|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **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**

Дутамс

**Международное непатентованное название**

Нет

**Лекарственная форма, дозировка**

Капсулы твердые, 0,5 мг + 0,4 мг

**Фармакотерапевтическая группа**

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

Код АТХ G04СA52

**Показания к применению**

- лечение умеренно выраженных и тяжелых симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

Для снижения риска развития острой задержки мочи и операций у пациентов с умеренно выраженными и тяжелыми симптомами аденомы простаты.

**Перечень сведений, необходимых до начала применения**

***Противопоказания***

- известная повышенная чувствительность к дутастериду, другим ингибиторам 5-альфа редуктазы, тамсулозину (включая вызванный тамсулозином ангионевротический отек), сое, арахису или любым другим компонентам препарата

- тяжелая печеночная недостаточность

- женщины, дети и подростки младше 18 лет

- ранее отмечавшиеся приступы выраженного снижения кровяного давления при принятии вертикального положения.

***Необходимые меры предосторожности при применении***

Капсулы необходимо проглатывать целиком, не вскрывая и не разжевывая, так как контакт содержимого капсулы со слизистой оболочки ротовой полости, может вызывать ее раздражение.

***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

Не проводилось исследований межлекарственных взаимодействий с комбинацией дутастерида и тамсулозина гидрохлорида. Ниже приведены данные по отдельным компонентам данной комбинации.

*Дутастерид*

При одновременном применении дутастерида с верапамилом и дилтиаземом отмечалось повышение концентрации дутастерида в среднем в 1,6–1,8 раз, соответственно.

Длительная комбинация дутастерида с такими лекарственными средствами, как ритонавир, индинавир, нефазодон, итраконазол, кетоконазол, принимаемыми перорально, может повышать концентрацию дутастерида в крови, поэтому возможно усиление его действия и появление нежелательных побочных эффектов. Если отмечаются побочные эффекты, необходимо рассмотреть возможность уменьшения частоты приема дутастерида.

*Влияние дутастерида на действие других препаратов*: не оказывал влияния на действие тамсулозина, теразозина, варфарина и дигоксина. Амлодипин, другие препараты группы блокаторов кальциевых каналов, не уменьшают скорость выведения из организма дутастерида, поэтому отсутствует необходимость в снижении его дозы.

Дутастерид не взаимодействует с аценокоморолом, фенпрокомоном, диазепамом и фенитоином.

При применении дутастерида одновременно с препаратами, снижающими уровень липидов в крови, препаратами, влияющими на сердечно-сосудистую систему (ингибиторами АКФ, бета-блокаторами, блокаторами кальциевых каналов), гормональными препаратами (кортикостероидами), мочегонными, нестероидными противовоспалительными препаратами, препаратами, повышающими потенцию и хинолоновыми антибиотиками каких-либо значимых лекарственных взаимодействий не отмечается.

*Тамсулозин*

Необходима осторожность при одновременном приеме тамсулозина с лекарственными средствами, способными снижать кровяное давление (например, препаратами для обезболивания при хирургических операциях и некоторых диагностических манипуляциях, лекарственными препаратами для повышения потенции и другими). Дутастерид-тамсулозин не следует применять в сочетании с другими антагонистами α1-адренорецепторов (препаратами такого-же механизма действия). Одновременный прием с кетоконазолом приводил к повышению уровня тамсулозина в крови более, чем в 2 раза, что опасно усилением действия тамсулозина. Одновременный прием тамсулозина гидрохлорида с пароксетином, приводил к повышению в 1,3 раза уровня тамсулозина в крови, но это увеличение не считается клинически значимым.

Не наблюдалось взаимодействий тамсулозина гидрохлорида с атенололом, эналаприлом или теофиллином. Сопутствующее применение циметидина вызывает повышение уровня тамсулозина в плазме, тогда как уровень фуросемида снижается, но, так как уровни остаются в пределах нормального диапазона, дозировка не нуждается в корректировке.

