ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТАМІСТЕР

(TAMISTER)

Склад:

діючі речовини: дутастерид, тамсулозину гідрохлорид;

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

допоміжні речовини: пропіленгліколь монокаприлат, типу II; бутилгідрокситолуол (Е 321); желатин; гліцерин; титану діоксид (Е 171); метакрилатного сополімеру дисперсія; целюлоза мікрокристалічна; дибутилсебацинат; полісорбат 80; кремнію діоксид колоїдний водний; кальцію стеарат;

оболонка твердої капсули: заліза оксид чорний (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), желатин;

склад чорнила: шелак (Е 904), пропіленгліколь, заліза оксид чорний (Е 172), аміаку розчин концентрований, калію гідроксид.

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості: тверда желатинова капсула видовженої форми № 0EL (приблизно 24,2 × 7,7 мм), з корпусом коричневого кольору і кришечкою бежевого кольору з маркуванням C001 чорним чорнилом на кришечці. Вміст капсули: продовгувата м’яка желатинова капсула (приблизно 16,5 × 6,5 мм) світло-жовтого кольору, наповнена прозорою рідиною та гранулами тамсулозину білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовують при доброякісній гіперплазії передміхурової залози. Антагоніст α_1-адренорецепторів. Код АТХ G04C A52.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

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

Не очікується, що фармакодинамічні ефекти фіксованої дозової комбінації дутастериду та тамсулозину відрізнятимуться від таких при одночасному застосуванні дутастериду і тамсулозину як окремих компонентів.

Дутастерид пригнічує активність як 1-го, так і 2-го типу ізоферментів 5α-редуктази, які відповідають за перетворення тестостерону на дигідротестостерон (ДГТ). ДГТ є андрогеном, який у першу чергу відповідає за ріст передміхурової залози і розвиток доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Тамсулозин пригнічує активність адренорецепторів α_{1a} і α_{1d} у стромальній гладкій мускулатурі передміхурової залози і шийці сечового міхура. Приблизно 75 % рецепторів α_1 у передміхуровій залозі є рецепторами підтипу α_{1a}. Одночасне застосування дутастериду з тамсулозином

У 4-річному багатоцентровому багатонаціональному рандомізованому подвійно сліпому дослідженні з паралельними групами вивчали застосування дутастериду 0,5 мг/добу (n = 1 623), тамсулозину 0,4 мг/добу (n = 1611) або одночасно дутастериду 0,5 мг із тамсулозином 0,4 мг (n = 1610) у пацієнтів чоловічої статі з помірними та тяжкими симптомами доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ), які мали простату об’ємом ≥ 30 мл і рівень простатоспецифічного антигену (ПСА) в межах 1,5–10 нг/мл. Приблизно 53 % пацієнтів раніше отримували інгібітор 5α-редуктази або антагоніст α_1-адренорецепторів. Основними кінцевими точками ефективності протягом перших 2 років лікування були зміни за IPSS [міжнародна шкала оцінки симптомів передміхурової залози], що складається з 8 пунктів, розроблених на основі AUA-SI [індекс симптомів Американської урологічної асоціації] з додатковим пунктом щодо якості життя. Вторинні кінцеві точки ефективності через 2 роки включали максимальну швидкість потоку сечі (Q_{max}) та об’єм простати. Комбінація продемонструвала статистично значущий ефект за шкалою IPSS з 3-го місяця порівняно з дутастеридом і з 9-го місяця — порівняно з тамсулозином. Для Q_{max} комбінація продемонструвала статистично значуще покращення з 6-го місяця порівняно як з дутастеридом, так і з тамсулозином.

Комбінація дутастериду і тамсулозину забезпечує більш суттєве покращення клінічного стану, ніж окреме застосування компонентів. Після 2 років лікування комбінована терапія показала статистично значуще скориговане середнє покращення оцінки симптомів порівняно з вихідним рівнем на –6,2 одиниці.

Скориговане середнє збільшення швидкості кровотоку порівняно з початковим рівнем становило 2,4 мл/с у разі застосування комбінованої терапії, 1,9 мл/с у разі застосування дутастериду та 0,9 мл/с у разі застосування тамсулозину. Скориговане середнє покращення індексу впливу ДГПЗ (BII) порівняно з початковим рівнем становило –2,1 одиниці при комбінованій терапії, –1,7 при терапії дутастеридом та –1,5 при терапії тамсулозином. Ці зміни були статистично значущими при комбінованій терапії порівняно з кожною з монотерапій.

Зменшення загального об’єму передміхурової залози та об’єму перехідної зони після 2 років лікування було статистично значущим у разі застосування комбінованої терапії порівняно з монотерапією тамсулозином.

Первинною кінцевою точкою ефективності через 4 роки лікування був час до першого випадку гострої затримки сечі (ГЗС) або операції, пов’язаної з ДГПЗ. Після 4 років лікування комбінована терапія статистично достовірно знизила ризик розвитку ГЗС або виникнення потреби у хірургічному втручанні, пов’язаному з ДГПЗ (65,8 %, p < 0,001, 95 % ДІ [довірчий інтервал] 54,7–74,1) порівняно з монотерапією тамсулозином. Частота випадків ГЗС або операції, пов’язаної з ДГПЗ, до 4 року становила 4,2 % у разі застосування комбінованої терапії та 11,9 % у разі застосування тамсулозину (p < 0,001). Порівняно з монотерапією дутастеридом комбінована терапія знизила ризик ГЗС або операції, пов’язаної з ДГПЗ, на 19,6 % (p = 0,18 [95 % ДІ 10,9–41,7]). Частота випадків ГЗС або операції, пов’язаної з ДГПЗ, до 4 року у разі застосування дутастериду становила 5,2 %.

Вторинні кінцеві точки ефективності після 4 років лікування включали час до клінічного прогресування (визначалося як сукупність таких критеріїв: погіршення за IPSS на ≥ 4 бали, розвиток пов’язаних з ДГПЗ ГЗС, нетримання сечі, інфекції сечовивідних шляхів та ниркової недостатності), зміни показника за IPSS, максимальної швидкості потоку сечі (Q_{max}) і об’єму простати.

