

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## ДУОДАРТ (DUODART™)

### **Склад:**

*діюча речовина:* дутастерид, тамсулозину гідрохлорид;

1 капсула містить дутастериду 0,5 мг та тамсулозину гідрохлориду 0,4 мг;

*допоміжні речовини:* монодигліцериди кислоти каприлової, бутилгідрокситолуол (Е 321), желатин, гліцерин, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), тригліцериди середнього ланцюга та лецитин; целюлоза мікрокристалічна, метакрилатного сополімеру дисперсія, тальк, триетилцитрат;

*оболонка твердої капсули:* карагінан (Е 407), калію хлорид, титану діоксид (Е 171), FD&C Yellow 6 (Е 110), гіпромелоза, віск карнаубський, крохмаль кукурудзяний, заліза оксид червоний (Е 172), W-9008 Black Ink (шелак, пропіленгліколь, заліза оксид чорний (Е 172), калію гідроксид).

**Лікарська форма.** Капсули тверді.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовують при доброякісній гіперплазії передміхурової залози. Антагоніст  $\alpha 1$ -адренорецепторів. Код АТСG04CA52.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Лікування помірних та тяжких симптомів доброякісної гіперплазії передміхурової залози.

Зменшення ризику виникнення гострої затримки сечі та необхідності хірургічного втручання у пацієнтів з помірними та тяжкими симптомами доброякісної гіперплазії передміхурової залози.

#### **Протипоказання.**

Дуодарт не застосовують для лікування жінок і дітей (див. розділ «Застосування у період вагітності та годування груддю»).

Дуодарт протипоказаний хворим з підвищеною чутливістю до дутастериду, інших інгібіторів 5-редуктази, тамсулозину (включаючи тамсулозиніндукований ангіоневротичний набряк), інших компонентів препарату або до сої іарахісу.

Дуодарт протипоказаний хворим, які мають в анамнезі ортостатичну артеріальну гіпотензію.

Дуодарт протипоказаний хворим з тяжкою печінковою недостатністю.

#### **Спосіб застосування та дози.**

##### Дорослі (включаючи хворих літнього віку)

Рекомендована доза Дуодарту – 1 капсула (0,5 мг/0,4 мг) на добу для перорального прийому через 30 хвилин після їжі. Капсулу слід ковтати цілою, не відкривати та не розжовувати, оскільки при контакті із вмістом капсули можливе подразнення слизової оболонки рота та глотки.

Дуодарт можна застосовувати для заміщення комбінованої терапії дутастеридом та тамсулозину гідрохлоридом з метою полегшення лікування.

Заміна Дуодартом дутастериду або тамсулозину гідрохлориду при монотерапії можлива, якщо це клінічно обґрунтовано.

##### Ниркова недостатність

Фармакокінетика дутастериду-тамсулозину у хворих з нирковою недостатністю не вивчалась. Змінювати дозу препарату для лікування таких хворих не потрібно (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»)

##### Печінкова недостатність

Фармакокінетика дутастериду-тамсулозину у хворих з печінковою недостатністю не вивчалась, тому препарат слід застосовувати з обережністю при легкій та помірній печінковій недостатності (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Хворим з тяжкою печінковою недостатністю препарат протипоказаний (див. розділ «Протипоказання»).

### **Побічні реакції.**

Клінічні дослідження застосування Дуодарту не проводилися, однак було продемонстровано біоеквівалентність Дуодарту сумісному застосуванню дутастериду та тамсулозину. Інформацію про одночасне застосування одержано з дослідження CombAT (комбінація Аводарту та тамсулозину), в якому порівнювали комбінації дутастериду в дозі 0,5 мг та тамсулозину 0,4 мг один раз на добу протягом 4 років або монотерапії цими препаратами.

Інформацію про профілі побічних реакцій для кожного компонента окремо (дутастерид та тамсулозин) також наведено нижче.

### Одночасне застосування дутастериду та тамсулозину

#### *Дані клінічних досліджень*

За даними 4-річного дослідження CombAT, відсоток побічних реакцій, визначених дослідниками протягом першого, другого, третього та четвертого років лікування змінювався відповідно: 22 %, 6%, 4% та 2 % при комбінованій терапії дуастерид + тамсулозин; 15 %, 6 %, 3 % та 2 % при монотерапії дутастеридом; 13 %, 5 %, 2 %, та 2 % при монотерапії тамсулозином. Вищий відсоток побічних реакцій у групі, яка отримувала комбіновану терапію, протягом першого року лікування зумовлений вищими показниками репродуктивних порушень, а саме порушення еякуляції, які спостерігались у групі.

