ЛП-№(003971)-(РГ-RU) от 06.05.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25953
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Предстанормикс дуо, 0,5 мг + 0,4 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: дутастерид и тамсулозин.

Каждая капсула с модифицированным высвобождением содержит 0,5 мг дутастерида и 0,4 мг тамсулозина (в виде тамсулозина гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахароза, глицерин, краситель пунцовый [Понсо 4R] (E124) и краситель солнечный закат желтый FCF (E110) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы с модифицированным высвобождением.

Твердые желатиновые капсулы размера 000, корпус капсулы от оранжевого до красно-оранжевого цвета, крышечка капсулы от красно-коричневого до темно-коричневого цвета. Содержимое капсулы: белые или почти белые пеллеты сферической формы и мягкая желатиновая непрозрачная капсула овальной формы светло-желтого цвета со швом. Содержимое мягкой желатиновой капсулы: прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат показан к применению у взрослых старше 18 лет.

- Лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) среднетяжелой и тяжелой степени.
- Снижение риска возникновения острой задержки мочи и необходимости оперативного вмешательства у пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенью ДГПЖ.

4.2. Режим дозирования и способ применения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25953
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Режим дозирования

Взрослые мужчины старше 18 лет (включая пациентов пожилого возраста)

По 1 капсуле 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

В настоящее время нет данных по применению комбинации дутастерид+тамсулозин у пациентов с нарушениями функции почек, однако при применении комбинации дутастерид+тамсулозин коррекция дозы не потребуется.

Пациенты с нарушением функции печени

В настоящее время нет данных по применению комбинации дутастерид+тамсулозин у пациентов с нарушениями функции печени. В связи с чем, у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести препарат Предстанормикс дуо следует применять с соблюдением мер предосторожности. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени применение препарата Предстанормикс дуо противопоказано.

Дети

Применение препарата Предстанормикс дуо у детей и подростков до 18 лет противопоказано.

Способ применения

Внутрь, спустя приблизительно 30 минут после одного и того же приема пищи. Капсулы необходимо запивать водой. Капсулы следует принимать целиком, не разжевывая и не открывая.

Контакт содержимого мягкой желатиновой капсулы, содержащей дутастерид, которая содержится внутри твердой капсулы, со слизистой оболочкой ротовой полости может вызывать раздражение слизистой оболочки.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к дутастериду, другим ингибиторам 5α-редуктазы, тамсулозину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Ортостатическая гипотензия (в т.ч. в анамнезе).
- Печеночная недостаточность тяжелой степени.
- Применение комбинации дутастероид+тамсулозин у детей до 18 лет и женщин.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25953
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

С осторожностью

Перед назначением комбинированной терапии, необходимо оценить потенциальные повышенные риски нежелательных реакций (в том числе, риск развития сердечной недостаточности), тщательно взвесив соотношение «пользы-риска» терапии, а также рассмотреть возможность применения альтернативных вариантов лечения, в том числе монотерапии.

Рак предстательной железы и опухоли высокой степени злокачественности

В 4-х летнем многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании REDUCE изучали влияние ежедневного приема дутастерида в дозе 0,5 мг в сравнении с плацебо у пациентов с высоким риском развития рака предстательной железы (РПЖ) в возрасте от 50 до 75 лет, с отрицательным результатом биопсии на наличие РПЖ за 6 месяцев до начала исследования и концентрациями простатспецифического антигена (ПСА) в диапазоне от 2,5 нг/мл до 10,0 нг/мл. Зарегистрировано больше случаев РПЖ с оценкой 8–10 баллов по шкале Глисона в группе дутастерида (n = 29; 0,9 %) по сравнению с группой плацебо (n = 19; 0,6 %). Причинно-следственная связь между применением дутастерида и развитием РПЖ высокой степени злокачественности не установлена. Исходя из этого, мужчины, принимающие дутастерид, должны регулярно проходить обследования в отношении оценки риска развития РПЖ, включая определение концентрации ПСА.

В дополнительном 2-летнем исследовании, направленном на последующее наблюдение пациентов из исследования REDUCE по химиопрофилактике, новые случаи РПЖ диагностировались редко (дутастерид (n = 14, 1,2 %) и плацебо (n = 7, 0,7 %)), новые случаи РПЖ с оценкой 8–10 баллов по шкале Глисона отсутствовали.

Долгосрочные наблюдения (до 18 лет) в исследовании по химиопрофилактике с помощью другого ингибитора 5α-редуктазы (финастерид) не выявили статистически значимое различие в применении финастерида и плацебо по показателям общей выживаемости (ОР 1,02, 95 % ДИ 0,97–1,08) или выживаемости после подтверждения диагноза РПЖ (ОР 1,01, 95 % ДИ 0,85–1,20).

Простат-специфический антиген

Определение концентрации ПСА является важным компонентом скрининга, направленного на выявление РПЖ. После 6-месячной терапии дутастеридом средняя концентрация ПСА в плазме крови снижается примерно на 50 %.

Для пациентов, принимающих препарат Предстанормикс дуо, должна быть установлена новая базовая концентрация ПСА после 6 месяцев терапии. После этого рекомендуется регулярное мониторирование концентрации ПСА. Любое подтвержденное повышение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25953
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

концентрации ПСА относительно наименьшего ее значения при лечении препаратом Предстанормикс дуо может свидетельствовать о развитии РПЖ или о несоблюдении режима терапии препаратом и должно тщательно оцениваться, даже если эти концентрации ПСА остаются в пределах нормальных значений для мужчин, не принимающих ингибиторы 5α-редуктазы. При интерпретации значений концентрации ПСА у пациентов, принимающих препарат Предстанормикс дуо, необходимо использовать для сравнения предыдущие результаты оценки концентрации ПСА.

