
- ринит
- запор
- диарея
- тошнота
- рвота
- крапивница
- сыпь
- зуд
- алопеция (преимущественно в виде выпадения волос на теле)
- гипертрихоз
- астения

Редко

- обморок
- ангионевротический отек

Очень редко

- синдром Стивенса-Джонсона
- приапизм

Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

- аллергические реакции, включая сыпь, зуд, крапивницу, локализованный отек и ангионевротический отек.
- депрессия.
- боль и отек яичек

1 Комплексный термин «сердечная недостаточность» включает в себя застойную сердечную недостаточность, сердечную недостаточность, левожелудочковую недостаточность, острую сердечную недостаточность, кардиогенный шок, острую левожелудочковую недостаточность, правожелудочковую недостаточность, острую правожелудочковую недостаточность, желудочковую недостаточность, сердечно-легочную недостаточность и дилатационную кардиомиопатию.

2 Включая болезненность и увеличение молочных желез.

3 Эти нежелательные явления сексуального характера связаны с приемом дутастерида (включая монотерапию и комбинацию с тамсулозином). Нежелательные явления могут

продолжиться после прекращения терапии. Роль дутастерида в их сохранении не известная.

^ Включая уменьшение объема спермы.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна капсула содержит

активные вещества: - Дутастерид 0.50 мг

- Тамсулозина гидрохлорид 0.40 мг

вспомогательные вещества:

Состав мягкой желатиновой капсулы

Моно- и диглицериды каприловой/каприновой кислоты, Бутилгидрокситолуол (E 321)

Состав оболочки капсулы

Желатин, Глицерин, Титана диоксид (E171), Железа (III) оксид желтый (E172)

Состав таблеток с тамсулозина гидрохлоридом

Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая, Сополимер метакриловой кислоты – этакрилата (1:1) 30 % дисперсия, Тальк, Триэтилцитрат

Оболочка таблетки:

Сополимер метакриловой кислоты – этакрилата (1:1) 30 % дисперсия, Тальк, Триэтилцитрат

Твердая капсула из гипромеллозы

Каррагенан (E407), Калия хлорид, Титана диоксид (E 171), Железа (III) оксид красный (E 172), Краситель желтый (E110), Вода очищенная, Гипромеллоза-2910, Воск карнаубский, Крахмал кукурузный

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

Шеллак, Пропиленгликоль, Железа (II, III) оксид черный (E172), Калия гидроксид

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

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

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

Форма выпуска и упаковка

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

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

Срок хранения

2 года.

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Catalent Germany Schorndorf GmbH, Германия

(Steinbeisstrasse 2, Schorndorf, D-73614)

Тел.: +49 7181 70000

Держатель регистрационного удостоверения

Российская Федерация

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Адрес: 125167, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1

Тел.: +7 495 777-89-00

Факс: +7 495 777-89-01

e-mail: oax81701@gsk.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Registrarius»

Адрес: г. Алматы, Бостандыкский район, улица Байзакова 280, коворкинг центр Smart Point-2, офис 29

Тел.: +7 727 313-12-07

Жалобы на качество лекарственного препарата необходимо направлять на адрес электронной почты: QDNP.Complaints@gsk.com

Сообщения о нежелательных реакциях необходимо направлять на адрес электронной почты: safety_kz@smart-pharma.group