В лабораторных опытах не отмечалось взаимодействий со следующими препаратами: диазепам, пропранолол, трихлорметиазид, хлормадинон, амитриптилин, диклофенак, глибенкламид, симвастатин и варфарин. Так как полноценных исследований взаимодействия между тамсулозина гидрохлоридом и варфарином не проводилось, необходима осторожность при их одновременном применении.

Тамсулозин (0,2 мг в день) не оказывал влияния на действие дутастерида. Одновременное применение тамсулозина гидрохлорида (0,4 мг) и циметидина (400 мг каждые шесть часов) в течение шести дней приводило к уменьшению скорости выведения из организма (на 26%) и увеличению уровня в крови тамсулозина гидрохлорида (на 44%), поэтому необходима осторожность при комбинированном применении препарата Дутамс и циметидина.

***Специальные предупреждения***

Из-за потенциально повышенного риска развития побочных эффектов (включая сердечную недостаточность), комбинированная терапия может быть назначена врачом, только после тщательной оценки соотношения польза/риск и после рассмотрения других возможных вариантов лечения, включая назначение однокомпонентного препарата.

*Рак простаты:* имеются клинические данные о возможности развития рака простаты у пациентов, получавших дутастерид (n=29, 0.9%) в сравнении с группой пациентов, его не получавший (n=19, 0.6%). Не установлена зависимость между приемом дутастерида и степенью развития рака простаты. Из-за риска развития рака простаты, мужчины, принимающие дутастерид, должны регулярно обследоваться, включая проведение теста на простат-специфический антиген (ПСА).

*Влияние на выявление ПСА и рака предстательной железы*: для исключения риска развития рака предстательной железы у пациентов с ДГПЖ, до начала приема препарата Дутамс проводится пальцевое ректальное обследование и другие виды исследования предстательной железы, в процессе лечения их периодически повторяют.Определение концентраций ПСА в сыворотке крови является важной составляющей данного обследования. После 6-месячной терапии дутастеридом, у пациентов с ДГПЖ, уровни ПСА в сыворотке крови снижаются примерно на 50 %, поэтому в эти сроки пациентам должен быть определен новый исходный уровень ПСА. При лечении препаратом Дутамс, любое стабильное повышение уровня ПСА (от наименьшего значения) может свидетельствовать о развитии рака предстательной железы (в том числе, высокодифференцированного рака предстательной железы) или о несоблюдении правильного режима лечения препаратом Дутамс. В течение 6 месяцев после отмены дутастерида, уровень общего ПСА возвращается к исходному значению, которое определялось до начала лечения.Соотношение содержания свободного ПСА к общему остается постоянным даже на фоне терапии дутастеридом.

*Комбинированная терапия тамсулозина гидрохлоридом и развитие сердечной недостаточности*: клинические данные подтверждают, что частота развития сердечной недостаточности (сердечной недостаточности и застойной сердечной недостаточности) была выше у пациентов, получавших комбинацию дутастерида и α1-блокатора (чаще тамсулозина гидрохлорида), чем у пациентов, ее не получавших. Причинно-следственная связь между лечением дутастеридом (одним или в комбинации с α1-блокатором) и развитием сердечной недостаточности не установлена.

*Риск развития рака молочной железы*: поступали редкие сообщения о случаях развития рака молочной железы у мужчин, принимавших дутастерид. Однако статистические данные не подтвердили повышенный риск развития рака молочной железы у мужчин при применении ингибиторов 5-α-редуктазы. Вам необходимо незамедлительно сообщать о любых изменениях в области молочной железы, таких как уплотнение или выделения из сосков.

*Поврежденные капсулы*: дутастерид всасывается через кожу, поэтому женщины и дети должны избегать контакта с поврежденными капсулами, а в случае контакта, необходимо сразу промыть соответствующий участок кожи водой с мылом.

*Нарушение функции печени*: отсутствуют данные по применению препарата Дутамс у пациентов с нарушениями функции печени. Так как дутастерид подвергается интенсивному метаболизму, а его период полувыведения из организма составляет 3 – 5 недель, необходимо соблюдать осторожность при лечении препаратом Дутамс пациентов с нарушениями функции печени.