Применение препарата Предстанормикс дуо не влияет на диагностическую ценность определения концентрации ПСА как маркера РПЖ после того, как установлена новая базовая концентрация ПСА.

Концентрация общего ПСА в плазме крови возвращается к исходному значению в течение 6 месяцев после прекращения терапии.

Отношение концентрации свободного ПСА к общему остается постоянным даже на фоне терапии дутастеридом. Если для выявления РПЖ у мужчин, получающих препарат Предстанормикс дуо, дополнительно используется определение процентного содержания свободной фракции ПСА, не требуется проводить коррекцию этого показателя.

У пациентов необходимо проводить пальцевое ректальное исследование и использовать другие методы диагностики РПЖ до начала лечения препаратом Предстанормикс дуо, а также регулярно повторять обследование пациента в процессе лечения.

Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы

В двух 4-летних клинических исследованиях частота развития сердечной недостаточности (обобщенный термин для наблюдавшихся нежелательных реакций, представленных в основном сердечной недостаточностью и хронической сердечной недостаточностью) была выше у пациентов, получавших комбинацию дутастерида и α_1-адреноблокатора, главным образом тамсулозина, чем у пациентов, не получавших комбинированной терапии. Вместе с тем, в этих клинических исследованиях частота развития сердечной недостаточности у пациентов из групп активной терапии оставалась более низкой, чем у пациентов из группы плацебо. Другие данные, имеющиеся для дутастерида или α_1-адреноблокаторов, не позволяют заключить о наличии повышенного сердечно-сосудистого риска на фоне терапии.

При мета-анализе 12 рандомизированных, контролируемых с помощью плацебо или препаратов сравнения клинических исследований (n = 18802), целью которого являлась оценка риска развития сердечно-сосудистых нежелательных реакций при применении дутастерида (по сравнению с контрольной группой), не выявлено соответствующего статистически значимого увеличения риска развития сердечной недостаточности (ОР 1,05,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25953
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

95 % ДИ 0,71, 1,57), острого инфаркта миокарда (ОР 1,00, 95 % ДИ 0,77, 1,30) или инсульта (ОР 1,20, 95 % ДИ 0,88, 1,64).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина <10 мл/мин) препарат следует применять с осторожностью, поскольку клинических исследований безопасности и эффективности комбинации дутастерид + тамсулозин у данной группы пациентов не проводилось.

Рекомендации в случае нарушения целостности капсулы

Дутастерид всасывается через кожу, в связи с чем, женщины и дети должны избегать контакта с капсулами в случае нарушения их целостности и утечки содержимого капсул. В случае контакта с такими капсулами область кожных покровов следует немедленно промыть водой с мылом.

Рак грудной железы

При проведении клинических исследований и в пострегистрационном периоде зарегистрированы редкие сообщения о развитии рака грудной железы у мужчин, принимающих дутастерид. Тем не менее, данные эпидемиологических исследований не свидетельствуют о повышении риска развития рака грудной железы у мужчин при применении ингибиторов 5α-редуктазы. Врач должен проинформировать пациента о необходимости немедленно сообщать о любых изменениях со стороны грудных желез, таких как уплотнения в железе или выделения из соска.

Ортостатическая гипотензия

Как и при применении любых α_1-адреноблокаторов, при приеме тамсулозина может возникать ортостатическая гипотензия, в редких случаях приводящая к обморокам.

Пациенты, начинающие лечение препаратом Предстанормикс дуо, должны быть предупреждены о необходимости сесть или лечь при первых признаках ортостатической гипотензии (головокружение и нарушение чувства равновесия) до тех пор, пока симптомы не пройдут.

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении α_1-адреноблокаторов, в том числе тамсулозина, совместно с ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа. α_1-адреноблокаторы и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа являются вазодилататорами и могут приводить к снижению артериального давления. Одновременное использование этих двух классов препаратов может потенциально привести к симптоматической артериальной гипотензии.

Интраоперационный синдром атоничной радужки

Интраоперационный синдром атоничной радужки (ИСАР, вариант синдрома суженного зрачка) наблюдался при операциях по поводу катаракты у некоторых пациентов,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25953
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

получавших α_1-адреноблокаторы, включая тамсулозин. ИСАР может привести к повышению риска осложнений во время операции и после нее.

При предоперационном обследовании офтальмологу и хирургу-офтальмологу следует уточнить у пациента, которому запланирована операция по поводу катаракты, факт приема препарата Предстанормикс дуо в настоящее время или в прошлом для обеспечения адекватных мер в случае развития ИСАР во время операции.

Отдельные наблюдения указывают на целесообразность отмены тамсулозина за 1–2 недели до операции по поводу катаракты, однако польза, а также точный период времени отмены терапии перед операцией по поводу катаракты не установлены.

Ингибиторы изоферментов CYP3A4 или CYP2D6

Одновременное применение тамсулозина гидрохлорида с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол) или, в меньшей степени, с сильными ингибиторами изофермента CYP2D6 (например, пароксетин) может увеличивать экспозицию тамсулозина. Поэтому тамсулозина гидрохлорид не рекомендуется назначать пациентам, принимающим сильный ингибитор изофермента CYP3A4, и следует назначать с осторожностью пациентам, принимающим ингибитор изофермента CYP3A4 со средней активностью (например, эритромицин), ингибитор изофермента CYP2D6 с сильной или средней активностью, комбинацию ингибиторов изоферментов CYP3A4 и CYP2D6, или пациентам с известным низким уровнем метаболической активности изофермента CYP2D6.

Нарушения функции печени

Применение препарата Предстанормикс дуо у пациентов с заболеваниями печени не исследовалось. Следует назначать препарат Предстанормикс дуо с осторожностью пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат Предстанормикс дуо содержит краситель пунцовый [Понсо 4R] (E124) и краситель солнечный закат желтый FCF (E110), которые могут вызывать развитие аллергических реакций.