Результати після 4 років лікування представлені нижче:

Параметр	Точка часу	Комбінація	Дутастерид	Тамсулозин
Хірургія, пов’язана з ГЗС або ДГПЗ (%)	Захворюваність на 48 місяці	4,2	5,2	11,9[a]
Клінічне прогресування* (%)	Місяць 48	12,6	17,8[b]	21,5[a]
IPSS (одиниці)	[Базові значення] Місяць 48 (зміна від базового рівня)	[16,6] –6,3	[16,4] –5.3б	[16,4] –3,8[a]
Q_{max} (мл/с)	[Базові значення] Місяць 48 (зміна від базового рівня)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7[a]
Об’єм простати (мл)	[Базові значення] Місяць 48 (% зміна від вихідного рівня)	[54,7] –27.3	[54,6] –28,0	[55,8] 4,6[a]
Об’єм перехідної зони простати (мл)[#]	[Базові значення] Місяць 48 (% зміна від вихідного рівня)	[27,7] –17,9	[30,3] –26,5	[30,5] 18,2[a]
Індекс впливу ДГПЗ (одиниці)	[Базові значення] Місяць 48 (зміна від базового рівня)	[5,3] –2,2	[5,3] –1,8[b]	[5,3] –1,2[a]
Запитання IPSS 8 (статус здоров’я, пов’язаний з ДГПЗ) (одиниці)	[Базові значення] Місяць 48 (зміна від базового рівня)	[3,6] –1,5	[3,6] –1,3[b]	[3,6] –1,1[a]

Базові значення є середніми значеннями, а зміни від вихідного рівня є скоригованими середніми змінами.

* Клінічне прогресування визначалося як сукупність таких критеріїв: погіршення за IPSS на ≥4 бали, розвиток пов’язаних з ДГПЗ ГЗС, нетримання сечі, інфекції сечовивідних шляхів та ниркової недостатності.

Виміряно у вибраних місцях (13 % рандомізованих пацієнтів).

a. Комбінація продемонструвала статистично значущий ефект (p <0,001) порівняно з тамсулозином на 48-му місяці.

b. Комбінація продемонструвала статистично значущий ефект (p <0,001) порівняно з дутастеридом на 48-му місяці.

Дутастерид

У трьох 2-річних багатоцентрових багатонаціональних плацебоконтрольованих подвійно сліпих дослідженнях первинної ефективності 4 325 пацієнтів чоловічої статі з помірними та тяжкими симптомами ДГПЗ, які мали простату об'ємом ≥ 30 мл і значення ПСА в діапазоні 1,5–10 нг/мл, отримували дутастерид у дозі 0,5 мг/день або плацебо. Після завершення подвійно сліпої фази дослідження продовжили у відкритому форматі до 4 років, при цьому всі пацієнти, які залишилися в дослідженні, отримували дутастерид у тій самій дозі 0,5 мг/день. Через 4 роки в дослідженні залишилися 37 % пацієнтів, рандомізованих у групу плацебо, і 40 % пацієнтів, рандомізованих у групу лікування дутастеридом. Більшість (71 %) із 2 340 суб'єктів, включених у відкриту фазу продовження, завершили додаткові 2 роки відкритого лікування.

Найважливішими параметрами клінічної ефективності були індекс симптомів Американської урологічної асоціації (AUA-SI), максимальна швидкість потоку сечі (Q_{max}) і частота випадків гострої затримки сечі та хірургічного втручання, пов'язаного з ДГПЗ.

AUA-SI — це опитувальник із семи пунктів щодо симптомів, пов'язаних з ДГПЗ, з максимальним балом 35. На початковому рівні середній бал становив приблизно 17. Після шести місяців одно- та дворічного лікування група плацебо мала середнє покращення на 2,5, 2,5 та 2,3 бала відповідно, тоді як група досліджуваного препарату — на 3,2, 3,8 та 4,5 бала відповідно. Відмінності між групами були статистично значущими. Поліпшення AUA-SI, яке спостерігалося протягом перших 2 років подвійно сліпого лікування, зберігалося протягом додаткових 2 років відкритих розширених досліджень. *Q_{max} (максимальна швидкість потоку сечі)*. Середнє базове значення Q_{max} у дослідженнях становило приблизно 10 мл/с (нормальне значення Q_{max} ≥15 мл/с). Після однорічного та дворічного лікування показник Q_{max} у групі плацебо покращився на 0,8 та 0,9 мл/с відповідно та на 1,7 та 2,0 мл/с відповідно у групі досліджуваного препарату. Різниця між групами була статистично значущою від 1-го до 24-го місяця. Збільшення максимальної швидкості сечі, що спостерігалося протягом перших 2 років подвійно сліпого лікування, зберігалося протягом додаткових 2 років відкритих розширених досліджень.

Гостра затримка сечі та хірургічне втручання. Після двох років лікування частота ГЗС становила 4,2 % у групі плацебо проти 1,8 % у групі досліджуваного препарату (57 % зниження ризику). Ця різниця є статистично значущою та означає, що 42 пацієнти (95 % ДІ 30–73) потребують лікування протягом двох років, щоб уникнути одного випадку ГЗС. Частота операцій, пов'язаних з ДГПЗ, через два роки становила 4,1 % у групі плацебо та 2,2 % у групі досліджуваного препарату (48 % зниження ризику). Ця різниця є статистично значущою і означає, що 51 пацієнта (95 % ДІ 33–109) потрібно лікувати протягом двох років, щоб уникнути одного хірургічного втручання.

Розподіл волосся. Офіційні дослідження впливу дутастериду на розподіл волосся у межах

програми III фази не проводилися. Водночас інгібітори 5α-редуктази можуть зменшувати випадання волосся та сприяти його росту у суб'єктів із алопецією чоловічого типу. *Функція щитовидної залози.* Функцію щитовидної залози оцінювали в однорічному дослідженні у здорових чоловіків. Рівні вільного тироксину були стабільними під час лікування дутастеридом, але рівні тиреотропного гормону (ТТГ) були дещо підвищені (на 0,4 мкМО/мл) порівняно з плацебо наприкінці однорічного лікування. Однак, оскільки рівні ТТГ коливалися, середній діапазон ТТГ (1,4–1,9 мкМО/мл) залишався в межах норми (0,5-5/6 мкМО/мл), рівні вільного тироксину були стабільними в межах норми та були однаковими як у групі плацебо, так і в групі дутастериду, зміни рівня ТТГ не вважалися клінічно значущими. У всіх клінічних дослідженнях не було виявлено доказів негативного впливу дутастериду на функцію щитовидної залози.

