

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті төрағасының
2018 жылғы “25” тамыз
№ N016695 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық
Аводарт**

Саудалық атауы
Аводарт

Халықаралық патенттелмеген атауы
Дугастерид

Дәрілік түрі
0,5 мг капсулалар

Құрамы

Бір капсуланың құрамында

белсенді зат – 0,5 мг дугастерид,

қосымша заттар: каприн/каприл қышқылының моно- және диглицеридтері,
бутилгидрокситолуол,

қабықтың құрамы: желатин, глицерин, титанның қостотығы E171 (CI77891), темірдің сары тотығы E172 (CI77492).

Сипаттамасы

Күңгірт-сары, мөлдір емес, ұзынша пішінді, бір жақ бетінде «GX CE2» таңбасы бар жұмсақ желатинді капсулалар

Фармакотерапиялық тобы

Несеп-жыныс жүйесі және жыныс гормондары. Урологиялық препараттар. Простатаның қатерсіз гипертрофиясын емдеуге арналған препараттар. Тестостерон 5-альфа редуктаза тежегіштері. Дугастерид.

АТХ коды G04CB02

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңуі

Дугастеридтің 0.5 мг бір дозасын қабылдағаннан кейін сарысуда дугастерид концентрациясының ең жоғары шекке жету уақыты 1-ден 3 сағатқа дейінді құрайды. Абсолюттік биожетімділігі – 60%-ға жуық. Дугастеридтің биожетімділігі тамақ ішуге байланысты емес.

Таралуы

Дугастеридтің таралу көлемі үлкен (300-ден бастап 500 л-ге дейін). Дугастерид плазма ақуыздарымен жоғары дәрежеде (>99.5%) байланысады. Күн сайын қабылдағанда

сарысудағы дутастерид концентрациясы 1 айдан соң стационарлық деңгейдің 65%-на және 3 айдан соң шамамен 90%-на жетеді.

Дутастерид сарысудағы шамамен 40 нг/мл-ге тең стационарлық концентрациясына (C_{ss}) препаратты күн сайын 0,5 мг дозада қабылдағаннан кейін 6 айдан соң жетеді. Сарысудан спермаға дутастеридтің шамамен 11.5%-ы түседі.

Метаболизмі

Дутастерид *in vivo* едәуір метаболизденеді. Дутастерид P450 3A4 және 3A5 изоферменттерімен метаболизденіп, үш моногидроксилденген метаболит және бір дигидроксилденген метаболит түзеді.

Стационарлық жағдайға жеткенше дутастеридті тәулігіне 0.5 мг дозада ішке қабылдағаннан кейін адамда қабылданған дозаның 1.0%-дан 15.4%-на дейіні (орта есеппен 5.4%) өзгермеген күйінде нәжіспен бірге шығарылады. Дозаның қалған бөлігі, сәйкесінше, 39%, 21%, 7% және 7% құрайтын 4 ірі метаболит түрінде, және 6 кіші метаболит түрінде экскрецияланады (олардың әрқайсысының үлесіне 5%-дан азы тиеді). Адамда өзгермеген дутастеридтің қалдық мөлшері (дозаны 0,1%-дан азы) несеппен шығарылады.

Шығарылуы

Дутастеридтің шығарылуы дозаға байланысты және элиминацияның қатарласқан екі үдерісі ретінде, біреуі қаныққан (яғни концентрацияға байланысты) және біреуі қанықпаған деп сипатталуы мүмкін. Аз концентрацияларда сарысудағы (3 нг/мл-ден азырақ) дутастерид элиминацияның қаныққан және қанықпаған екі үдерісінің жәрдемімен тез шығарылады. 5 мг және одан азырақ дозаларда бір реттік қабылдаған кезде дутастерид организмнен тез элиминацияланады және жартылай ыдырауының қысқа кезеңі 3-9 күнге тең болады.