Лекарственный препарат Предстанормикс дуо содержит сахарозу, поэтому пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать этот препарат.

Лекарственный препарат Предстанормикс дуо содержит глицерин. Возможно возникновение головной боли, расстройства желудка, диареи.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25953
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследований по изучению взаимодействия препарата Предстанормикс дуо с другими лекарственными препаратами не проводилось. Приведенные ниже данные отражают информацию, имеющуюся для отдельных компонентов.

Дутастерид

Исследования метаболизма *in vitro* показали, что дутастерид метаболизируется изоферментом CYP3A4 ферментной системы цитохрома P450 человека. Поэтому в присутствии ингибиторов изофермента CYP3A4 концентрации дутастерида в крови могут возрастать.

Сведения, касающиеся снижения концентраций ПСА в плазме крови на фоне применения дутастерида, а также рекомендации по выявлению рака предстательной железы см. в разделе 4.4.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику дутастерида

Дутастерид выводится преимущественно в виде метаболитов. Исследования метаболизма *in vitro* показали, что дутастерид метаболизируется изоферментами CYP3A4 и CYP3A5.

Исследований по изучению взаимодействия с сильными ингибиторами CYP3A4 не проводилось. Однако, по данным фармакокинетического исследования, проводившегося в общей популяции, при одновременном применении дутастерида с верапамилом и дилтиаземом (относительно сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 и ингибиторы P-гликопротеина) у небольшой группы пациентов отмечалось снижение концентраций дутастерида в плазме крови в среднем в 1,6–1,8 раза по сравнению с другими пациентами.

При длительном применении дутастерида совместно с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, ритонавир, индинавир, нефазодон, итраконазол, кетоконазол для приема внутрь) концентрации дутастерида в плазме крови могут возрастать. Дальнейшее ингибирование 5α-редуктазы при повышении экспозиции дутастерида маловероятно. С другой стороны, при обнаружении нежелательных реакций следует рассмотреть возможность уменьшения частоты приема дутастерида. Необходимо принимать во внимание, что при совместном применении с ингибиторами фермента длительный период полувыведения дутастерида увеличивается еще больше, и, если длительность комбинированной терапии составляет более 6 месяцев, может установиться новое равновесное состояние.

Было показано, что прием колестирамина в дозе 12 г через час после однократного приема дутастерида в дозе 5 мг не оказывает влияния на фармакокинетику дутастерида.

Влияние дутастерида на фармакокинетику других лекарственных средств

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25953
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

По данным небольшого исследования (n = 24), проводившегося в течение 2 недель с участием здоровых добровольцев-мужчин, применение дутастерида в дозе 0,5 мг/сут не влияло на фармакокинетику тамсулозина или теразозина. Кроме того, данные этого исследования не указывают на наличие фармакодинамического взаимодействия.

Дутастерид не влияет на фармакокинетику варфарина или дигоксина. Следовательно, дутастерид не является ингибитором/индуктором изофермента CYP2C9 или P-гликопротеина. Исследования лекарственных взаимодействий *in vitro* показали, что дутастерид не ингибирует изоферментов CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4.

Тамсулозин

Имеется теоретический риск усиления гипотензивного эффекта при применении тамсулозина совместно с препаратами, способными снижать артериальное давление, включая анестетики, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа и другие α_1-адреноблокаторы. Не следует применять препарат Предстанормикс дуо в комбинации с другими α_1-адреноблокаторами.

Одновременное применение тамсулозина гидрохлорида и кетоконазола (сильный ингибитор изофермента CYP3A4) приводит к увеличению C_{max} и AUC тамсулозина с коэффициентом 2,2 и 2,8, соответственно. Одновременное применение тамсулозина гидрохлорида и пароксетина (сильный ингибитор изофермента CYP2D6) приводит к увеличению C_{max} и AUC тамсулозина с коэффициентом 1,3 и 1,6 соответственно. Подобное увеличение экспозиции предполагается у пациентов с медленным метаболизмом изофермента CYP2D6 по сравнению с пациентами с интенсивным метаболизмом при совместном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4. Влияние совместного назначения ингибиторов изоферментов CYP3A4 и CYP2D6 с тамсулозина гидрохлоридом не было клинически изучено, однако потенциально существует возможность значительного увеличения экспозиции тамсулозина (см. раздел 4.4).

Одновременное применение тамсулозина гидрохлорида (0,4 мг) и циметидина (400 мг каждые шесть часов в течение шести дней) приводило к уменьшению клиренса (на 26 %) и увеличению AUC (на 44 %) тамсулозина гидрохлорида. Требуется соблюдать осторожность при совместном назначении препарата Предстанормикс дуо и циметидина.

Исчерпывающих исследований межлекарственного взаимодействия между тамсулозином и варфарином не проводилось. Результаты ограниченных *in vitro* и *in vivo* исследований не являются окончательными. Диклофенак и варфарин могут, однако, повышать скорость выведения тамсулозина. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении варфарина и тамсулозина гидрохлорида.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25953
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

При совместном применении тамсулозина гидрохлорида с атенололом, эналаприлом, нифедипином или другими теофиллинами не было выявлено межлекарственного взаимодействия.

Одновременное назначение тамсулозина и фуросемида приводило к снижению концентрации тамсулозина в плазме крови, однако уровни не выходили за пределы нормальных значений и не требовали коррекции дозы.

Диазепам, пропранолол, трихлорметиазид, хлормадинон, амитриптилин, диклофенак, глибенкламид или симвастатин не изменяют свободную фракцию тамсулозина в плазме крови человека *in vitro*. В свою очередь, тамсулозин также не изменяет свободные фракции диазепама, пропранолола, трихлорметиазида или хлормадинона в плазме крови.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Препарат Предстанормикс дуо не показан к применению у женщин. Не проводилось исследований в отношении применения комбинации дутастерид+тамсулозин во время беременности, в период грудного вскармливания и его влияния на фертильность. Приведенные ниже данные отражают информацию, имеющуюся для отдельных компонентов.

