

35

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
*22.02.2022 № 355*  
Реєстраційне посвідчення  
№ *UA/48956/02/02*

**ІНСТРУКЦІЯ**  
для медичного застосування лікарського засобу

**ДУОБРІІ™**  
**(DUOBRII™)**

**Склад:**

*діюча речовина:* галобетазолу пропіонат, тазаротен;

1 г лосьйону містить галобетазолу пропіонату - 0,1 мг, тазаротену - 0,45 мг;

*допоміжні речовини:* діетилсебакат, олія мінеральна легка, сорбітанолеат, метилпарабен, пропілпарабен, динатрію едетат дигідрат, карбомерний сополімер тип В (Pemulen TR-1), карбомерний гомополімер тип А (Carbomer 981), натрію гідроксид, вода очищена, сорбіту розчин, 70%.

**Лікарська форма.** Лосьйон.

*Основні фізико-хімічні властивості:* лосьйон білого або майже білого кольору.

**Фармакотерапевтична група.**

Антипсоріатичні засоби для місцевого застосування. Інші антипсоріатичні засоби для місцевого застосування.

Код АТХ D05AX55.

**Фармакологічні властивості.**

*Механізм дії.*

Кортикостероїди відіграють певну роль у клітинній передачі сигналів, імунній функції, запаленні, та регуляції білка; однак точний механізм їх дії при бляшковому псоріазі невідомий.

Тазаротен є ретиноїдним пролікарським засобом, який перетворюється до своєї активної форми, тазаротенової кислоти, карбонової кислоти тазаротену, шляхом деестерифікації. Тазаротенова кислота зв'язується з усіма трьома представниками сімейства рецепторів ретиноєвої кислоти (RAR): RAR $\alpha$ , RAR $\beta$  і RAR $\gamma$ , але демонструє відносну селективність щодо RAR $\beta$  і RAR $\gamma$  і може змінювати експресію генів. Клінічне значення цих висновків для лікування на 2 тижні в дослідженні 1 не була статистично значущою.

*Фармакодинаміка.*

Вазоконстрикторне дослідження за участю здорових осіб, які приймали лосьйон ДУОБРІІ™, показав, що препарат знаходиться в діапазоні від потужної до суперпотужної активності, в порівнянні з іншими кортикостероїдами для місцевого застосування. Однак подібні показники, не обов'язково означають терапевтичну еквівалентність.

Можливість пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи оцінювалась в дослідженні за участю дорослих осіб з бляшковим псоріазом від помірного до важкого ступеня захворювання. Середня доза лосьйону ДУОБРІІ™ становила 8,2 грама, лікарський засіб застосовувався один раз на день протягом 8 тижнів і 20 учасників були оцінені на предмет пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи на 4 та 8 тижні.

Пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи спостерігалось у 3 з 20 (15%) учасників на 4-му тижні. Жоден з 20 (0%) учасників не мав пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи на 8-му тижні. У цьому дослідженні критерієм пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи був рівень кортизолу в сироватці  $\leq 18$  мкг/дл через 30 хвилин після стимуляції косинтропіном (адренкортикотропним гормоном).

Фармакодинаміка тазаротену невідома.

*Фармакокінетика.*

Після місцевого застосування тазаротен піддається гідролізу естерази з утворенням його активного метаболіту - тазаротенової кислоти.

Системний вплив після місцевого застосування лосьйону DUOBRII оцінювали в тому самому дослідженні, яке оцінювало придушення пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи. Це було відкрите, рандомізоване дослідження фармакокінетики (ФК), проведене у пацієнтів віком від 18 років із бляшковим псоріазом середнього та важкого ступеня, із ураженням щонайменше 20% поверхні тіла. ФК галобетазолу пропіонату, тазаротену та тазаротенової кислоти оцінювали у 22 суб'єктів після застосування лосьйону DUOBRII на уражену ділянку шкіри один раз на день протягом 28 днів. Системні концентрації галобетазолу пропіонату (нижня межа кількісної оцінки (LLOQ) = 50 мкм/мл) та тазаротену (LLOQ = 5 мкм/мл) на 28-й день були кількісно визначені у 13 та 18 із загальної кількості 22 учасників відповідно. Кількість тазаротенової кислоти (LLOQ = 5 мкм/мл) була кількісно визначеною у всіх учасників. Системна експозиція цих трьох частин була на 28 день в стаціонарному або майже в стаціонарному стані. Середнє значення (стандартне відхилення) параметрів ФК на 28 день показано в таблиці 2.

*Таблиця 2: Параметри ФК галобетазолу пропіонату, тазаротену та тазаротенової кислоти після одноразового введення лосьйону DUOBRII протягом 28 днів у пацієнтів із бляшковим псоріазом середнього та важкого ступеня.*

	Параметри ФК	Середнє значення (стандартне відхилення) (N=22)		
		Галобетазолу пропіонат	Тазаротен	Тазаротенова кислота
День 28	C <sub>max</sub> (нг/мл)	101,9 (135,4)	24,6 (27,3)	523,4 (523,3)
	AUC <sub>0-24</sub> (нг*год/мл)	1300 (1959)	273 (403)	9954 (10091)

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Місцеве лікування бляшкового псоріазу у дорослих.