Неоплазія молочної залози. Під час 2-річних клінічних випробувань, що охоплювали 3374 пацієнто-роки впливу дутастериду, і на момент реєстрації у 2-річному відкритому продовженні було виявлено 2 випадки раку молочної залози у чоловіків, які отримували дутастерид, і 1 випадок у пацієнта, який отримав плацебо. У 4-річних клінічних дослідженнях CombAT і REDUCE, що охоплювали 17489 пацієнто-років впливу дутастериду та 5 027 пацієнто-років впливу комбінації дутастериду і тамсулозину, випадків раку молочної залози не зареєстровано в жодній групі лікування.

Вплив на чоловічу фертильність. Вплив дутастериду 0,5 мг/добу на характеристики сперми оцінювали у здорових добровольців віком від 18 до 52 років (дутастерид: n = 27, плацебо: n = 23) протягом 52 тижнів лікування та 24 тижнів спостереження після лікування. Через 52 тижні середнє відсоткове зниження загальної кількості сперматозоїдів, об'єму сперми та рухливості сперматозоїдів становило 23 %, 26 % і 18 % відповідно у групі дутастериду з поправкою на зміни порівняно з вихідним рівнем у групі плацебо. Концентрація сперми та морфологія сперми не змінювалися. Після 24 тижнів спостереження середній відсоток зміни загальної кількості сперматозоїдів у групі дутастериду залишався на 23 % нижчим, ніж вихідний рівень. У той час як середні значення всіх параметрів у всі моменти часу залишалися в межах нормальних діапазонів і не відповідали попередньо визначеним критеріям клінічно значущої зміни (30 %), у двох пацієнтів у групі дутастериду кількість сперматозоїдів зменшилася більш ніж на 90 % від вихідного рівня на 52-му тижні з частковим відновленням на 24-му тижні спостереження. Не можна виключити ймовірність зниження чоловічої фертильності.

Тамсулозин

Тамсулозин підвищує максимальну швидкість току сечі за рахунок зниження тонусу гладких м'язів уретри і передміхурової залози, що усуває обструкцію. Лікарський засіб 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 α_1-адренорецепторів можуть зменшувати кров'яний тиск шляхом зниження загального периферичного опору. Під час дослідження впливу тамсулозину не спостерігалося клінічно значущого зниження артеріального тиску.

Фармакокінетика

Була продемонстрована біоеквівалентність введення комбінації дутастерид/тамсулозин і одночасного введення окремих доз дутастериду і тамсулозину в капсулах. Дослідження біоеквівалентності одноразових доз було проведено як натще, так і після прийому їжі. Порівняно зі станом натще, у разі застосування після прийому їжі спостерігалося 30 % зниження C_{max} (максимальної концентрації) тамсулозину у складі комбінації дутастерид/тамсулозин. Їжа не впливала на AUC (площу під фармакокінетичною кривою) тамсулозину.

Всмоктування

Дутастерид. Після перорального введення одноразової дози 0,5 мг дутастериду час до досягнення його пікової концентрації в сироватці крові становив 1–3 години. Абсолютна біодоступність становила приблизно 60 %. Прийом їжі не впливав на біодоступність дутастериду.

Тамсулозин всмоктується з кишечнику і є майже повністю біодоступним. Як швидкість, так і ступінь всмоктування тамсулозину знижуються, якщо його приймати протягом 30 хвилин після їди. Рівномірність поглинання забезпечується прийомом Тамістеру в один і той же час доби після прийому однотипної їжі. Концентрація тамсулозину у плазмі крові є пропорційною до дози. Після прийому одноразової дози тамсулозину після їди пікова концентрація у плазмі крові досягається 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 спостерігалося у пацієнтів літнього віку, того ж самого результату можна очікувати і у молодших пацієнтів.

Розподіл

Дутастерид має великий об’єм розподілу (300–500 л) і високу зв’язуваність з білками плазми крові (> 99,5 %). Після щоденного введення доз концентрація дутастериду в сироватці крові досягає 65 % рівноважної концентрації через 1 місяць і приблизно 90 % — через 3 місяці. Рівноважна концентрація у сироватці крові (C_{ss}), яка становить приблизно 40 нг/мл, досягається через 6 місяців введення дози 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 активно метаболізується *in vivo*. В умовах *in vitro* дутастерид метаболізується цитохромом Р450 3А4 і 3А5, утворюючи три моногідроксильованих метаболіти і один дигідроксильований метаболіт.

Після перорального введення дутастериду в дозі 0,5 мг/добу до досягнення рівноважної концентрації 1–15,4 % (середнє значення — 5,4 %) введеної дози дутастериду виділяється у кал у незміненому вигляді. Решта виводиться з калом у вигляді 4 основних метаболітів (39 %, 21 %, 7 % і 7 %) 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 Р450 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 цей процес можна описати 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. Після застосування одноразових доз 5 мг або менших доз було виявлено ознаки швидкого кліренсу, а період напіввиведення становив 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 і його метаболіти виводяться переважно з сечею, в якій приблизно 9 % дози присутні у вигляді незміненої активної речовини. Після внутрішньовенного або перорального введення в лікарській формі з негайним вивільненням період напіввиведення тамсулозину, що міститься у плазмі крові, коливається в діапазоні від 5 до 7 годин. У випадку з тамсулозином у капсулах з модифікованим вивільненням фармакокінетика регулюється швидкістю поглинання. Справжній період напіввиведення тамсулозину, прийнятого після їди, 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 впливу дутастериду від віку пацієнта не спостерігалося, 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 загального впливу 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 порівняно з молодими здоровими добровольцями чоловічої статі. Власний кліренс не залежить від зв'язування тамсулозину гідрохлориду з α_1-кислим глікопротеїном, але знижується з віком пацієнта, у результаті чого загальна дія є на 40 % сильнішою (AUC) у пацієнтів віком від 55 до 75 років порівняно з дією у пацієнтів віком 20–32 роки.