Такі побічні реакції, визначені дослідниками, спостерігалися (з частотою виникнення більше 1 %) в ході проведення дослідження CombAT. Відсоток виникнення таких побічних реакцій протягом чотирьох років лікування наведено у таблиці:

Класифікація за системами органів	Побічна реакція (n)	Частота виникнення впродовж лікування			
		Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4
Порушення центральної нервової системи	Запаморочення				
	Комбінація	1,4%	0,1%	<0,1%	0,2%
	Дутастерид	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
Порушення серцево-судинної системи	Тамсулозин	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
	Серцева недостатність (комбіноване поняття)				
	Комбінація	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
Імпотенція	Дутастерид	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Тамсулозин	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
	Комбінація	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
Зміна (зниження) лібідо	Дутастерид	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Тамсулозин	3,3%	1%	0,6%	1,1%
	Комбінація	5,3%	0,8%	0,2%	0%

Порушення репродуктивної системи, психічні порушення	Дутастерид	3,8%	1%	0,2%	0%
	Тамсулозин	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
	Порушення <sup>б</sup> еякуляції				
	Комбінація <sup>а</sup>	9%	1%	0,5%	□0,1%
	Дутастерид	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Тамсулозин	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	Захворювання молочних залоз <sup>д</sup>				
	Комбінація	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%
	Дутастерид	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%
	Тамсулозин	0,8%	0,4%	0,2%	0%

*а* Комбінація – 0,5 мг дутастериду один раз на добу та 0,4 мг тамсулозину один раз на добу.

*б* Побічні реакції, пов'язані з порушенням сексуальної функції, асоціюються з лікуванням дутастеридом (включаючи монотерапію та комбінацію з тамсулозином). Ці побічні реакції можуть тривати після припинення лікування. Роль дутастериду в їх тривалості невідома.

*с* Комбіноване поняття «серцева недостатність» включає в себе застійну серцеву недостатність, серцеву недостатність, недостатність лівого шлуночка, гостру серцеву недостатність, кардіогенний шок, гостру недостатність лівого шлуночка, недостатність правого шлуночка, гостру недостатність правого шлуночка, недостатність шлуночка, кардіопульмональну недостатність, конгестивну кардіопатію.

*д* Включаючи гіперестезію та збільшення грудних залоз.

#### Монотерапія дутастеридом

##### *Дані клінічних досліджень*

У трьох плацебо-контрольованих дослідженнях застосування дутастериду (n=2167) порівняно з плацебо (n=2158) III фази побічні реакції, які спостерігалися через один або два роки після лікування, були подібні за типом та частотою виникнення до тих, що спостерігалися при монотерапії дутастеридом в ході дослідження CombAT (див. таблицю вище).

У відкритій додатковій фазі цих досліджень не спостерігалось жодних змін профілю побічних реакцій протягом наступних 2 років.

##### *Дані постмаркетингових досліджень*

У постмаркетинговому спостереженні побічні реакції фіксувались із спонтанних повідомлень, тому точна частота таких реакцій невідома.

##### *Порушення з боку імунної системи:*

Частота невідома: алергічні реакції, включаючи висип, свербіж, кропив'янку, локалізований набряк та ангіоневротичний набряк.

##### *Порушення з боку психіки:*

Частота невідома: депресія.

##### *Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини:*

Рідко: алопеція (головним чином, втрата волосся на тілі), гіпертрихоз

##### *Порушення з боку репродуктивної системи та грудних залоз:*

Частота невідома: тестикулярний біль та набряк.

#### Монотерапія тамсулозином

##### *Дані клінічних та постмаркетингових досліджень*

Побічні реакції та частота виникнення, наведені нижче у таблиці, базуються на загальновідомих даних. Реакції, які спостерігаються часто та нечасто, співвідносяться з тими, які спостерігалися в ході клінічного дослідження, а категорії частоти виникнення загалом відображають частоту виникнення порівняно з плацебо. Реакції, які спостерігаються рідко та дуже рідко, порівнянні з тими, які наведені у звітах постмаркетингових спостережень, а категорії частоти виникнення відображають інтенсивність звітування.

	Частота виникнення
--	--------------------

Клас системи органів	часто ( $\geq 1/100$ $< 1/10$ )	нечасто ( $\geq 1/1000$ $< 1/100$ )	рідко ( $\geq 1/10000$ $< 1/1000$ )	дуже рідко ( $< 1/10000$ ) включаючи поодинокі випадки
Порушення з боку нервової системи	Запаморочення	Головний біль	Непритомність	
Порушення з боку серцевої системи		Посилене серцебиття		
Порушення з боку судинної системи		Постуральна гіпотензія		
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння		Риніт		
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту		Запор Діарея Нудота Блювання		
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин		Висип Свербіж Кропив'янка	Ангіоневротичний набряк	Синдром Стівенса-Джонсона
Порушення з боку репродуктивної системи і молочних залоз	Ретроградна еякуляція			Пріапізм
Загальні розлади і ускладнення у місці введення		Астенія		

За даними постмаркетингового спостереження під час операції з приводу катаракти та глаукоми у деяких пацієнтів, які раніше отримували альфа1-адреноблокатори, включаючи тамсулозин, був відзначений інтраопераційний синдром атонічної райдужки (ICAP, варіант синдрому вузької зіниці) (див. «Особливості застосування»).

За даними післяреєстраційного застосування були додаткові повідомлення про випадки фібриляції передсердь, аритмії, тахікардії, диспное, носових кровотеч, порушень зору, в т.ч. у вигляді зниження його гостроти, мультиформної еритеми та ексфолювативного дерматиту, асоційовані зі застосуванням тамсулозину.