**Протипоказання.**

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входить до складу лікарського засобу.

Діабет.

Захворювання печінки.

Захворювання наднирникових залоз.

Неліковані інфекції шкіри.

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

Не описана.

**Особливості застосування.**



*Зворотна супресія гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи та інші небажані системні глюкокортикостероїдні ефекти.*

Лосьйон ДУОБРІІ™ I містить кортикостероїд галобетазолу пропіонат, який пригнічує гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalову систему.

Системні ефекти місцевих кортикостероїдів можуть включати зворотне пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи з можливістю глюкокортикостероїдної недостатності. Це може статися під час лікування або після припинення лікування місцевими кортикостероїдами.

Можливість пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи при застосуванні лосьйону ДУОБРІІ™ була оцінена у дослідженні за участю 20 дорослих пацієнтів із бляшковим псоріазом середнього та важкого ступеня, з ураженням  $\geq 20\%$  площі їх тіла. Пацієнти застосовували засіб один раз на день протягом 8 тижнів, після чого оцінювалось пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи на 4 та 8 тиждів. Пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи спостерігалася у 3 з 20 (15%) осіб на 4 тижні, і жоден (0 %) з цих осіб не мав пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи на 8 тижні.

Через можливу системну абсорбцію при використанні місцевих кортикостероїдів, включаючи лосьйон ДУОБРІІ™, слід проводити періодичне обстеження пацієнтів на предмет підтвердження пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи. Фактори, які зумовлюють пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи у пацієнтів, що застосовують кортикостероїд, включають використання більш активних кортикостероїдів, нанесення на велику площу шкіри, використання під оклюзійними пов'язками, використання на ділянках з порушенням шкірного бар'єра, одночасне використання декількох засобів, що містять кортикостероїди, печінкова недостатність та юний вік. Під час оцінки ступеню пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи у пацієнтів може бути корисним тест на стимуляцію адренортикотропного гормону (АКТГ).

У разі підтвердження пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи, застосування препарату слід поступово припинити шляхом зменшення частоти нанесення. Прояви недостатності надниркових залоз можуть призвести до необхідності застосування додаткових системних кортикостероїдів. Відновлення функції гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи зазвичай відбувається швидко і повному обсязі після припинення застосування місцевих кортикостероїдів.

Системні ефекти місцевих кортикостероїдів можуть також включати синдром Кушинга, гіперглікемію та глюкозурію. Одночасне застосування більш, ніж одного кортикостероїдновмісного препарату може збільшити загальний системний вплив кортикостероїдів.

Діти, в порівнянні з дорослими, можуть бути більш сприйнятливими до системних побічних ефектів при застосуванні місцевих кортикостероїдів завдяки більшому співвідношенню поверхні шкіри відносно маси тіла.

*Фоточутливість та ризик сонячних опіків.*

Через підвищений ризик сонячних опіків слід уникати впливу сонячних променів (включаючи ультрафіолетові лампи), якщо це не показано з медичної точки зору, і в таких випадках слід мінімізувати вплив сонячного опромінення під час використання лосьйону ДУОБРІІ™. При використанні лосьйону ДУОБРІІ™ слід використовувати сонцезахисні засоби та захисний одяг. Пацієнтам з сонячними опіками не рекомендується використовувати лосьйон ДУОБРІІ™ до повного одужання. Пацієнти, які можуть зазнавати значного впливу сонячного світла через свою професійну діяльність, і ті, хто має вроджену чутливість до сонячного світла повинні бути особливо обережними від час використання лосьйону ДУОБРІІ™. Лосьйон ДУОБРІІ™ слід призначати з обережністю, якщо пацієнт також приймає лікарські засоби, що є фотосенсибілізаторами (наприклад, тіазиди,



тетрациклін, фторхінолони, фенотіазини, сульфаніламід) через підвищення вірогідності підвищеної фоточутливості.

*Розлади зору.*

Використання місцевих кортикостероїдів може збільшити ризик появи задньої субкапсулярної катаракти та глаукоми.

У разі появи таких симптомів, як затуманення зору або інших порушень зору, необхідно звернутись до офтальмолога з метою виявлення можливих причин, які можуть включати катаракту, глаукому чи рідкісні захворювання, такі як центральна серозна хоріоретинопатія (ЦСХР), про виникнення яких повідомлялося після системного та топічного застосування кортикостероїдів.

*Супутні шкірні інфекції.*

У разі наявності або розвитку шкірної інфекції, слід використовувати відповідний антибактеріальні засіб. Якщо відразу не спостерігається покращення, використання лосьйону ДУОБРІІ™ слід припинити до тих пір, поки інфекція не буде належним чином пролікована.