Ниркова недостатність

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

Тамсулозин. Фармакокінетика тамсулозину гідрохлориду порівнювалася у 6 пацієнтів із

нирковою недостатністю від слабкого до помірного (30 ≤ CL_{cr}< 70 мл / хв / 1,73 $м^2$) або від помірного до тяжкого (10 ≤ CL_{cr} < 30 мл / хв / 1,73 $м^2$) ступеня і у 6 досліджуваних з нормальним кліренсом (CL_{cr} < 90 мл / хв / 1,73 $м^2$). У той час як у загальній концентрації тамсулозину гідрохлориду у плазмі крові спостерігалася зміна в результаті змінного зв'язування з α_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 (CL_{cr} < 10 мл / хв / 1,73 $м^2$) не досліджувалися.

Печінкова недостатність

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

Тамсулозин. Фармакокінетику тамсулозину гідрохлориду порівнювали у 8 пацієнтів з помірним порушенням функції печінки (ступені А і В за класифікацією Чайлда — П'ю) і у 8 суб'єктів із нормальною функцією печінки. У той час як загальна концентрація тамсулозину гідрохлориду у плазмі крові змінювалася в результаті варіабельного зв'язування з α_1-кислим глікопротеїном, концентрація незв'язаного (активного) тамсулозину гідрохлориду не зазнавала значних змін, а відзначалася тільки помірна (32 %) зміна кліренсу незв'язаного тамсулозину гідрохлориду. Тому пацієнти з помірним порушенням функції печінки не потребують корекції дози тамсулозину гідрохлориду. Дію тамсулозину гідрохлориду не вивчали у пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки.

Безпека та клінічні дослідження

Серцева недостатність. У 4-річному клінічному дослідженні застосування дутастериду у поєднанні з тамсулозином для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози у 4 844 чоловіків (дослідження CombAT) частота виникнення серцевої недостатності (збірне поняття) у групі комбінованої терапії була вищою (14/1610, 0,9 %), ніж у будь-якій групі монотерапії дутастеридом (4/1623, 0,2 %) або тамсулозином (10/1611, 0,6 %).

В окремому 4-річному клінічному дослідженні, в якому порівнювали плацебо з хімічною профілактикою дутастеридом, з участю 8 231 чоловіка віком від 50 до 75 років з попередніми негативними результатами біопсії на рак передміхурової залози і початковим рівнем ПСА 2,5–10,0 нг/мл у чоловіків від 50 до 60 років або 3–10,0 нг/мл у чоловіків віком понад 60 років (дослідження REDUCE) частота виникнення серцевої недостатності у пацієнтів, які приймали дутастерид 0,5 мг 1 раз на добу (30/4105, 0,7 %), була вищою порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо (16/4126, 0,4 %). Ретроспективний аналіз цього дослідження показав вищу частоту серцевої недостатності у пацієнтів, які приймали дутастерид і альфа-блокатор одночасно (12/1152, 1 %), порівняно з суб'єктами, які приймали дутастерид без альфа-блокатора (18/2953, 0,6 %), плацебо і альфа-блокатор (1/1399, <0,1 %) або плацебо без альфа-блокатора (15/2727, 0,6 %). Причинного зв'язку між застосуванням дутастериду (окремо або у комбінації з альфа-блокаторами) і виникненням серцевої недостатності встановлено не було (див. розділ «Особливості застосування»). *Рак передміхурової залози і низькодиференційовані пухлини.* У 4-річному дослідженні, в якому вивчали дію дутастериду порівняно з плацебо, у 8 231 чоловіка віком від 50 до 75 років з попередніми негативними результатами біопсії на рак

передміхурової залози і початковим рівнем ПСА 2,5–10 нг/мл у чоловіків віком від 50 до 60 років або 3–10 нг/мл у чоловіків віком від 60 років (дослідження REDUCE) 6 706 суб'єктам було проведено голкову біопсію простати (обов'язкову за первинним протоколом), дані якої були використані для аналізу диференціювання за шкалою Глісона. У дослідженні було виявлено 1 517 пацієнтів з діагнозом рак простати. Більшість пухлин простати (70 %), виявлених за допомогою біопсії, в обох групах лікування мали високий рівень диференціювання (5–6 балів за шкалою Глісона).

У групі дутастериду зареєстровано більш високу частоту (n = 29, 0,9 %) низькодиференційованого раку простати (8–10 балів за шкалою Глісона) порівняно з групою плацебо (n = 19, 0,6 %) (p = 0,15). У перші 2 роки дослідження кількість пацієнтів з раком передміхурової залози з показником 8–10 балів за шкалою Глісона була однаковою в групі дутастериду (n = 17, 0,5 %) і в групі плацебо (n = 18, 0,5 %). Протягом 3–4-го років дослідження більша кількість випадків раку передміхурової залози з показником 8–10 балів за шкалою Глісона була діагностована у групі дутастериду (n = 12, 0,5 %) порівняно з групою плацебо (n = 1, < 0,1 %) (p = 0,0035). Немає даних про вплив на ризик розвитку раку простати у чоловіків, які приймають дутастерид понад 4 роки. Відсоток пацієнтів з діагнозом раку передміхурової залози з показником 8–10 балів за шкалою Глісона зберігався постійним у різні періоди дослідження (1–2-й роки, 3–4-й роки) в групі дутастериду (0,5 % у кожний період), у той час як у групі плацебо відсоток пацієнтів із низькодиференційованим раком простати (8–10 балів за шкалою Глісона) був нижчим у 3–4-й роки, ніж у 1–2-й роки (< 0,1 % і 0,5 % відповідно) (див. розділ «Особливості застосування»). Не було ніякої різниці в частоті випадків раку передміхурової залози з показником 7–10 балів за шкалою Глісона (p = 0,81). У 4-річному клінічному дослідженні лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози (CombAT), де первинним протоколом не було передбачено обов'язкову біопсію і всі діагнози раку простати були встановлені на біопсії за показаннями, частота випадків раку передміхурової залози з показником 8–10 балів за шкалою Глісона була 0,5 % (n = 8) у групі дутастериду, 0,7 % (n = 11) у групі тамсулозину та 0,3 % (n = 5) у групі комбінованої терапії. Зв'язок між застосуванням дутастериду і виникненням низькодиференційованого раку передміхурової залози залишається нез'ясованим.