*Почечная недостаточность*: в связи с отсутствием опыта применения, необходима осторожность пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

*Приступы выраженного снижения кровяного давления при принятии вертикального положения (ортостатическая гипотензия):* при применении тамсулозина гидрохлорида может развиться ортостатическая гипотензия, которая в редких случаях приводит к обморокам. При первых признаках ортостатической гипотензии (головокружение, слабость) вам необходимо сесть или лечь и дождаться пока головокружение пройдет.

Настороженность по развитию гипотензия особенно нужна если одновременно проводится лечение другими препаратами, такими как тамсулозин или препаратами, повышающими потенцию (силденафил), так как суммарный эффект препаратов этих групп может вызывать выраженное снижение кровяного давления.

*Синдром атонии радужки* (синдром маленького зрачка) наблюдался у некоторых пациентов при операциях по поводу катаракты, получавших препараты из группы α1-блокаторы, включая тамсулозина гидрохлорид. Синдром атоничной радужки, может повысить риск осложнений во время и после операций. Хирург-офтальмолог перед операцией должен знать, принимает ли пациент комбинацию дутастерида и тамсулозина, для принятия необходимых мер в случае развития атонии радужки во время операции. Для предупреждения этого состояния, рекомендуется отмена тамсулозина гидрохлорида за 1 – 2 недели до операции.

*Одновременное применение тамсулозина с другими препаратами*: не рекомендуется или необходима осторожность при одновременном применении с кетоконазолом*,* пароксетином или эритромицином.

*Применение в педиатрии:* Дутамс противопоказан детям младше 18 лет.

*Во время беременности или лактации*

*Беременность*: Дутамс противопоказан женщинам. Исследования по изучению влияния данной комбинации на течение беременности, кормление грудью и способность к деторождению не проводились. Дутастерид, как и другие препараты его группы, может повлиять на формирование наружных половых органов ребенка у женщин, беременных плодом мужского пола. В сперме мужчин, получающих дутастерид было обнаружено небольшое количество активного вещества. Если в организм матери ребенка попадет сперма мужчины, принимающего дутастерид (этот риск которого наиболее высокий в первые 16 недель беременности), неизвестно, может-ли он оказать неблагоприятное воздействие на плод мужского пола. При беременности или вероятности наступления беременности у женщины, ей рекомендуется избегать контакта со спермой мужчины, принимающего препарат Дутамс, путем использования презерватива. В опытах на животных, тамсулозина гидрохлорид не вызывал развития пороков плода у беременных самок крыс и кроликов.

*Кормление грудью*: данные о выделении дутастерида или тамсулозина с грудным молоком отсутствуют.

*Фертильность*: имеются данные, что у здоровых мужчин дутастерид влияет на свойства спермы (уменьшает количество сперматозоидов, объем спермы и подвижность сперматозоидов), поэтому нельзя исключить возможность снижения у мужчин способности производить потомство. Влияние тамсулозина гидрохлорида на количество сперматозоидов или функцию сперматозоидов не оценивалось.

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

Дутамс может оказывать незначительное влияние на способность управлять автомобилем и проводить работы с движущимися механизмами, но вам необходимо помнить, что при применении тамсулозина могут развиваться такие симптомы, как выраженное снижение кровяного давления при принятии вертикального положения и головокружение.

**Рекомендации по применению**

***Режим дозирования***

*Взрослые мужчины (включая пожилых)*

Рекомендуемая доза препарата Дутамс составляет одну капсулу (0,5 мг/0,4 мг), один раз в день. При необходимости для упрощения лечения двойной терапией, Дутамс может применяться для замены комбинированного приема дутастерида и тамсулозина гидрохлорида. При необходимости, врач может рассмотреть возможность коррекции лечения и замены лечения дутастеридом или тамсулозина гидрохлоридом на комбинированный препарат Дутамс.

Особые группы пациентов

*Дети:* препарат Дутамс противопоказан детям младше 18 лет.

*Печеночная недостаточность*: влияние печеночной недостаточности на действие дутастерида/тамсулозина не изучалось, поэтому нужна осторожность пациентам с легкой и умеренно выраженной печеночной недостаточностью. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью препарат Дутамс противопоказан.