#### Інші дані

В ході клінічного дослідження (дослідження REDUCE) у чоловіків, які лікувались дутастеридом, відзначалась вища частота виникнення раку передміхурової залози (за шкалою Глісона – 8-10) порівняно з групою плацебо (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»). Причинного взаємозв'язку між застосуванням дутастериду та виникненням раку передміхурової залози високої градації за Глісоном встановлено не було.

За даними клінічних досліджень та постмаркетинговим спостереженням були повідомлення про випадки раку молочних залоз у чоловіків.

#### **Передозування.**

Даних про випадки передозування Дуодартом немає. Далі надається інформація про застосування кожного компонента окремо.

#### Дутастерид

За даними клінічних досліджень, у волонтерів разові дози дутастериду до 40 мг/добу (у 80 разів вищі за терапевтичні) протягом 7 днів не викликали занепокоєнь з огляду на безпеку їх застосування. Під час клінічних досліджень застосовували дози дутастериду по 5 мг/добу протягом 6 місяців без появи додаткових побічних реакцій порівняно з застосуванням дутастериду у дозах 0,5 мг/добу.

Специфічного антитоду немає, тому у випадку можливого передозування проводиться симптоматична та підтримувальна терапія.

### Тамсулозин

Находили повідомлення щодо гострого передозування тамсулозину гідрохлоридом у дозі 5 мг, в результаті якого спостерігалась гостра артеріальна гіпотензія (систоличний кров'яний тиск 70 мм/Нг), блювання та діарея, які лікували інфузією рідини, після чого пацієнт відчув полегшення у той самий день. У випадку гострої артеріальної гіпотензії, яка виникає після передозування тамсулозину гідрохлоридом, слід забезпечити підтримку діяльності серцево-судинної системи. У такому пацієнту слід прийняти горизонтальне положення, щоб відновити артеріальний тиск і нормалізувати частоту серцевих скорочень. Якщо це не допоможе, слід призначити плазмозаміщувальні засоби, а у разі необхідності – судинозвужувальні засоби. Треба стежити за функцією нирок і проводити загальнопідтримувальну терапію. Діаліз може виявитися неефективним, оскільки тамсулозину гідрохлорид майже повністю зв'язується з білками плазми.

При передозуванні, щоб запобігти абсорбції, у пацієнта необхідно викликати блювання. Якщо прийнято великі дози препарату, необхідно провести промивання шлунка, дати активоване вугілля та проносне, наприклад сульфат натрію.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Дуодарт не призначений для лікування жінок. Дослідження з вивчення впливу Дуодарту на вагітність, лактацію та фертильність не проводилися. Далі надається інформація про застосування кожного компонента окремо.

#### Фертильність.

Дутастерид впливає на характеристики еякуляту (зменшення кількості сперматозоїдів, об'єму еякуляту та рухомості сперматозоїдів). Не виключений ризик зниження чоловічої фертильності.

Оцінка впливу тамсулозину гідрохлориду на кількість сперматозоїдів або функцію сперматозоїдів не проводилася.

#### Вагітність.

Як і у випадку з іншими інгібіторами 5 $\alpha$ -редуктази, дутастерид перешкоджає перетворенню тестостерону у дигідротестостерон, що може гальмувати розвиток зовнішніх статевих органів у плода чоловічої статі (див. розділ «Особливості застосування»). Незначну кількість дутастериду було виявлено в еякуляті при проведенні дослідження. Не відомо, чи впливає дутастерид, що потрапив до організму жінки з сім'ям чоловіка, який лікується дуодартом, на плід чоловічої статі.

Як і у випадку з іншими інгібіторами 5 $\alpha$ -редуктази, рекомендується користуватись презервативом під час статевого контакту, в разі якщо жінка вагітна, а чоловік лікується дуодартом, з метою запобігання потрапляння сім'я до організму жінки.

Немає доказів того, що введення тамсулозину гідрохлориду вагітним самкам щурів та кролів у дозах, що перевищують терапевтичні, негативно впливає на плід.

#### Годування груддю.

Невідомо чи проникає дутастерид у грудне молоко жінки.

### ***Діти.***

Застосування протипоказано.

### ***Особливості застосування.***

Комбіновану терапію призначають після ретельного аналізу співвідношення користь/ризик, у зв'язку з потенційним збільшенням ризику побічних реакцій (включаючи серцеву недостатність), та вивчення варіантів альтернативного лікування, включаючи монотерапію.

#### Серцева недостатність

За даними двох 4-річних клінічних досліджень, частота виникнення серцевої недостатності (комбінований термін для всіх повідомлень, головним чином серцевої недостатності та застійної серцевої недостатності) була вищою серед суб'єктів, які лікувалися комбінацією дутастериду з альфаблокатором, головним чином тамсулозином, порівняно із суб'єктами, які не лікувалися такою комбінацією. Частота серцевої недостатності була низькою ( $\leq 1\%$ ) та варіабельною у межах цих досліджень (див. розділ

«Фармакодинаміка»).