Рак молочної залози у чоловіків. Два епідеміологічні дослідження типу «випадок — контроль», одне проведено у США (n = 339 випадків раку молочної залози, n = 6 780 у групі контролю), а інше — у Великій Британії (n = 398 випадків раку молочної залози, n = 3 930 у групі контролю), на основі аналізу медичних баз даних не виявили ніякого збільшення ризику розвитку раку молочної залози у чоловіків при застосуванні інгібіторів 5α-редуктази. Результати першого дослідження не показали зв'язку з розвитком раку молочної залози (відносний ризик при застосуванні препарату ≥ 1 року до встановлення діагнозу раку молочної залози порівняно із застосуванням < 1 року: 0,70, 95 % ДІ 0,34–1,45). У другому дослідженні відносний ризик раку молочної залози, пов'язаний із застосуванням інгібіторів 5α-редуктази, порівняно з таким без застосування інгібіторів 5α-редуктази становив 1,08 (95 % ДІ 0,62–1,87).

Причинний зв'язок між випадками раку молочної залози у чоловіків і довготривалим застосуванням дутастериду не встановлено.

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

Тамістер не застосовувати для лікування жінок і дітей (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Тамістер протипоказаний пацієнтам з підвищеною чутливістю до дутастериду, інших інгібіторів 5α-редуктази, тамсулозину (включаючи індукований тамсулозином ангіоневротичний набряк), інших компонентів лікарського засобу або до сої і арахісу. Тамістер протипоказаний пацієнтам, які мають в анамнезі ортостатичну артеріальну гіпотензію.

Тамістер протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Дослідження взаємодії лікарського засобу Тамістер з іншими лікарськими засобами не проводили. Далі подано наявну інформацію про окремі компоненти.

Дутастерид

Про зниження рівнів простатоспецифічного антигену (ПСА) в сироватці крові під час лікування дутастеридом та рекомендації відносно виявлення раку передміхурової залози див. у розділі «Особливості застосування».

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику дутастериду

Застосування разом з інгібіторами CYP3A4 та/або Р-глікопротеїну. Дутастерид переважно виводиться шляхом метаболізму. Дослідження *in vitro* показують, що каталізаторами метаболізму є CYP3A4 і CYP3A5. Офіційних досліджень взаємодії з активними інгібіторами CYP3A4 не проводили. Проте в дослідженні популяційної фармакокінетики концентрації дутастериду в сироватці крові були в середньому в 1,6–1,8 раза вищими у невеликої кількості тих пацієнтів, які одночасно лікувалися верапамілом або дилтіаземом (помірні інгібітори CYP3A4 та інгібітори Р-глікопротеїну), ніж у інших пацієнтів. При довгостроковому застосуванні комбінації дутастериду з лікарськими засобами, які є сильнодіючими інгібіторами ферменту CYP3A4 (наприклад: ритонавір, індинавір, нефазодон, ітраконазол, кетоконазол, які вводили перорально), концентрація дутастериду в сироватці крові може підвищуватися. Подальше інгібування 5α-редуктази при посиленій дії дутастериду є малоймовірним. Але можливе зменшення частоти введення доз дутастериду у разі розвитку побічних ефектів. Слід відзначити, що у разі 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. Застосування 12 г холестираміну через 1 годину після застосування одноразової дози 5 мг дутастериду не впливало на

фармакокінетику дутастериду.

Вплив дутастериду на фармакокінетику інших лікарських засобів

У невеликому дослідженні (N = 24) тривалістю в два тижні з 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 індукує активність ферменту CYP2C9 або Р-глікопротеїну-переносника.
Дані досліджень взаємодії *in vitro* вказують на те, що дутастерид не інгібує ферменти CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2CI9 або CYP3A4.

Тамсулозин

Одночасне застосування тамсулозину гідрохлориду з лікарськими засобами, які можуть знижувати артеріальний тиск, у тому числі разом зі знеболювальними лікарськими засобами, інгібіторами 5-фосфодіестерази та іншими α_1-адреноблокаторами може теоретично призводити до посиленої гіпотензивної дії. Тамістер не слід застосовувати в комбінації з іншими α_1-адреноблокаторами.

Одночасне застосування тамсулозину гідрохлориду і кетоконазолу (сильного інгібітора CYP3A4) збільшує C_{max} та AUC тамсулозину гідрохлориду у 2,2 та 2,8 раза відповідно. Сумісне застосування тамсулозину гідрохлориду і пароксетину (сильного інгібітора CYP2D6) збільшує C_{max} та AUC тамсулозину гідрохлориду у 1,3 та 1,6 раза 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 6 годин протягом 6 днів) призводило до зниження кліренсу (26 %) і збільшення AUC (площі під фармакокінетичною кривою) (44 %) тамсулозину гідрохлориду. Тамістер слід з обережністю застосовувати в комбінації з циметидином.

Вичерпного дослідження взаємодії тамсулозину гідрохлориду і варфарину не проводили. Результати обмежених досліджень *in vitro* та *in vivo* є недостатніми. З обережністю слід проводити одночасне лікування варфарином і тамсулозину гідрохлоридом.

Ніякої взаємодії не спостерігалося, коли тамсулозину гідрохлорид вводили одночасно з атенололом або еналаприлом, або ніфедипіном, або теофіліном. Одночасне застосування фуросеміду призводить до зниження рівнів тамсулозину в сироватці крові, але, оскільки ці рівні залишаються у межах норми, корекція дози не потрібна.

В умовах *in vitro* ні діазепам, ні пропранолол, ні трихлорметіазид, ні хлормадинон, 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 хлормадинону.