*Почечная недостаточность*: влияние почечной недостаточности на действие дутастерида/тамсулозина не изучалось. Для пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

***Метод и путь введения***

Принимать внутрь запивая водой, через 30 минут после одного и того же приема пищи. Капсулы нельзя открывать или разжевывать.

***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки***

Отсутствуют данные по передозировке комбинации дутастерида с тамсулозина гидрохлоридом. Приведенные ниже данные отражают информацию по отдельным ее компонентам.

*Дутастерид*

*Симптомы:* при применении в течение 7 дней дозы дутастерида до 40 мг/день (в 80 раз выше рекомендуемой лечебной дозы) нежелательные явления не отмечались. В клинических исследованиях, при назначении 5 мг в сутки в течение 6 месяцев, не отмечалось других побочных явлений, кроме ранее зарегистрированных при приеме терапевтической дозы (0,5 мг в сутки).

*Лечение:* специфического антидота для дутастерида нет, рекомендуется симптоматическое и поддерживающее лечение.

*Тамсулозина гидрохлорид*

*Симптомы*: возможно развитие острого приступа снижения кровяного давления.

*Лечение:* симптоматическая терапия. В горизонтальном положении, артериальное давление может восстановиться. При отсутствии эффекта можно применить средства, увеличивающие объем циркулирующей крови и при необходимости, сосудосуживающие средства. Необходим контроль функции почек. Эффективность диализа маловероятна. Для уменьшения всасывания может быть полезно вызывание рвоты, при приеме большой дозы, можно провести промывание желудка, показан прием активированного угля и осмотических слабительных (сульфата натрия).

***Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата***

Применение препарата следует осуществлять по назначению врача

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

Частота побочных реакций выявленная в клинических испытаниях

***Комбинация  дутастерида и тамсулозина***

*Часто*:

- головокружение

-импотенция, изменение (снижение) либидо, нарушение эякуляции (могут сохраняться и после прекращения лечения)

- нарушения со стороны молочной железы(включает повышенную чувствительность и увеличение груди).

*Нечасто*:

- сердечная недостаточность.

***Дутастерид***

*Часто*:

- импотенция, изменение (снижение) либидо, нарушение эякуляции, нарушения со стороны молочной железы.

*Нечасто*:

-сердечная недостаточность(включает все виды сердечной недостаточности (острой и хронической), кардиогенный шок, сердечно-легочную недостаточность и застойную кардиомиопатию).

***Тамсулозин***

*Часто:*

*-* головокружение, нарушение эякуляции.

*Нечасто*:

- головная боль, сердцебиение, выраженное снижение кровяного давления при принятии вертикального положения, синдром хронической усталости (астения), воспаление слизистой оболочки полости носа, запор, жидкий стул, тошнота, рвота, крапивница, сыпь, зуд.

*Редко:*

- обморок, отек глубоких слоев кожи и подкожных тканей обычно аллергического происхождения (ангионевротический отек).

*Очень редко:*

- острое токсико-аллергическое заболевание с высыпаниями на коже и слизистых оболочках (синдром Стивенса-Джонсона), болезненная, патологическая эрекция, не связанная с сексуальным влечением или возбуждением (приапизм).

***Другие данные***

У мужчин, получающих лечение дутастеридом, отмечалась более высокая частота встречаемости рака предстательной железы. В клинических исследованиях и при пострегистрационном наблюдении отмечались случаи рака грудной железы у мужчин.

***Данные пострегистрационного наблюдения***

***Дутастерид***

*Нечасто:*

- патологическое выпадение волос (преимущественно на теле), избыточный рост волос, не свойственный данному участку кожи, не соответствующий полу и/или возрасту.

*Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)*

- аллергические реакции, включая сыпь, зуд, крапивницу, локализованный отек и отек глубоких слоев кожи и подкожных тканей обычно аллергического происхождения (ангионевротический отек), депрессия

- боль в яичках и отек яичек.