### Вплив на простат-специфічний антиген (PSA) та виявлення раку передміхурової залози

Перед початком курсу лікування Дуодартом та періодично під час лікування пацієнтам з доброякісною гіперплазією передміхурової залози треба робити пальцеве ректальне обстеження, а також застосовувати інші методи виявлення раку передміхурової залози.

Концентрація простат-специфічного антигену передміхурової залози (PSA) є важливим компонентом скринінгового процесу для виявлення раку передміхурової залози. Дуодарт здатний знижувати рівень сироваткового простат-специфічного антигену у хворих приблизно на 50 % через 6 місяців лікування. Пацієнти, які приймають Дуодарт, повинні мати новий вихідний рівень PSA, встановлений через 6 місяців після лікування цим препаратом. Згодом цей рівень рекомендується перевіряти регулярно. Будь-яке підтвержене збільшення рівня PSA від найнижчого рівня під час застосування Дуодарту може бути свідченням наявності раку передміхурової залози (особливо раку високої стадії) або недотримання режиму лікування Дуодартом і потребує ретельного вивчення, навіть якщо показники PSA знаходяться у межах норми у чоловіків, які не лікувались інгібіторами 5-альфаредуктази. При інтерпретації показників PSA у хворих, які лікуються Дуодартом, слід зважати на попередні показники PSA для порівняння.

Застосування Дуодарту не впливає на використання рівня простат-специфічного антигену для діагностики раку передміхурової залози після встановлення його нового вихідного рівня.

Загальний рівень сироваткового простат-специфічного антигену повертається до вихідного рівня протягом 6 місяців після припинення лікування.

Співвідношення ж вільного простат-специфічного антигену і загального його рівня залишається сталим навіть під час лікування Дуодартом. Якщо для визначення раку передміхурової залози лікар вирішить використати відсоток вільного простат-специфічного антигену у хворого, який лікується Дуодартом, ніякого корегування значення вільного простат-специфічного антигену проводити не треба.

### Рак передміхурової залози та низькодиференційовані пухлини

В ході клінічного дослідження (дослідження REDUCE) у чоловіків з групи підвищеного ризику виникнення раку передміхурової залози, які лікувались Дуодартом, відзначалась вища частота виникнення раку передміхурової залози з диференціюванням 8-10 балів за шкалою Глісона, порівняно з групою плацебо. Причинного взаємозв'язку між застосуванням дутастериду та виникненням низькодиференційованого раку передміхурової залози встановлено не було.

Чоловіки, які застосовують Дуодарт, мають регулярно проходити обстеження щодо визначення ризику розвитку раку передміхурової залози, включаючи тест на простат-специфічний антиген.

### Ниркова недостатність

Лікування хворих з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатинину < 10 мл/хв) потрібно проводити з обережністю, оскільки фармакокінетика дутастериду у таких хворих не вивчалась.

### Артеріальна гіпотензія

Подібно до інших альфа1-адреноблокаторів, ортостатична гіпотензія може виникнути у пацієнтів, які лікувались тамсулозином, яка у рідкісних випадках може призвести до синкопи.

При перших ознаках ортостатичної гіпотензії (запаморочення, слабкість) пацієнтів, які розпочали лікування Дуодартом, слід посадити на стілець або вкласти на ліжко, поки симптоми не минуть.

Слід дотримуватись обережності при сумісному застосуванні альфаадреноблокаторів, включаючи тамсулозин, та інгібіторів 5-фосфодіестерази. Альфаадреноблокатори та інгібітори 5-фосфодіестерази є вазодилататорами та можуть знижувати артеріальний тиск. Сумісне застосування цих двох класів лікарських засобів може потенційно спричинити симптоматичну артеріальну гіпотензію (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії»).

### Інтраопераційний синдром атонічної райдужки

Під час операції з приводу катаракти та глаукоми у деяких пацієнтів, які раніше отримували тамсулозин, був відзначений інтраопераційний синдром атонічної райдужки (ICAP, варіант синдрому вузької зіниці). Інтраопераційний синдром атонічної райдужки може призвести до збільшення ризику очних ускладнень під час або після операції. Тому лікування Дуодартом не рекомендується пацієнтам, яким заплановано операцію з приводу катаракти.

Під час передопераційного обстеження хірург-офтальмолог і його бригада мають з'ясувати, чи призначали пацієнтові раніше або тепер Дуодарт, що дозволить передбачити можливу появу інтраопераційного синдрому атонічної райдужки під час операції.

Отримано поодинокі повідомлення про позитивний ефект відміни тамсулозину за 1-2 тижні до операції з приводу катаракти та глаукоми, однак переваги та строки припинення лікування до операції з приводу катаракти та глаукоми не встановлені.

#### Негерметичні капсули

Дутастерид абсорбується через шкіру, тому жінки та діти мають уникати контакту з негерметичними капсулами (див. розділ «Вагітність та лактація»). Якщо рідина з капсули потрапила на шкіру, її слід негайно змити водою з милом.