Ніякої взаємодії на рівні печінкового метаболізму не спостерігалося під час досліджень *in vitro* з мікросомальними фракціями печінки (показовою є система пов’язаних з цитохромами Р450 ферментів, що метаболізують лікарські засоби) із застосуванням амітриптиліну, сальбутамолу і

глібенкламіду. Проте диклофенак може підвищувати швидкість виведення тамсулозину.

Особливості застосування

Комбіновану терапію призначати після ретельного аналізу співвідношення користь/ризик у зв'язку з потенційним збільшенням ризику побічних реакцій (зокрема серцевої недостатності) та вивчення варіантів альтернативного лікування, включаючи монотерапію. Побічні реакції з боку серцево-судинної системи

За даними двох 4-річних клінічних досліджень, частота виникнення серцевої недостатності (узагальнений термін для всіх повідомлень, найбільше щодо серцевої недостатності та застійної серцевої недостатності) була вищою в осіб, які лікувалися комбінацією дутастериду з альфа-блокатором, головним чином тамсулозином, порівняно з особами, які не лікувалися такою комбінацією. Частота серцевої недостатності була низькою (≤1 %) та варіабельною у межах цих досліджень. Диспропорції у частоті виникнення серцево-судинних побічних явищ немає в жодному з досліджень. Причинного зв'язку між застосуванням дутастериду (окремо або у комбінації з альфа-блокаторами) і виникненням серцевої недостатності встановлено не було (див. розділ «Фармакологічні властивості»)

Проведено метааналіз 12 рандомізованих, плацебоконтрольованих або порівняльних клінічних досліджень (n = 18 802), в якому оцінювали ризик розвитку побічних реакцій з боку серцево-судинної системи при застосуванні дутастериду (порівняно з контрольною групою). Не було встановлено стійкого статистично значущого збільшення ризику серцевої недостатності (ВР [відносний ризик] 1,05; 95 % ДІ 0,71–1,57), гострого інфаркту міокарда (ВР 1,00; 95 % ДІ 0,77–1,30) або інсульту (ВР 1,20; 95 % ДІ 0,88–1,64).

Рак передміхурової залози та пухлини високого ступеня за шкалою Глісона (низькодиференційовані)

У ході 4-річного клінічного дослідження з участю > 8 000 чоловіків віком від 50 до 75 років з попереднім негативним результатом біопсії на рак передміхурової залози та фоновим рівнем ПСА 2,5–10,0 нг/мл (дослідження REDUCE) у 1 517 чоловіків було діагностовано рак передміхурової залози. Відзначалась вища частота виникнення раку передміхурової залози з диференціюванням 8–10 балів за шкалою Глісона у групі дутастериду (n = 29, 0,9 %) порівняно з групою плацебо (n = 19, 0,6 %). Причинного зв'язку між застосуванням дутастериду і виникненням низькодиференційованого раку передміхурової залози встановлено не було. Клінічна значущість цифрового дисбалансу не встановлена. Чоловіки, які отримують Тамістер, мають регулярно проходити обстеження для визначення ризику розвитку раку передміхурової залози, включаючи тест на простатоспецифічний антиген.

У додатковому послідовному дворічному спостереженні пацієнтів, які були учасниками первинного дослідження, при застосуванні дутастериду як хімічної профілактики (дослідження REDUCE) була встановлена низька частота нових випадків раку передміхурової залози (група дутастериду [n = 14] — 1,2 %, група плацебо [n = 7] — 0,7 %) без нових ідентифікованих випадків раку передміхурової залози з диференціюванням 8-10 балів за шкалою Глісона. Довготривале послідовне (до 18 років) спостереження пацієнтів з клінічного дослідження із застосуванням іншого інгібітора 5α-редуктази (фінастериду) як хімічної профілактики не показало статистично значущої різниці між групами фінастериду і плацебо у показниках загального виживання (СР [співвідношення ризиків] 1,02, 95 % ДІ 0,97–1,08) або виживання після діагностування раку передміхурової залози (СР 1,01, 95 % ДІ 0,85–1,20).

Вплив на простатоспецифічний антиген

Концентрація простатоспецифічного антигену (ПСА) є важливим компонентом скринінгового процесу для виявлення раку передміхурової залози. Дутастерид здатний знижувати рівень сироваткового простатоспецифічного антигену у хворих приблизно на 50 % через 6 місяців лікування.

У пацієнтів, які приймають Тамістер, потрібно визначити новий початковий рівень ПСА через 6 місяців лікування цим препаратом. Надалі цей рівень рекомендується перевіряти регулярно. Будь-яке підтверджене збільшення рівня ПСА від найнижчого рівня під час застосування Тамістеру може бути свідченням наявності раку передміхурової залози або недотримання режиму лікування препаратом Тамістер і потребує ретельного вивчення, навіть якщо показники ПСА знаходяться у межах норми у чоловіків, які не лікувались інгібіторами 5α-редуктази. При інтерпретації показників ПСА у хворих, які лікуються препаратом Тамістер, слід зважати на попередні показники ПСА для порівняння. Застосування лікарського засобу Тамістер не впливає на використання рівня простатоспецифічного антигену для діагностики раку передміхурової залози після встановлення його нового початкового рівня. Загальний рівень сироваткового простатоспецифічного антигену повертається до початкового рівня протягом 6 місяців після припинення лікування.

Співвідношення ж вільного простатоспецифічного антигену і загального його рівня залишається сталим навіть під час лікування препаратом Тамістер. Якщо для визначення раку передміхурової залози лікар вирішить використати відсотковий показник вільного простатоспецифічного антигену у пацієнта, який лікується препаратом Тамістер, ніякого корегування показника вільного простатоспецифічного антигену проводити не потрібно. Перед початком курсу лікування препаратом Тамістер та періодично під час лікування у пацієнтів з доброякісною гіперплазією передміхурової залози слід робити пальцеве ректальне обстеження, а також застосовувати інші методи виявлення раку передміхурової залози.