Беременность

Как и другие ингибиторы 5α-редуктазы, дутастерид ингибирует превращение тестостерона в дигидротестостерон (ДГТ) и может замедлять или подавлять формирование наружных гениталий у плодов мужского пола при воздействии на женщин в период беременности. Небольшие количества дутастерида обнаруживались в сперме добровольцев, получавших дутастерид. Может ли контакт беременной со спермой пациента, получавшего дутастерид, оказывать отрицательное влияние на плод мужского пола (максимальный риск отмечается в первые 16 недель беременности), неизвестно.

Как и в случае применения всех ингибиторов 5α-редуктазы, рекомендуется использовать презервативы во избежание контакта беременной или потенциально беременной партнерши со спермой пациента.

У беременных самок крыс и кроликов, которым вводили тамсулозин, признаков повреждающего воздействия на плод не отмечалось.

Период грудного вскармливания

Нет данных о проникновении дутастерида или тамсулозина в грудное молоко человека.

Фертильность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25953
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Сообщалось о влиянии дутастерида на характеристики спермы здоровых мужчин (снижение количества сперматозоидов, объема эякулята и подвижности сперматозоидов). Не исключается возможность снижения фертильности у мужчин.

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований, изучавших влияние комбинации дутастерид+тамсулозин на способность выполнять действия, требующие быстрого принятия решений, специальных двигательных и когнитивных навыков, не проводилось.

Следует информировать пациентов о возможности возникновения симптомов, связанных с ортостатической гипотензией, таких как головокружение, при применении комбинации дутастерид+тамсулозин.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Сведения о нежелательных реакциях при применении препарата Предстанормикс дуо обоснованы результатами клинического исследования CombAT (сравнение приема дутастерида 0,5 мг и тамсулозина 0,4 мг 1 раз в сутки в течение 4 лет в комбинации или в качестве монотерапии). Наблюдавшаяся большая частота нежелательных реакций в первый год терапии в группе комбинированной терапии (22 %) обусловлена высокой частотой нарушений со стороны половых органов, особенно нарушений эякуляции.

Также представлена информация о профилях нежелательных реакций в отношении каждого действующего вещества (дутастерида и тамсулозина).

Табличное резюме нежелательных реакций

В приведенной ниже таблице указаны нежелательные реакции, расцененные врачом-исследователем как связанные с применением исследуемого препарата и отмеченные с частотой ≥ 1 % в первый год терапии в исследовании CombAT, в клинических исследованиях монотерапии дутастеридом и тамсулозином, а также в исследовании REDUCE.

Представленные возможные нежелательные реакции на фоне терапии комбинацией дутастерида и тамсулозина, монотерапии дутастеридом и тамсулозином, распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25953
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

рекомендациям ВОЗ: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1 000), очень редко (<1/10 000, включая единичные случаи), частота неизвестна (на основании имеющихся данных частоту оценить невозможно).

Класс систем органов	Нежелательная реакция	Дутастерид + тамсулозин[a]	Дутастерид	Тамсулозин[c]
Нарушения со стороны нервной системы	Обморок	-	-	Редко
	Головокружение	Часто	-	Часто
	Головная боль	-	-	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	«Сердечная недостаточность» (обобщенный термин[1])	Нечасто	Нечасто[d]	-
	Учащенное сердцебиение	-	-	Нечасто
Нарушения со стороны сосудов	Ортостатическая гипотензия	-	-	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Ринит	-	-	Нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	Запор	-	-	Нечасто
	Диарея	-	-	Нечасто
	Тошнота	-	-	Нечасто
	Рвота	-	-	Нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25953
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Ангионевротический отек	-	-	Редко
	Синдром Стивенса-Джонсона	-	-	Очень редко
	Крапивница	-	-	Нечасто
	Кожная сыпь	-	-	Нечасто
	Зуд	-	-	Нечасто
Нарушения со стороны половых органов и грудной железы	Приапизм	-	-	Очень редко
	Импотенция[3]	Часто	Часто[b]	-
	Изменение (снижение) либидо[3]	Часто	Часто[b]	-
	Нарушение эякуляции[3^]	Часто	Часто[b]	Часто
	Дискомфорт в грудной железе[2]	Часто	Часто[b]	-
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	-	-	Нечасто

[a] – дутастерид + тамсулозин: по данным исследования CombAT отмечалось снижение частоты встречаемости этих нежелательных реакций с 1-го по 4-й год терапии;

[b] – дутастерид: по данным клинических исследований при монотерапии ДГПЖ;

[c] – тамсулозин: из основной информации по безопасности тамсулозина;

[d] – исследование REDUCE;

[1] – обобщенный термин «сердечная недостаточность» включает хроническую сердечную недостаточность, сердечную недостаточность, левожелудочковую недостаточность, острую сердечную недостаточность, кардиогенный шок, острую левожелудочковую недостаточность, правожелудочковую недостаточность, острую правожелудочковую недостаточность, желудочковую недостаточность, сердечно-легочную недостаточность, дилятационную кардиомиопатию;

[2] – включая болезненность и увеличение грудных желез;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25953
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

[3] – нежелательные реакции со стороны половых органов, связанные с применением дутастерида (как при монотерапии, так и в комбинации с тамсулозином); данные нежелательные реакции могут сохраняться после прекращения лечения; влияние дутастерида на сохранение данных нежелательных реакций неизвестно;

[^] - включая уменьшение объема спермы.

По данным исследования REDUCE, у мужчин, получающих дутастерид, отмечалась более высокая частота встречаемости РПЖ с оценкой по шкале Глисона 8–10 баллов, чем в группе плацебо.