#### Інгібітори CYP3A4 та CYP2D6

Сумісне застосування тамсулозину гідрохлориду з сильними інгібіторами CYP3A4 (наприклад, кетоконазолом) або у меншій мірі – з сильними інгібіторами CYP2D6 (наприклад, пароксетином) може збільшувати концентрацію тамсулозину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії»). Тому не рекомендується застосовувати тамсулозин пацієнтам, які лікуються сильними інгібіторами CYP3A4 та рекомендовано з обережністю застосовувати тамсулозин пацієнтам, які лікуються помірними інгібіторами CYP3A4 (наприклад, еритроміцином), сильними або помірними інгібіторами CYP2D6, комбінацією обох CYP3A4 та CYP2D6 інгібіторів або пацієнтам зі слабким метаболізмом CYP2D6.

#### Печінкова недостатність

Вплив Дуодарту на пацієнтів з печінковою недостатністю не вивчався. Лікування Дуодартом хворих з легкою або середньою печінковою недостатністю слід проводити з обережністю (див. «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Фармакокінетика»).

#### Допоміжні речовини

Дуодарт містить барвник Sunset Yellow (E110), що може викликати алергічні реакції.

#### Рак молочної залози

Повідомлялося про випадки раку грудної залози у чоловіків у клінічних дослідженнях та у постмаркетинговому періоді. Лікарі повинні попередити своїх пацієнтів про необхідність негайно повідомляти про будь-які зміни в тканині молочної залози, наприклад виділення із соска або припухлість. На сьогоднішній день залишається не з'ясованим причинний взаємозв'язок між випадками раку грудної залози та довготривалим застосуванням дутастериду.

#### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.***

Дослідження з вивчення впливу Дуодарту на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не проводилися. Однак пацієнти мають бути проінформовані про можливе виникнення симптомів, пов'язаних з ортостатичною артеріальною гіпотензією, а саме – запаморочення при застосуванні Дуодарту.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Дослідження взаємодії препарату Дуодарт з іншими лікарськими засобами не проводилися. Далі подано наявну інформацію про окремі інгредієнти.

#### *Дутастерид*

Для ознайомлення з інформацією про зниження рівнів простат-специфічного антигену (PSA) в сироватці крові під час лікування дутастеридом та з рекомендаціями відносно виявлення раку передміхурової залози див. розділ «Особливості застосування».

#### *Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику дутастериду*

#### *Застосування разом з інгібіторами CYP3A4 та/або P-глікопротеїну*

Дутастерид переважно виводиться шляхом метаболізму. Дослідження *in vitro* показують, що каталізаторами метаболізму є CYP3A4 і CYP3A5. Офіційні дослідження взаємодії з активними інгібіторами CYP3A4 не проводилися. Проте в дослідженні популяційної фармакокінетики концентрації дутастериду в сироватці крові були в середньому в 1,6-1,8 разу вищими у невеликій кількості тих пацієнтів, які одночасно лікувалися верапамілом або дилтіаземом (помірні інгібітори CYP3A4 та інгібітори P-глікопротеїну), ніж у інших пацієнтів.

При довгостроковому застосуванні комбінації дутастериду з лікарськими засобами, які є сильнодіючими інгібіторами ферменту CYP3A4 (наприклад: ритонавір, індінавір, нефазодон, ітраконазол, кетоконазол, які

вводилися перорально), концентрації дутастериду можуть підвищуватися в сироватці крові. Подальше інгібування 5-альфа-редуктази при підсиленій дії дутастериду є малоімовірним. Але можливе зменшення частоти введення доз дутастериду в тому випадку, якщо помічено побічні ефекти. Слід відзначити, що у випадку пригнічення активності ферменту довгий період напіввиведення може стати ще довшим, і супутня терапія може у такому випадку тривати понад 6 місяців до того, як буде досягнуто нової рівноважної концентрації.

Введення 12 г холестираміну через одну годину після введення одноразової 5 мг дози дутастериду не впливало на фармакокінетику дутастериду.

*Вплив дутастериду на фармакокінетику інших лікарських засобів*

У невеликому дослідженні (N=24) тривалістю в два тижні за участю здорових чоловіків дутастерид (0,5 на добу) не впливав на фармакокінетику тамсулозину або теразозину. У цьому дослідженні також не було виявлено ознак фармакодинамічної взаємодії.

Дутастерид не впливає на фармакокінетику варфарину або дигоксину. Це вказує на те, що дутастерид не інгібує/ не індукуює активність ферменту CYP2C9 або P-глікопротеїну-переносника. Дані досліджень взаємодії *in vitro* вказують на те, що дутастерид не інгібує ферменти CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 або CYP3A4.

*Тамсулозин*

Одночасне застосування тамсулозину гідрохлориду з лікарськими засобами, які можуть знижувати артеріальний тиск, в тому числі разом зі знеболювальними лікарськими засобами, інгібіторами 5-фосфодіестерази та іншими альфа-1-адреноблокаторами може призводити до підсиленої гіпотензивної дії. Дутастерид-тамсулозин не слід застосовувати в комбінації з іншими альфа-1-адреноблокаторами. Одночасне застосування тамсулозину гідрохлориду та кетоконазолу (сильного інгібітора CYP3A4) збільшує  $C_{max}$  та AUC тамсулозину гідрохлориду у 2,2 та 2,8 разу відповідно.