Ниркова недостатність

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

Артеріальна гіпотензія

Як і у разі застосування інших α_1-адреноблокаторів, ортостатична гіпотензія може виникнути у пацієнтів, які лікувалися тамсулозином, і у рідкісних випадках може призвести до синкопе. При перших ознаках ортостатичної гіпотензії (запаморочення, слабкість) пацієнтів, які розпочали лікування препаратом Тамістер, слід перевести у положення сидячи або лежачи, поки симптоми не минуть.

Потрібно дотримуватись обережності при сумісному застосуванні альфа-адреноблокаторів, включаючи тамсулозин, та інгібіторів 5-фосфодіестерази. Альфа-адреноблокатори та інгібітори 5-фосфодіестерази є вазодилататорами і 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 види взаємодій»).

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 збільшує ризик очних ускладнень під час або після операції. Тому лікування препаратом Тамістер 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 Тамістер. Це дасть змогу 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 і 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. 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 — меншою мірою — з сильними інгібіторами CYP2D6 (наприклад пароксетином) може збільшувати концентрацію тамсулозину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). 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 інгібіторів CYP3A4 та CYP2D6 або пацієнтам зі слабким метаболізмом CYP2D6.

Печінкова недостатність

Вплив печінкової недостатності на фармакокінетику дутастериду не вивчали. Через активний метаболізм дутастериду та 3–5-тижневий період його напіввиведення лікування дутастеридом пацієнтів з легкою або помірною печінковою недостатністю слід проводити з обережністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Фармакологічні властивості»).

Рак молочної залози у чоловіків

Повідомляли про рідкісні випадки раку молочної залози у чоловіків під час клінічних досліджень та у постмаркетинговий період. При цьому епідеміологічні дослідження вказують на відсутність підвищення ризику розвитку раку молочної залози у чоловіків при застосуванні інгібіторів 5α-редуктази. Лікарі повинні попередити своїх пацієнтів про необхідність негайно повідомляти про будь-які зміни у тканині молочної залози, наприклад про виділення із соска або припухлість.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Тамістер протипоказаний для лікування жінок. Дослідження з вивчення впливу Тамістер на вагітність, лактацію та фертильність не проводили. Далі надається інформація стосовно окремих компонентів лікарського засобу.

Фертильність

Дутастерид впливає на характеристики еякуляту (зменшення кількості сперматозоїдів, об’єму еякуляту та рухливості сперматозоїдів). Не виключений ризик зниження чоловічої фертильності. Оцінку впливу тамсулозину гідрохлориду на кількість або функцію сперматозоїдів не проводили.

Вагітність

Як і інші інгібітори 5α-редуктази, дутастерид перешкоджає перетворенню тестостерону у дигідротестостерон, що може гальмувати розвиток зовнішніх статевих органів у плода чоловічої статі. Незначну кількість дутастериду було виявлено в еякуляті при проведенні дослідження. Невідомо, чи впливає дутастерид, що потрапив до організму жінки з сім’ям чоловіка, який лікується препаратом Тамістер, на плід чоловічої статі. Як і у разі застосування інших інгібіторів 5α-редуктази, рекомендується користуватися презервативом під час статевого акту, якщо жінка вагітна, а чоловік лікується препаратом Тамістер, з метою запобігання потраплянню 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.

Грудне годування

Невідомо, чи проникають дутастерид та тамсулозин у грудне молоко жінки.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Дослідження з вивчення впливу лікарського засобу Тамістер на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не проводилися. Однак пацієнтів потрібно проінформувати про можливе виникнення симптомів, пов’язаних з ортостатичною артеріальною гіпотензією, зокрема про запаморочення, при застосуванні лікарського засобу Тамістер.

Спосіб застосування та дози

Дорослі (включаючи пацієнтів літнього віку)

Рекомендована доза лікарського засобу Тамістер — 1 капсула (0,5 мг / 0,4 мг) на добу. Лікарський засіб приймати перорально через 30 хвилин після споживання їжі в один і той же час. Капсулу слід ковтати цілою, не відкривати і не розжовувати, оскільки при контакті із вмістом капсули можливе подразнення слизової оболонки рота та глотки.

Тамістер можна застосовувати для заміщення комбінованої терапії дутастеридом та тамсулозину гідрохлоридом з метою полегшення лікування. Заміна лікарським засобом Тамістер дутастериду або тамсулозину гідрохлориду при монотерапії можлива, якщо це клінічно обґрунтовано.

Ниркова недостатність

Фармакокінетику лікарського засобу Тамістер у пацієнтів з нирковою недостатністю не вивчали. Змінювати дозу лікарського засобу для лікування таких пацієнтів не потрібно (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Печінкова недостатність

Фармакокінетику лікарського засобу Тамістер у пацієнтів із печінковою недостатністю не вивчали, тому його слід застосовувати з обережністю при легкій та помірній печінковій недостатності (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Хворим з тяжкою печінковою недостатністю лікарський засіб протипоказаний (див. розділ «Протипоказання»).

Діти. Застосування протипоказано.

Передозування

Даних про випадки передозування лікарського засобу Тамістер немає. Далі надається інформація стосовно окремих компонентів лікарського засобу.

Дутастерид

За даними клінічних досліджень у добровольців, разові дози дутастериду до 40 мг/добу (у 80 разів вищі за терапевтичні) протягом 7 днів не викликали занепокоєння щодо безпеки їх застосування. Під час клінічних досліджень застосовували дози дутастериду по 5 мг/добу протягом 6 місяців без появи додаткових побічних реакцій порівняно із застосуванням дутастериду у дозі 0,5 мг/добу. Специфічного антидоту немає, тому у разі можливого передозування слід проводити симптоматичну та підтримувальну терапію.

Тамсулозин

Надходили повідомлення щодо гострого передозування тамсулозину гідрохлориду у дозі 5 мг, в результаті якого спостерігалась гостра артеріальна гіпотензія (систолічний артеріальний тиск 70 мм рт. ст.), блювання та діарея, які лікували інфузією рідини, після чого пацієнт відчув полегшення у той самий день. У разі гострої артеріальної гіпотензії, яка виникає після передозування тамсулозину гідрохлориду, слід забезпечити підтримку діяльності серцево-судинної системи. Пацієнту в такому стані потрібно прийняти горизонтальне положення, щоб відновити артеріальний тиск і нормалізувати частоту серцевих скорочень. Якщо це не допоможе, слід призначити плазмозамінники, а у разі необхідності — судинозвужувальні засоби. Потрібно 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 лікарського засобу, треба провести промивання шлунка, дати активоване вугілля та проносне, наприклад сульфат натрію.