В ходе клинических обследований, а также в пострегистрационном периоде наблюдения, зарегистрированы нежелательные реакции в виде развития рака грудной железы у мужчин.

Клинические исследования препарата Предстанормикс дуо не проводились, тем не менее, информация о применении комбинации доступна в результате клинического исследования CombAT (сравнение приема дутастерида 0,5 мг и тамсулозина 0,4 мг один раз в сутки в течение четырех лет в комбинации или в качестве монотерапии).

Также представлена информация о профилях побочных реакций на отдельные компоненты (дутастерид и тамсулозин).

Применение комбинации дутастерида и тамсулозина

Данные клинических исследований

Следующие нежелательные реакции, оцененные исследователями (с кумулятивной частотой ≥ 1 %), были зарегистрированы в ходе исследования CombAT.

Нежелательная реакция	Частота возникновения нежелательной реакции			
	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год
• Комбинация[а] (n)	(n = 1610)	(n = 1428)	(n = 1283)	(n = 1200)
• Дутастерид	(n = 1623)	(n = 1464)	(n = 1325)	(n = 1200)
• Тамсулозин	(n = 1611)	(n = 1468)	(n = 1281)	(n = 1112)
Эректильная дисфункция[б]				
• Комбинация	6 %	2 %	< 1 %	< 1 %
• Дутастерид	5 %	2 %	< 1 %	< 1 %
• Тамсулозин	3 %	1 %	< 1 %	1 %
Нарушение (снижение) либидо[б]				
• Комбинация	5 %	< 1 %	< 1 %	0 %
• Дутастерид	4 %	1 %	< 1 %	0 %
• Тамсулозин	2 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Нарушение эякуляции[б]	9 %	1 %	< 1 %	< 1 %

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25953
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Нежелательная реакция	Частота возникновения нежелательной реакции			
	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год
• Комбинация	1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
• Дутастерид	3 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
• Тамсулозин				
Нарушение со стороны грудных желез[в]				
• Комбинация	2 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
• Дутастерид	2 %	1 %	< 1 %	< 1 %
• Тамсулозин	< 1 %	< 1 %	< 1 %	0 %
Головокружение				
• Комбинация	1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
• Дутастерид	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
• Тамсулозин	1 %	< 1 %	< 1 %	0 %

[а] – комбинация: дутастерид 0,5 мг один раз в сутки + тамсулозин 0,4 мг один раз в сутки;

[б] – данные нежелательные реакции со стороны репродуктивной системы связаны с применением дутастерида (как при монотерапии, так и в комбинации с тамсулозином). Данные нежелательные реакции могут сохраняться после прекращения лечения. Влияние дутастерида на сохранение данных нежелательных реакций неизвестно;

[в] – включая болезненность и увеличение грудных желез.

Пострегистрационные наблюдения

Сведения о нежелательных реакциях основаны на спонтанных сообщениях, полученных из источников по всему миру в период пострегистрационного применения, в связи с чем, частоту встречаемости нежелательных реакций установить невозможно.

Дутастерид

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: аллергические реакции, в том числе кожная сыпь, зуд, крапивница, местный отек и ангионевротический отек.

Нарушения психики

Частота неизвестна: депрессия

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: аллопеция (в первую очередь потеря волос на теле), гипертрихоз.

Нарушения со стороны половых органов и грудной железы

Частота неизвестна: болезненность и отек яичек.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25953
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Тамсулозин

Во время пострегистрационного периода наблюдения были выявлены случаи развития интраоперационного синдрома атоничной радужки (ИСАР) как варианта синдрома узкого зрачка при операции по поводу катаракты, связанные с приемом α1-адреноблокаторов, в том числе тамсулозина.

В ходе применения тамсулозина также сообщалось о следующих нежелательных реакциях: фибрилляция предсердий, аритмия, тахикардия, одышка, носовое кровотечение, нечеткость зрения, нарушение зрения, многоформная эритема, эксфолиативный дерматит, нарушение эякуляции, ретроградная эякуляция, анэякуляция и сухость во рту. Частоту указанных нежелательных реакций и причинно-следственную связь с применением тамсулозина определить не удалось.

Краситель солнечный закат желтый FCF (E110) может вызывать аллергические реакции.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (499) 578-06-70 (доб. 187), +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Данные относительно передозировки при приеме комбинации дутастерида и тамсулозина отсутствуют. Приведенные ниже данные отражают информацию об отдельных компонентах.

Симптомы

Дутастерид

При применении дутастерида в дозе до 40 мг/сутки (в 80 раз выше терапевтической дозы) в течение 7 дней значимых нежелательных реакций не отмечалось. В клинических исследованиях при назначении 5 мг дутастерида в сутки в течение 6 месяцев

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25953
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

нежелательных реакций, помимо перечисленных для терапевтической дозы (0,5 мг в сутки), не отмечалось.

Тамсулозин

При передозировке тамсулозина возможно развитие острой артериальной гипотензии.

Лечение

Специфического антидота дутастерида нет, поэтому при подозрении на передозировку следует проводить симптоматическое и поддерживающее лечение.

При случае развития острой артериальной гипотензии необходимо проведение симптоматической терапии. Артериальное давление может восстановиться при принятии пациентом горизонтального положения.

При отсутствии эффекта можно применить средства, увеличивающие объем циркулирующей крови, и, если необходимо, сосудосуживающие средства. Необходимо контролировать и, при необходимости, поддерживать функцию почек. Маловероятно, что диализ будет эффективен, так как тамсулозин связан с белками плазмы крови на 94–99 %.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, применяемые в урологии; средства для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы; альфа-адреноблокаторы.

Код АТХ: G04CA52

Механизм действия

Препарат представляет собой комбинацию двух компонентов с взаимодополняющими механизмами действия, способствующих устранению симптомов у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ): двойного ингибитора 5α-редуктазы — дутастерида и блокатора α_{1a}-адренорецепторов — тамсулозина гидрохлорида.