***Тамсулозин***

*Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)*

- синдром дряблой радужки в период операции, разновидность синдрома узкого зрачка, возникающего во время операции по поводу катаракты

- быстрый нерегулярный предсердный ритм (фибрилляция предсердий), нарушения сердечного ритма, учащение сердцебиения, одышка, носовое кровотечение, нечеткость зрения, нарушение зрения

-острое заболевание кожи и слизистых с высыпаниями в виде пятен, пузырьков или бугорков, чаще это аллергическая реакция на некоторые инфекции (мультиформная эритема), покраснение или шелушение кожи с  появлением вялых пузырей, а затем эрозий (эксфолиативный дерматит)

- расстройства эякуляции, заброс семени в мочевой пузырь, а не наружу через половой член (ретроградная эякуляция), неспособность достичь эякуляции, сухость во рту.

Роль тамсулозина в развитии этих явлений достоверно не определена.

**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» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

**Дополнительные сведения**

***Одна капсула содержит***

*активные вещества:*дутастерид0.5 мг,

тамсулозина гидрохлорид 0.4 мг (эквивалентно тамсулозину 0,367),

*вспомогательные вещества:*пропиленгликоля монокаприлат, тип II\*, бутилгидрокситолуол (Е 321),

*мягкая желатиновая капсула:*желатин тип В, 150 блюм, глицерол, титана диоксид (Е171),

***Состав гранул модифицированного высвобождения***

30 % смесь метакриловой кислоты и сополимера этил акрилата (1:1), целлюлоза микрокристаллическая, дибутил себакат, полисорбат 80,

*Оболочка:* 30 % смесь метакриловой кислоты и сополимера этил акрилата (1:1),дибутил себакат, полисорбат 80, кремний коллоидный безводный, кальция стеарат,

***Твердая желатиновая капсула***

*Крышечка (40%)*: железа оксид черный (Е 172), железа оксид красный (Е 172), титана диоксид (Е 171), железа оксид желтый (Е 172), желатин.

*Корпус (60%):* железа оксид черный (Е 172), железа оксид красный (Е 172), титана диоксид (Е 171), железа оксид желтый (Е 172), желатин.

***Чернила***

Шеллак (Е 904), железа оксид черный (Е 172), пропиленгликоль (Е 1520), раствор аммиака концентрированный (Е 527), калия гидроксид (Е 525).

***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

Продолговатые твердые желатиновые капсулы коричневого цвета и колпачок бежевого цвета с тиснением C001 черными чернилами на колпачке.

Содержимое капсулы: продолговатая мягкая желатиновая капсула (приблизительно 16,5 х 6,5 мм) светло-желтого цвета, заполненная прозрачной жидкостью и гранулами тамсулозина белого или почти белого цвета.

**Форма выпуска и упаковка**

По 30 капсул в полиэтиленовый флакон высокой плотности.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в пачку из кар­тона

**Срок хранения**

2 года

Пригоден 90 дней после вскрытия флакона

Не применять по истечении срока годности!

***Условия хранения***

Хранить в оригинальной упаковке в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 ºС.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Сведения о производителе**

Laboratorios LEON FARMA, S.A.

Polígono Industrial Navatejera Villaquilambre 24008, Леон, Испания.

Тел: +54 342 4559230

Факс: +54 342 4564546

Эл.почта: [info@leonpharma.com](mailto:info@leonpharma.com)

**Держатель регистрационного удостоверения**

SPEY MEDICAL Ltd.

Линтон Хаус 7-12 Тависток Сквер, Лондон, WC1H 9LT, Великобритания

Тел: +44 203 598 2050

Факс: +44 203 598 2055

Эл.почта: [info@spey.eu](mailto:info@spey.eu)

**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 «Cepheus Medical» (Цефей Медикал): 050045, Республика Казахстан, г. Алматы, Проспект Аль-Фараби, дом 7, ЖК «Нурлы Тау», блок 5А, офис 247, телефон: +7 (727) 300 69 71, +7 777 175 00 99 (круглосуточно), электронная почта: [drugsafety@evolet.co.uk](mailto:drugsafety@evolet.co.uk)