Сумісне застосування тамсулозину гідрохлориду та пароксетину (сильного інгібітора CYP2D6) збільшує  $C_{max}$  та AUC тамсулозину гідрохлориду у 1,3 та 1,6 разу відповідно. Аналогічне збільшення очікується у пацієнтів зі слабким метаболізмом CYP2D6 порівняно з такими з інтенсивним метаболізмом при сумісному застосуванні з сильними інгібіторами CYP3A4.

Ефект сумісного застосування обох інгібіторів CYP3A4 та інгібіторів CYP2D6 з тамсулозином клінічно не досліджувався, однак потенційно може суттєво збільшуватися концентрація тамсулозину (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування тамсулозину гідрохлориду (0,4 мг) і циметидину (400 мг кожні шість годин протягом шести днів) призводило до зниження кліренсу (26 %) і збільшення AUC (площі під фармакокінетичною кривою) (44 %) тамсулозину гідрохлориду. Дутастерид-тамсулозин слід із обережністю застосовувати в комбінації з циметидином.

Вичерпне дослідження взаємодії лікарських засобів тамсулозину гідрохлориду і варфарину не проводилося. Результати обмежених досліджень *in vitro* та *in vivo* є недостатніми. З обережністю слід проводити одночасне лікування варфарином і тамсулозином гідрохлоридом.

Ніякої взаємодії не спостерігалось, коли тамсулозину гідрохлорид вводився одночасно з атенололом або еналаприлом, або ніфедипіном, або теофіліном. Одночасне застосування фуросеміду призводить до падіння рівнів тамсулозину в сироватці крові, але, оскільки ці рівні залишаються в межах нормального діапазону, корекція дози не потрібна.

В умовах *in vitro* ні діазепам, ні трихлорметіазид, ні хлормадион, ні амітриптилін, ні диклофенак, ні глібенкламід, ні симвастатин не змінюють вільну фракцію тамсулозину у плазмі крові людини. Тамсулозин також не змінює вільні фракції діазепаму, пропранололу, трихлорметіазиду і хлормадиону.

Ніякої взаємодії на рівні печінкового метаболізму не спостерігалось під час досліджень *in vitro* з мікросомальними фракціями печінки (показовою є система пов'язаних з цитохромами P450 ферментів, що метаболізують лікарські засоби) із застосуванням амітриптиліну, сальбутамолу і глібенкламід. Проте диклофенак може підвищувати швидкість виведення тамсулозину.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*



Дутастерид-тамсулозин є комбінацією двох лікарських засобів: дутастериду, подвійного інгібітора 5-альфа-редуктази (5  $\alpha$ RI), і тамсулозину гідрохлориду, антагоніста адренорецепторів  $\alpha_1$  і  $\alpha_{1d}$ . Ці лікарські засоби мають взаємодоповнювальний механізм дії, завдяки якому відбувається швидке послаблення сечовиділення, знижується ризик гострої затримки сечі (ГЗС) та зменшується імовірність необхідності проведення хірургічної операції з приводу доброякісної гіперплазії передміхурової залози.

Дутастерид пригнічує активність як 1-го, так і 2-го типу ізоферментів 5-альфа-редуктази, які відповідають за перетворення тестостерону на дигідротестостерон (ДГТ). ДГТ є андрогеном, який в першу чергу відповідає за ріст передміхурової залози і розвиток доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Тамсулозин пригнічує активність адренорецепторів  $\alpha_a$  і  $\alpha_{1d}$  у стромальній гладкій мускулатурі передміхурової залози і шийці сечового міхура. Приблизно 75 % рецепторів  $\alpha$  у передміхуровій залозі є рецепторами підтипу  $\alpha_a$ .

#### *Тамсулозин*

Тамсулозин підвищує максимальну швидкість струму сечі за рахунок зниження тону гладких м'язів уретри і передміхурової залози, що усуває обструкцію. Препарат також знижує вираженість симптомів подразнення та обструкції, у розвитку яких істотну роль відіграє нетримання сечі та скорочення гладких м'язів нижніх відділів сечовивідних шляхів. Такий ефект досягається під час довготривалої терапії.

Необхідність оперативного втручання або катетеризації значно знижується.

Антагоністи  $\alpha_1$ -адренорецепторів можуть зменшувати кров'яний тиск шляхом зниження загального периферичного опору. Під час дослідження впливу тамсулозину не спостерігалось клінічно значущого зниження кров'яного тиску.

#### *Фармакокінетика*

Між введенням комбінації «дутастерид-тамсулозин» і одночасним введенням доз дутастериду і тамсулозину в капсулах окремо була продемонстрована біоеквівалентність.