Дутастерид

Дутастерид подавляет активность изоферментов 5α-редуктазы 1-го и 2-го типов, под действием которых происходит превращение тестостерона в 50-дигидротестостерон (ДГТ) – основной андроген, обуславливающий гиперплазию железистой ткани предстательной железы.

Тамсулозин

Тамсулозин ингибирует α_{1a}-адренорецепторы в гладких мышцах стромы предстательной железы и шейке мочевого пузыря. Примерно 75 % α_1-адренорецепторов в предстательной железе являются рецепторами подтипа α_{1a}.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25953
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Фармакодинамические эффекты

Ожидается, что фармакодинамические свойства дутастерида и тамсулозина в виде комбинированного препарата не будут отличаться от свойств дутастерида и тамсулозина, применяемых одновременно в виде отдельных компонентов.

Дутастерид

Дутастерид снижает уровень ДГТ, уменьшает размер предстательной железы, способствует устранению симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей и увеличению скорости мочеиспускания, а также снижает риск возникновения острой задержки мочи и необходимости оперативного вмешательства.

Максимальное влияние суточных доз дутастерида на снижение концентраций ДГТ является дозозависимым и наблюдается в течение 1-2 недель. Через 1 и 2 недели приема дутастерида в дозе 0,5 мг в сутки средние значения концентраций ДГТ в сыворотке крови снижались на 85 % и 90 % соответственно.

У пациентов с ДГПЖ, получавших 0,5 мг дутастерида в сутки, среднее снижение уровня ДГТ составило 94 % через 1 год и 93 % через 2 года, среднее увеличение уровня тестостерона в сыворотке крови составило 19 % как через 1 год, так и через 2 года. Это является ожидаемым последствием ингибирования 5α-редуктазы и не приводит ни к одной из известных нежелательных реакций.

Тамсулозин

Тамсулозин увеличивает максимальную скорость мочеиспускания в результате уменьшения тонуса гладких мышц предстательной железы и уретры и, следовательно, снижает обструкцию. Тамсулозин также уменьшает комплекс симптомов наполнения и опорожнения, в развитии которых значительную роль играют нестабильность мочевого пузыря и тонус гладкой мускулатуры нижних мочевыводящих путей. α_1-Адреноблокаторы могут снижать артериальное давление путем уменьшения периферического сопротивления.

5.2. Фармакокинетические свойства

Установлена биоэквивалентность между комбинацией дутастерид+тамсулозин и одновременным приемом отдельных капсул дутастерида и тамсулозина.

Проведено исследование биоэквивалентности однократной дозы у пациентов как натощак, так и после еды. При приеме комбинации дутастерида и тамсулозина после еды наблюдалось снижение максимальной концентрации (C_{max}) тамсулозина на 30 %, по сравнению с приемом натощак. Прием пищи не влиял на величину площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) тамсулозина.

Абсорбция

Дутастерид

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25953
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Дутастерид принимается внутрь в виде раствора в составе мягкой желатиновой капсулы. После приема одной дозы дутастерида (0,5 мг) максимальная концентрация в сыворотке крови достигается в течение 1-3 часов.

Абсолютная биодоступность дутастерида у мужчин составляет около 60 % по отношению к 2-х часовой внутривенной инфузии. Биодоступность дутастерида не зависит от приема пищи.

Тамсулозин

Тамсулозина гидрохлорид всасывается в кишечнике и обладает почти 100 % биодоступностью. Тамсулозина гидрохлорид характеризуется линейной фармакокинетикой после однократного и многократного приема с достижением равновесных концентраций на пятые сутки при приеме один раз в сутки. Скорость всасывания тамсулозина гидрохлорида замедляется после приема пищи. Одинаковый уровень всасывания может быть достигнут в том случае, если пациент принимает тамсулозина гидрохлорид ежедневно примерно через 30 минут после одного и того же приема пищи.

Распределение

Дутастерид

Фармакокинетические данные, полученные после однократного и многократного приема дутастерида внутрь, свидетельствуют о большом объеме его распределения (от 300 до 500 л). Дутастерид обладает высокой степенью связывания с белками плазмы крови (более 99,5 %).

При ежедневном приеме концентрация дутастерида в сыворотке крови достигает 65 % равновесной концентрации через месяц и примерно 90 % равновесной концентрации через 3 месяца. Равновесные концентрации дутастерида в сыворотке крови (C_{SS}), составляющие примерно 40 нг/мл, достигаются через 6 месяцев однократного ежедневного приема 0,5 мг дутастерида. В сперме, как и в сыворотке крови, равновесные концентрации дутастерида также достигаются через 6 месяцев. Через 52 недели лечения концентрации дутастерида в сперме составляют в среднем 3,4 нг/мл (от 0,4 до 14 нг/мл). Из сыворотки крови в сперму попадает в среднем 11,5 % дутастерида.

Тамсулозин

Средний равновесный кажущийся объем распределения тамсулозина гидрохлорида после внутривенного введения десяти здоровым взрослым мужчинам составил 16 л, что свидетельствует о его распределении во внеклеточной жидкости организма.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25953
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Тамсулозина гидрохлорид в значительной степени связывается с белками плазмы крови человека (от 94 до 99 %), преимущественно с α_1-кислым гликопротеином, связывание носит линейный характер в широком диапазоне концентраций (20 – 600 нг/мл).

Биотрансформация

Дутастерид

In vitro дутастерид метаболизируется изоферментом CYP3A4 системы цитохрома P450 человека до двух минорных моногидроксилированных метаболитов; изоферменты CYP1A2, CYP2A6, CYP2El, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 или CYP2D6 в метаболизме дутастерида не участвуют.