Тәулігіне 0.5 мг дозада күн сайын қолдану аясында емдік концентрациялардағы препараттың дозаға тәуелді шығарылуы баяуырақ, жартылай шығарылу кезеңі 3-5 аптаға жуықты құрайды.

Егде жастағы пациенттер

Қолда бар деректер бойынша, жастың дутастерид экспозициясының көрсеткіштеріне елеулі ықпалы жоқ, алайда 50 жасқа дейінгі еркектерде жартылай шығарылу кезеңі азырақ. 50-дан 69 жасқа дейінгі пациенттерде және 70 жастан асқан пациенттерде жартылай шығарылу көрсеткіштері арасында статистикалық тұрғыдан маңызды айырмашылықтар жоқ.

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар науқастарда дутастеридтің фармакокинетикасы зерттелген жоқ. Сонымен бірге, тепе-тең жағдайда дутастеридтің 0.5 мг дозасының 0.1%-дан азырағы несеппен бөлініп шығатындықтан, қан плазмасында дутастерид концентрациясы клиникалық тұрғыдан маңызды артады деп болжанбайды.

Бауыр функциясының жеткіліксіздігі

Дутастеридтің фармакокинетикасына бауыр функциясы жеткіліксіздігінің ықпалы зерттелген жоқ. Дутастерид көбіне метаболизм жолымен шығарылатын болғандықтан, бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде дутастеридтің плазмадағы концентрациясы жоғарылауы және жартылай шығарылу кезеңі артуы мүмкін.

Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Қазіргі таңда адам үшін жалпы уыттылықтың, геноуыттылықтың және онкоуыттылықтың нақты қауіптері байқалған жоқ.

Қолда бар деректерге сай, бәрінен бұрын дутастеридтің тұқым сұйықтығы арқылы өтуінің еркек жынысты шарана үшін жағымсыз әсерлері болмайды.

Фармакодинамикасы

Дутастерид дигидротестостеронның (ДГТ) деңгейін тестостеронның ДГТ-ке айналуына жауапты 5-альфа-редуктаза изоферменттерінің 1-типін де, сонымен қатар 2-типін де тежеу жолымен төмендетеді.

АВОДАРТ ПРЕПАРАТЫМЕН МОНОТЕРАПИЯ

ДГТ-ге/ тестостеронға ықпалы:

Аводартты қабылдау аясында дигидротестостерон деңгейінің ең жоғары төмендеуі дозаға байланысты және алғашқы 1–2 аптада білінеді (сәйкесінше, 85% және 90%).

Тәулігіне 0,5 мг дутастерид қабылдаған, қуықасты безінің қатерсіз гиперплазиясы бар науқастарда дигидротестостерон деңгейінің орташа төмендеуі емдеудің 1 жылынан соң 94% және 2 жылынан соң 93% құрады, тестостеронның орташа деңгейі 1 және 2 жылдан соң 19%-ға артты.

Қуықасты безінің көлеміне ықпалы

Қуықасты безі көлемінің едәуір азаюы емдеуді бастағаннан кейін 1 айдан соң байқалады және 24-ай бойы жалғасады ($p < 0.001$). Емдеудің 12-ші айында Аводарт препаратын қолдану қуықасты безі көлемінің 23.6%-ға орташа қысқаруына әкеледі (бастапқы деңгейдегі 54.9 мл-ден 42.1 мл-ге дейін), плацебо тобында көлемінің орташа қысқаруы 0.5% құрады (54.0 мл-ден 53.7 мл-ге дейін). Бір ай емдегеннен кейін-ақ қуықасты безінің аралық аймағында да елеулі ($p < 0.001$) азаю орын алды, ол 24 ай бойы жалғасты; 12 айдан кейін Аводарт препаратымен емдеу тобында қуықасты безінің аралық аймағында көлемінің орташа қысқаруы 17.8% (бастапқы деңгейдегі 26.8 мл-ден бастап 21.4 мл-ге дейін), сонымен қатар плацебо тобында көлемінің орта есеппен 7.9%-ға ұлғаюы орын алды (26.8 мл-ден бастап 27.5 мл-ге дейін). Салыстырмалы жасырын емдеудің алғашқы 2 жылы ішінде байқалған қуықасты безі көлемінің қысқаруы кеңейтілген ашық зеттеулер барысында емдеудің қосымша 2 жылы ішінде сақталды. Қуықасты безі өлшемінің азаюы симптомдардың жеңілдеуіне және ҚБДГ-мен байланысты несептің жедел іркілуі (НЖІ) және хирургиялық араласымдар қаупінің төмендеуіне әкеледі.