Дослідження біоеквівалентності одноразових доз було проведене як у стані натщесерце, так і у стані після прийому їжі. У порівнянні зі станом натщесерце, в стані після прийому їжі спостерігалось 30 % зниження  $C_{max}$  (максимальної концентрації) інгредієнта тамсулозин комбінації «дутастерид-тамсулозин». Їжа не впливала на AUC (площу під фармакокінетичною кривою) тамсулозину.

#### *Всмоктування*

##### Дутастерид

Після перорального введення одноразової 0,5 мг дози дутастериду час до досягнення пікових концентрацій дутастериду в сироватці крові становив 1-3 години. Абсолютна біодоступність становила приблизно 60%. Прийом їжі не впливав на біоеквівалентність дутастериду.

##### Тамсулозин

Тамсулозин всмоктується з кишечника і є майже повністю біодоступним. Як швидкість, так і ступінь всмоктування тамсулозину знижуються, якщо його приймають протягом 30 хвилин після їжі. Рівномірність поглинання забезпечується прийомом Дуодарту в один і той же час доби після прийому схожої їжі.

Концентрація тамсулозину в плазмі крові є пропорційною дозі.

Після прийому одноразової дози тамсулозину після їжі пікові концентрації в плазмі крові досягаються приблизно через 6 годин. Рівноважна концентрація досягається на 5-й день багаторазового введення. Середня рівноважна концентрація ( $C_{max}$ ) у пацієнтів є приблизно на дві третини вищою за концентрацію після одноразового введення тамсулозину. Хоча це явище спостерігалось у пацієнтів літнього віку, того ж самого результату можна очікувати і у молодших пацієнтів.

#### *Розподіл*

##### Дутастерид

Дутастерид має великий об'єм розподілу (300-500 л) і високу зв'язуваність з білками плазми (>99,5 %).

Після щоденного введення доз концентрації дутастериду в сироватці крові досягають 65 % рівноважної концентрації через 1 місяць і приблизно 90 % – через 3 місяці.

Рівноважні концентрації в сироватці крові ( $C_{ss}$ ), які становлять приблизно 40 нг/мл, досягаються через 6 місяців введення доз 0,5 мг на добу. Середнє значення надходження дутастериду з сироватки крові у сім'яну рідину становить 11,5 %.

##### Тамсулозин

У чоловіків тамсулозин зв'язується з білками плазми приблизно на 99 %. Об'єм розподілу є невеликим (приблизно 0,21/кг).

#### *Метаболізм*

### Дутастерид

Дутастерид активно метаболізується *in vivo*. В умовах *in vitro* дутастерид метаболізується цитохромом P450 3A4 і 3A5, утворюючи три моногідроксильованих метаболіти і один дигідроксильований метаболіт. Після перорального введення дутастериду в дозі 0,5 мг/добу до досягнення рівноважної концентрації, 1,0-15,4 % (середнє значення: 5,4 %) введеної дози дутастериду виділяється у кал незміненому вигляді. Решта виділяється у кал у вигляді 4 основних метаболітів, що містять 39 %, 21 %, 7 % і 7 % кожного з матеріалів, пов'язаних з лікарським засобом, і 6 другорядних метаболітів (менше 5 % кожен). У сечі людини виявлено лише незначні кількості незміненого дутастериду (менше ніж 0,1 % дози).

### Тамсулозин

Енантіомерна біоконверсія з тамсулозину гідрохлориду [R(-) ізомер] у S(+) ізомер у людини не відбувається. Тамсулозину гідрохлорид активно метаболізується ферментами цитохрому P450 у печінці, і менше 10 % дози виділяється у сечу в незміненому вигляді. Але фармакокінетичний профіль метаболітів у людини не встановлений. Результати досліджень *in vitro* вказують на те, що до метаболізму тамсулозину залучаються ферменти CYP3A4 і CYP2D6, а також незначною є участь інших ізоферментів CYP. Пригнічення активності ферментів, які беруть участь у печінковому метаболізмі, може призвести до посиленої дії тамсулозину. Перед виведенням з сечею метаболіти тамсулозину гідрохлориду піддаються широкому зв'язуванню з глюкуронідом або сульфатом.

### Виведення

#### Дутастерид

Виведення дутастериду залежить від дози, і виявляється, що цей процес слід описувати як такий, що відбувається двома паралельними шляхами, один є насичуваним при клінічно значущих концентраціях, а другий – ненасичуваним. При низьких концентраціях у сироватці крові (менше 3 нг/мл) дутастерид швидко виводиться як залежним від концентрації, так і незалежним від концентрації шляхом. При застосуванні одноразових доз 5 мг або менших доз було виявлено ознаки швидкого кліренсу і встановлено період напіввиведення, який триває від 3 до 9 днів.

При терапевтичних концентраціях, після повторного введення дози 0,5 мг/добу, домінує повільніший, лінійний, шлях виведення, а період напіввиведення становить приблизно 3-5 тижнів.

#### Тамсулозин

Тамсулозин і його метаболіти виводяться переважно з сечею, в якій приблизно 9 % дози присутні у вигляді незміненої активної речовини.