После достижения равновесной концентрации дутастерида в сыворотке крови с помощью масс-спектрометрического метода были выявлены неизмененный дутастерид, 3 основных метаболита (4'-гидроксидутастерид, 1,2-дигидродутастерид и 6-гидроксидутастерид) и 2 минорных метаболита (6,4'-дигидроксидутастерид и 15-гидроксидутастерид). 5 метаболитов дутастерида, обнаруженных в сыворотке крови человека, были выявлены в сыворотке крови крыс, при этом стереохимия гидроксильных групп в положениях 6 и 15 метаболитов у человека и крыс неизвестна.

Тамсулозин

У человека не наблюдалось биоконверсии энантиомеров тамсулозина гидрохлорида от R(-) изомера к S(+) изомеру. Тамсулозин интенсивно метаболизируется изоферментами системы цитохрома P450 человека в печени и менее 10 % дозы выводится в неизмененном виде почками. Однако фармакокинетический профиль метаболитов у человека не определен. Результаты, полученные *in vitro*, свидетельствуют о том, что изоферменты CYP3A4 и CYP2D6 участвуют в метаболизме тамсулозина, в меньшей степени в метаболизме участвуют другие изоферменты цитохрома P450. Угнетение активности ферментов печени, участвующих в метаболизме тамсулозина, может привести к увеличению его экспозиции. Метаболиты тамсулозина гидрохлорида подвергаются интенсивной конъюгации с глюкуронидами или сульфатами перед экскрецией почками.

Элиминация

Дутастерид

Дутастерид подвергается интенсивному метаболизму. После приема внутрь дутастерида в суточной дозе 0,5 мг до достижения равновесной концентрации у человека от 1,0 % до 15,4 % (в среднем 5,4 %) принятой дозы экскретируется через кишечник в неизмененном виде. Остальная часть экскретируется через кишечник в виде 4 основных метаболитов, составляющих 39 %, 21 %, 7 % и 7 % соответственно, и 6 минорных метаболитов (на долю

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25953
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

каждого из которых приходится менее 5 %). В моче человека обнаруживаются только следовые количества неизмененного дутастерида (менее 0,1 % дозы).

При низкой концентрации в сыворотке крови (менее 3 нг/мл) дутастерид выводится быстро обоими способами, как зависимыми от концентрации, так и не зависимыми от концентрации. При приеме однократной дозы дутастерида 5 мг или менее наблюдался быстрый клиренс с коротким периодом полувыведения от 3 до 9 дней.

При концентрации в сыворотке крови более 3 нг/мл дутастерид выводится медленно (от 0,35 до 0,58 л/ч), в основном линейно, не зависимо от концентрации, с конечным периодом полувыведения от 3 до 5 недель. При приеме терапевтических доз дутастерида его конечный период полувыведения составляет 3–5 недель, после многократного приема в дозе 0,5 мг/сутки доминирует более медленный клиренс, и общий клиренс носит линейный и независимый от концентрации характер. Дутастерид обнаруживается в сыворотке крови (в концентрациях выше 0,1 нг/мл) в течение 4–6 месяцев после прекращения лечения.

Тамсулозин

После внутривенного или перорального применения лекарственной формы с быстрым высвобождением период полувыведения тамсулозина из плазмы крови составляет 5–7 часов. За счет контролируемой скорости абсорбции в капсулах с модифицированным высвобождением период полувыведения тамсулозина при приеме после еды составляет около 10 часов, а после достижения равновесного состояния – около 13 часов. Тамсулозин и его метаболиты выводятся преимущественно с мочой. Доля тамсулозина, экскретируемая в виде неизменного активного вещества, составляет около 9 % дозы.

Особые группы пациентов

Фармакокинетические исследования применения комбинации дутастерид+тамсулозин у особых групп пациентов не проводились. Приведенные ниже данные отражают информацию, имеющуюся для отдельных компонентов.

Пациенты пожилого возраста

Дутастерид

Фармакокинетику и фармакодинамику дутастерида изучали у 36 здоровых добровольцев-мужчин в возрасте от 24 лет до 87 лет после приема одной дозы (0,5 мг) дутастерида. Между разными возрастными группами не было выявлено статистически значимых различий в отношении экспозиции дутастерида, представленной такими фармакокинетическими параметрами, как площадь под фармакокинетической кривой (AUC) и максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}). Также не установлены статистически значимые различия для значений периода полувыведения ($T_{½}$) дутастерида между возрастными группами мужчин 50–69 лет и старше 70 лет, к которой относится большинство мужчин с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25953
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ДГПЖ. Между различными возрастными группами не выявлены отличия в действии препарата, определяемом по степени снижения уровня ДГТ.

Представленные результаты указывают на отсутствие необходимости коррекции дозы дутастерида в зависимости от возраста пациентов.

Тамсулозин

Перекрестное исследование со сравнением AUC и периода полувыведения показало, что фармакокинетическое распределение тамсулозина гидрохлорида может быть несколько более длительным у мужчин пожилого возраста по сравнению с молодыми здоровыми добровольцами-мужчинами. Собственный клиренс не зависит от связывания тамсулозина гидрохлорида с α_1-кислым гликопротеином, но уменьшается с возрастом, что приводит к увеличению AUC на 40 % у мужчин в возрасте 55–75 лет по сравнению с мужчинами в возрасте 20–32 лет.

Пациенты с нарушением функции почек

Дутастерид

Влияние нарушения функции почек на фармакокинетику дутастерида не исследовалось. Однако менее 0,1 % равновесной концентрации дутастерида (при приеме дозы дутастерида 0,5 мг) выделяется у человека почками, таким образом, нет необходимости в коррекции дозы при нарушении функции почек.