*Діти.*

Через більш високе співвідношення поверхні шкіри до маси тіла діти мають більший ризик пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи та синдрому Кушинга, ніж дорослі, під час лікування місцевими кортикостероїдами. Тому вони також мають більший ризик розвитку недостатності надниркових залоз під час або після відміни лікування. Повідомлялося про побічні реакції, включаючи стрії, при застосуванні місцевих кортикостероїдів у немовлят та дітей.

Повідомлялося про пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи, синдром Кушинга, лінійну затримку росту, уповільнене збільшення ваги та внутрішньочерепну гіпертензію у дітей, які отримували місцеві кортикостероїди. Прояви пригнічення надниркових залоз у дітей включають низький рівень кортизолу в плазмі і відсутність реакції на стимуляцію АКТГ. Прояви внутрішньочерепної гіпертензії включають випинання тім'ячка, головні болі і двосторонній набряк диска зорового нерва.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Вагітність.

Немає доступних даних про використання лосьйону ДУОБРІІ™ у вагітних жінок для інформування про пов'язані з лікарським засобом ризики серйозних вроджених вад, викиднів або несприятливих наслідків для матері або плоду.

Годування груддю.

Відсутні дані про наявність галобетазолу пропіонату та тазаротену або їх метаболітів у грудному молоці, про вплив на грудне вигодовування немовлят або про вплив на вироблення молока після лікування лосьйоном ДУОБРІІ™.

Кортикостероїди, що вводяться при системному застосуванні, з'являються в грудному молоці і можуть пригнічувати ріст, перешкоджати виробленню ендогенних кортикостероїдів або викликати інші негативні наслідки. Невідомо, чи може застосування топічних кортикостероїдів призвести до такої системної абсорбції, в результаті якої в грудному молоці буде виявлена кількість препарату, що піддається вимірюванню. Слід враховувати переваги грудного вигодовування для розвитку плоду і здоров'я, а також клінічну потребу матері в лосьйоні ДУОБРІІ™ та будь-які потенційні побічні дії лосьйону ДУОБРІІ™ на дитину, що перебуває на грудному вигодовуванні.

Жінкам, які годують груддю, не слід застосовувати лосьйон ДУОБРІІ™ безпосередньо в області сосків та ареол, щоб уникнути прямого впливу на дитину, що перебуває на грудному вигодовуванні.



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

Не впливає.

***Спосіб застосування та дози.***

Лосьйон слід наносити тонким шаром на уражені ділянки шкіри 1 раз на добу до покращання стану. Зверніть увагу на те, що перед нанесенням лосьйону шкіра повинна бути сухою.

Загальна доза не повинна перевищувати більше 50 г/тиждень. Слід припинити лікування після досягнення лікувального ефекту. Не слід застосовувати з оклюзійними пов'язками, якщо їх не призначив лікар.

Уникайте застосування лосьйону ДУОБРІІ™ в області обличчя, паху або під пахвами.

Лосьйон ДУОБРІІ™ не призначений для перорального, офтальмологічного або інтравагінального застосування.

***Діти.***

Безпека та ефективність лосьйону ДУОБРІІ™ при застосуванні пацієнтами, віком до 18, не оцінювались.

***Передозування.***

Імовірність виникнення гострого передозування дуже незначна. У випадку хронічного передозування або неправильного застосування можуть виникнути ознаки гіперкортизолізму, що потребують зменшення частоти нанесення або поступового припинення застосування місцевих кортикостероїдів, яке необхідно проводити під медичним наглядом, враховуючи ризик виникнення недостатності надниркових залоз.

***Побічні реакції.***

*Місцеві побічні реакції:* атрофія, стрії, телеангіектазії, печіння, свербіж, подразнення, сухість, фолікуліт, вугрові висипання, гіпопігментація, періоральний дерматит, алергічний контактний дерматит, вторинна інфекція, пітницю. Вони можуть бути більш імовірними при застосуванні оклюзійних пов'язок, тривалому застосуванні або застосуванні високоактивних кортикостероїдів, включаючи лосьйон ДУОБРІІ™. Деякі місцеві побічні реакції можуть бути незворотними.

*З боку ендокринної системи:* пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи: синдром Кушинга, затримка збільшення маси тіла/ росту у дітей, гіперглікемія/ глюкозурія, зменшення рівня ендogenousного кортизолу.

*Порушення зору:* затуманення зору (див. розділ «Особливості застосування»), глаукома, катаракта.

*З боку дихальних шляхів:* інфекції верхніх дихальних шляхів.

***Термін придатності.***

36 місяців.

***Умови зберігання.***

Зберігати при температурі від 20 °С до 25 °С. Допустиме відхилення від 15 °С до 30 °С. Захищати від заморожування. Зберігати в недоступному для дітей місці.

***Упаковка.***

По 45 г у тубі, по 1 тубі в картонній коробці;  
по 60 г у тубі, по 1 тубі в картонній коробці;

по 100 г у тубі, по 1 тубі в картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Бауш Хелс Компаніс Інк.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

2150 Ст. Ельзар Булевар Вест Лаваль, Квебек, Канада H7L 4A8.

**Дата останнього перегляду.**

Текст узгоджений  
Опелонієць В.І.  
25.06.2021  