Після внутрішньовенного або перорального введення лікарської форми з негайним вивільненням період напіввиведення тамсулозину, що міститься в плазмі крові, коливається в діапазоні від 5 до 7 годин. Через фармакокінетику, регульовану швидкістю поглинання, у випадку з тамсулозином у капсулах з модифікованим вивільненням, справжній період напіввиведення тамсулозину, прийнятого після їжі, становить приблизно 10 годин, а в рівноважній концентрації у пацієнтів – приблизно 13 годин.

### Пацієнти літнього віку

#### Дутастерид

Фармакокінетика дутастериду оцінювалася у 36 здорових чоловіків у віці від 24 до 87 років після введення одноразової дози 5 мг. Значної залежності дії дутастериду від віку не спостерігалось, але період напіввиведення був коротшим у чоловіків віком до 50 років. Статистичних відмінностей у періоді напіввиведення не було при порівнянні групи 50-69-річних досліджуваних з групою досліджуваних віком понад 70 років.

#### Тамсулозин

Перехресне порівняльне дослідження загальної дії тамсулозину гідрохлориду (AUC (площі під фармакокінетичною кривою) і періоду напіввиведення вказує на те, що фармакокінетична дія тамсулозину гідрохлориду може бути трохи тривалішою у пацієнтів літнього віку в порівнянні з молодими здоровими добровольцями чоловічої статі. Власний кліренс не залежить від зв'язування тамсулозину гідрохлориду з альфа-1-кислим глікопротеїном, але знижується з віком, в результаті чого загальна дія є на 40 % сильнішою (AUC) у пацієнтів віком від 55 до 75 років у порівнянні з дією у пацієнтів віком 20-32 роки.

### Ниркова недостатність

#### Дутастерид

Вплив ниркової недостатності на фармакокінетику дутастериду не вивчався. Але у сечі людини виявляється менше 0,1 % дози дутастериду 0,5 мг в рівноважній концентрації, тому клінічно значущого підвищення концентрацій дутастериду в плазмі крові у пацієнтів з нирковою недостатністю очікувати не слід (див.розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### Тамсулозин

Фармакокінетика тамсулозину гідрохлориду порівнювалася у 6 пацієнтів з нирковою недостатністю від слабого до помірного ( $30 \leq \text{Cl}_{\text{cr}} < 70$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup>) або від помірного до тяжкого ( $10 \leq \text{Cl}_{\text{cr}} < 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) ступеня і у 6 досліджуваних з нормальним кліренсом ( $\text{Cl}_{\text{cr}} < 90$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup>). В той час як у загальній концентрації тамсулозину гідрохлориду в плазмі крові спостерігалася зміна в результаті змінного зв'язування з альфа-1-кислим глікопротеїном, концентрація незв'язаного (активного) тамсулозину гідрохлориду, а також власний кліренс, залишалися відносно стабільними. Тому пацієнтам з нирковою недостатністю не потрібна корекція дози тамсулозину гідрохлориду в капсулах. Але пацієнти з термінальною стадією ниркової недостатності ( $\text{Cl}_{\text{cr}} < 10$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup>) не досліджувалися.

#### *Печінкова недостатність*

#### Дутастерид

Вплив печінкової недостатності на фармакокінетику дутастериду не вивчався (див. розділ «Протипоказання»). Через те, що дутастерид виводиться переважно шляхом метаболізму, очікується, що рівні дутастериду в плазмі крові цих пацієнтів будуть підвищеними, а період напіввиведення дутастериду буде тривалішим (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і розділ «Особливості застосування»).

#### Тамсулозин

Фармакокінетика тамсулозину гідрохлориду порівнювалася у 8 пацієнтів з помірним порушенням функції печінки (класифікація за Чайлдом – П'ю: ступені А і В) і у 8 досліджуваних з нормальною функцією печінки. В той час як зміна в загальній концентрації тамсулозину гідрохлориду в плазмі спостерігалася в результаті змінного зв'язування з альфа-1-кислим глікопротеїном, концентрація незв'язаного (активного) тамсулозину гідрохлориду не зазнавала значних змін, мала місце тільки помірна (32 %) зміна у власному кліренсі незв'язаного тамсулозину гідрохлориду. Тому пацієнти з помірним порушенням функції печінки не потребують корекції дози тамсулозину гідрохлориду. Дія тамсулозину гідрохлориду не вивчалася у пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** тверда капсула видовженої форми з корпусом коричневого кольору і кришечкою помаранчевого кольору з маркуваннямGS7CZ чорним чорнилом.

#### **Термін придатності.**

2 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25°C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

Непрозорі флакони з поліетилену високої щільності білого кольору з поліпропіленовими кришками, що мають захист від відкриття дітьми, по 30 або по 90 капсул у флаконі.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

Каталент Джермені Шорндорф ГмбХ, Німеччина/  
CatalentGermanySchorndorfGmbH, Germany.

#### **Місцезнаходження.**

Штайнбайштрассе 1 і 2, 73614 Шорндорф, Німеччина/  
Steinbeisstrassel & 2, 73614 Schorndorf Germany