Побічні реакції

Інформацію про одночасне застосування одержано з дослідження CombAT, в якому

порівнювали комбінацію дутастериду в дозі 0,5 мг та тамсулозину 0,4 мг 1 раз на добу протягом 4 років і монотерапію цими засобами. Інформацію про побічні реакції окремих компонентів лікарського засобу (дутастериду та тамсулозину) також наведено нижче. Не про всі побічні реакції, що відзначали при застосуванні окремих компонентів лікарського засобу, повідомляли при застосуванні лікарського засобу Тамістер, і тому інформацію про побічні реакції при застосуванні окремих компонентів лікарського засобу Тамістер також включено в дану інструкцію.

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 дутастеридом і тамсулозином; 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 порушень еякуляції, які спостерігались у групі. Побічні реакції, що виникали з частотою ≥ 1 % протягом першого року застосування, за даними дослідницьких аналізів CombAT, REDUCE, а також клінічних досліджень монотерапій окремими компонентами лікарського засобу, наведені в таблиці. Інформація щодо побічних реакцій тамсулозину базується на даних, що доступні на відповідних медичних ресурсах. Частота їх виникнення може зростати при одночасному застосуванні дутастериду та тамсулозину.

Частота виникнення побічних реакцій, виявлених у клінічних дослідженнях, визначається за такими категоріями: часто (≥ 1/100 — < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 — < 1/100), рідко (≥ 1/10000 —< 1/1000), дуже рідко (< 1/10000).

Побічні реакції класифіковані за системами органів та наведені у порядку зниження ступеня їх тяжкості.

Системи органів	Побічні реакції	Дутастерид тамсулозин [a]	Дутастерид	Тамсулозин [c]
З боку нервової системи	Непритомність	-	-	Рідко
	Запаморочення	Часто	-	Часто
	Головний біль	-	-	Нечасто
З боку серця	Серцева недостатність (узагальнений термін[1])	Нечасто	Нечасто[d]	-
	Посилене серцебиття	-	-	Нечасто
З боку судинної системи	Постуральна гіпотензія	-	-	Нечасто
З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння	Риніт	-	-	Нечасто
З боку шлунково-кишкового тракту	Запор	-	-	Нечасто
	Діарея	-	-	Нечасто
	Нудота	-	-	Нечасто
	Блювання	-	-	Нечасто
З боку шкіри та підшкірних тканин	Ангіоневротичний набряк	-	-	Рідко
	Синдром Стівенса — Джонсона	-	-	Дуже рідко
	Кропив’янка	-	-	Нечасто
	Висипання	-	-	Нечасто
	Свербіж	-	-	Нечасто

З боку репродуктивної системи і молочних залоз	Пріапізм	-	-	Дуже рідко
	Імпотенція[3]	Часто	Часто[b]	-
	Порушення[3] (зниження) лібідо	Часто	Часто[b]	-
	Порушення[3^] еякуляції	Часто	Часто[b]	Часто
	Захворювання молочних залоз[2]	Часто	Часто[b]	-
Загальні розлади	Астенія	-	-	Нечасто

[a] Дутастерид тамсулозин: у дослідженні CombAT частота цих побічних реакцій знижується з кожним наступним роком з 1-го до 4-го.

[b] З досліджень монотерапії доброякісної гіперплазії передміхурової залози дутастеридом.

[c] З основної інформації з безпеки тамсулозину для країн ЕС.

[d] Дослідження REDUCE.

[1] Узагальнений термін «серцева недостатність» включає: 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, застійну кардіопатію.

[2] Включаючи гіперестезію та збільшення молочних залоз.

[3] побічні реакції, пов’язані з порушенням статевої функції, асоціюються з лікуванням дутастеридом (включаючи монотерапію та комбінацію з тамсулозином). Ці побічні реакції можуть тривати після припинення лікування. Вплив дутастериду на їх тривалість невідома.

[^] Включаючи зменшення об’єму сперми.

Дані постмаркетингових досліджень

У постмаркетинговому спостереженні побічні реакції фіксувалися на основі спонтанних повідомлень, тому точна частота таких реакцій невідома.

Монотерапія дутастеридом

З боку імунної системи

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

З боку психіки

Частота невідома: депресія.

З боку шкіри та підшкірної клітковини

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

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

Частота невідома: тестикулярний біль та набряк.

Монотерапія тамсулозином

За даними постмаркетингового спостереження, під час операції з приводу катаракти та глаукоми у деяких пацієнтів, які раніше отримували α_1-адреноблокатори, включаючи тамсулозин, був відзначений інтраопераційний синдром атонічної райдужки (ICAP, варіант синдрому вузької зіниці) (див. «Особливості застосування»).

Під час 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, ексфоліативного дерматиту та сухості слизової оболонки ротової порожнини, асоційовані із застосуванням тамсулозину. *Інші дані*

У ході клінічного дослідження (дослідження REDUCE) у чоловіків, які лікувалися дутастеридом, відзначалась вища частота виникнення раку передміхурової залози (за шкалою Глісона — 8–10) порівняно з групою плацебо (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»). Причинного зв'язку між застосуванням дутастериду і виникненням раку передміхурової залози високого ступеня за шкалою Глісона встановлено не було. За даними клінічних досліджень та постмаркетингових спостережень повідомлялося про випадки раку молочної залози у чоловіків (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С у недоступному для дітей місці. Після відкриття флакона препарат використати протягом 90 днів.

Упаковка

Флакони з поліетилену високої щільності з поліпропіленовими кришками, з системою захисту від відкриття дітьми та силікагелем осушувачем. По 30 або по 90 капсул у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ЛАБОРАТОРІОС ЛЕОН ФАРМА С.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Калле Ла Валліна С/Н, Полігоно Індастріал Наватеджера, Віллаквіламбре, 24193, Іспанія.