Тамсулозин

Фармакокинетика тамсулозина гидрохлорида сравнивалась у 6 добровольцев с легко-средней ($30 \leq$ клиренс креатинина < 70 мл/мин/1,73 м^2) или средне-тяжелой ($10 \leq$ клиренс креатинина < 30 мл/мин/1,73м^2) степенью нарушения функции почек и 6 здоровых добровольцев (клиренс креатинина > 90 мл/мин/1,73 м^2). В то время как наблюдались изменения в общей концентрации тамсулозина в плазме крови в результате нарушения связывания с α_1-кислым гликопротеином, концентрация несвязанного (активного) тамсулозина гидрохлорида, а также собственный клиренс оставались относительно постоянными. Следовательно, у пациентов с нарушением функции почек коррекцию дозы тамсулозина гидрохлорида проводить не требуется. Необходимо учитывать, что пациенты с терминальной стадией заболевания почек (клиренс креатинина < 10 мл/мин/1,73 м^2) не исследовались.

Пациенты с нарушением функции печени

Дутастерид

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику дутастерида не исследовалось. Поскольку дутастерид интенсивно метаболизируется, его экспозиция у пациентов с нарушением функции печени может быть повышена.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25953
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Тамсулозин

Фармакокинетика тамсулозина гидрохлорида сравнивалась у 8 добровольцев со средней степенью нарушения функции печени (классы А и В по шкале Чайлд-Пью) и 8 здоровых добровольцев. В то время как в результате нарушения связывания с α_1-кислым гликопротеином наблюдались изменения в общей концентрации тамсулозина гидрохлорида в плазме крови, концентрация несвязанного (активного) тамсулозина гидрохлорида существенно не изменялась, наблюдалось только умеренное (32 %) изменение собственного клиренса несвязанного тамсулозина гидрохлорида. Следовательно, у пациентов со средней степенью нарушения функции печени коррекцию дозы тамсулозина гидрохлорида проводить не требуется. Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции печени не исследовались.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинических исследований применения комбинации дутастерид + тамсулозин не проводилось. Дутастерид и тамсулозина гидрохлорид по отдельности уже широко изучены в исследованиях на животных, и полученные результаты соответствуют известным фармакологическим эффектам ингибиторов 5α-редуктазы и блокаторов α_1-адренорецепторов. Приведенные ниже данные отражают информацию, имеющуюся для отдельных компонентов.

Дутастерид

Данные проведенных ранее исследований общей токсичности, репродуктивной токсичности и канцерогенности свидетельствуют об отсутствии значимых рисков для человека.

В исследованиях репродуктивной токсичности, проводившихся на самцах крыс, было выявлено уменьшение массы предстательной железы и семенных пузырьков, снижение секреции добавочных половых желез, а также снижение индекса фертильности (на основании фармакологического действия дутастерида). Клиническая значимость указанных результатов не установлена.

Как и после введения других ингибиторов 5α-редуктазы, на фоне введения дутастерида беременным самкам крыс и кроликов наблюдали феминизацию плодов мужского пола. После спаривания с самцами крыс, получавших дутастерид, дутастерид обнаруживали в крови самок. При введении беременным самкам обезьян дутастерида в количествах, при которых концентрация в плазме крови была намного выше, чем та, которую можно было бы ожидать при инсеминации у женщин, феминизирующего воздействия на плоды мужского пола не наблюдали. Повреждающее воздействие дутастерида на плоды мужского пола при его попадании со спермой представляется маловероятным.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25953
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Тамсулозин

Результаты исследований общей токсичности и генотоксичности не показали особого риска для человека, выходящего за рамки фармакологических эффектов тамсулозина.

В исследованиях канцерогенности, проводившихся на крысах и мышах, отмечалось увеличение частоты встречаемости пролиферативных изменений грудных желез у самок после введения тамсулозина гидрохлорида. Указанные результаты, возможно связанные с гиперпролактинемией и отмечавшиеся только при введении высоких доз препарата, не рассматриваются как клинически значимые.

У крыс мужского пола на фоне введения тамсулозина гидрохлорида отмечали обратимое снижение фертильности, возможно обусловленное изменением объема семенной жидкости или нарушениями эякуляции. Влияние тамсулозина гидрохлорида на число и функцию сперматозоидов не оценивали.

На фоне введения тамсулозина гидрохлорида беременным самкам крыс и кроликов в дозах, превышающих терапевтические, признаков повреждающего воздействия на плод не отмечалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Моно-ди-глицериды каприновой/каприловой кислоты

Бутилгидрокситолуол (БГТ) (Е-321)

Желатин

Глицерин

Титана диоксид (Е-171)

Краситель железа оксид желтый (Е-172)

Сахарные сферы (ASTM 18#20)

Гипромеллоза Е5

Лаурилсульфат натрия

Тальк

Кремния диоксид коллоидный

Этилцеллюлоза (7Cps)

Диэтилфталат

Дисперсия сополимера метакриловой кислоты (L-30D) 30 %

Титана диоксид

Полисорбат-80

Гидроксид натрия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25953
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Корпус капсулы:

Титана диоксид

Краситель пунцовый [Понсо 4R] (Е124)

Краситель солнечный закат желтый FCF (Е110)

Желатин

Крышечка капсулы:

Индигокармин (Е132)

Краситель пунцовый [Понсо 4R] (Е124)

Титана диоксид

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 ºС.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 10, 30, 60 или 90 капсул помещают в банку полимерную из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия из полипропилена или полиэтилена высокого давления. На банку наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1 банке по 10, 30, 60 или 90 капсул вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка из бумаги. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два фиксирующих стикера из полимерных материалов. Пачки из картона помещают в групповую упаковку.

По 1, 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка из бумаги. Пачки помещают в групповую упаковку.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2023 № 25953
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Дутастерид всасывается через кожу, поэтому женщины и дети должны избегать контакта с капсулами, у которых наблюдается утечка содержимого. В случае контакта с такими капсулами затронутую область следует немедленно промыть водой с мылом.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3.

Тел.: +7 (3952) 55-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

Адрес: г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Предстанормикс дуо доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org/