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

Клиникалық тиімділігінің өте маңызды параметрлері Америкалық урологиялық ассоциация симптомдарының индексі (AUA-SI), несеп шығарудың ең жоғары жылдамдығы (Q_{max}) және ПЖДГ байланысты несептің жедел іркілуінің туындау және хирургиялық араласым жиілігі болды.

AUA-SI – бұл ең жоғары балл 35 болатын ҚЖДГ-мен байланысты симптомдар жөніндегі жеті тармақтан тұратын сұрақ-жауап. Бастапқы деңгейде орташа көрсеткіш шамамен 17 құрады. Емдеуден кейін алты ай, бір және екі жыл ішінде плацебо тобында орташа жақсару 2.5, 2.5 және 2.3 балл болды, ал Аводарт тобында жақсару, сәйкесінше, 3.2, 3.8 және 4.5 балл болғанын көрсетті. Топтар арасындағы айырмашылықтар статистикалық тұрғыдан маңызды болды.

Несеп шығарудың ең жоғары жылдамдығы (Q_{max})

Зерттеулерде Q_{\max} орташа бастапқы деңгейі шамамен 10 мл/сек құрады (Q_{\max} қалыпты көрсеткіші >15 мл/сек). Емдеудің бір және екі жылы өткеннен кейін несеп шығару жылдамдығының көрсеткіші плацебо тобында секундына 0.8 және 0.9 мл-ге және Аводарт тобында, сәйкесінше, секундына 1.7 және 2.0 мл-ге артты. Топтар арасындағы айырмашылық 1 айдан 24 айға дейін статистикалық тұрғыдан маңызды болды. Салыстырмалы жасырын режимде емдеудің алғашқы екі жылы ішінде байқалған несеп шығарудың ең жоғары жылдамдығындағы көрсеткіштің артуы ашық қосымша зерттеудің қосымша 2 жылы ішінде сақталды.

Несептің жедел кідіруі және хирургиялық араласым

Емдеудің екі жылы өткеннен кейін НЖІ туындау жиілігі плацебо тобында 4,2%, ал Аводарт тобында 1,8% болды (қауіп 57%-ға төмендеді). Бұл айырмашылық статистикалық тұрғыдан маңызды және несептің жедел іркілісінің бір жағдайына жол бермеу үшін екі жыл ішінде 42 пациенттің (95% СА 30-73) емдеуден өтуі тиіс екендігін көрсетті.

ҚБДГ-мен байланысты хирургиялық араласым қажеттілігінің туындау жиілігі екі жылдан соң плацебо тобында 4,1% және Аводарт тобында 2,2% құрады (қауіп 48%-ға төмендеді). Бұл айырмашылық статистикалық тұрғыдан маңызды және несептің жедел іркілісінің хирургиялық араласымның бір жағдайына жол бермеу үшін екі жыл ішінде 51 пациенттің (95% СА 33-109) емдеуден өтуі тиіс екендігін көрсетеді.

Терідегі түк жабынының таралуы

III фазада клиникалық зерттеу бағдарламасын іске асыру аясында дутастеридтің түк жабынының таралуына ықпалы ресми зерттелген жоқ; сонымен бірге 5-альфа-редуктаза тежегіштерін қолдану шаштың түсіп жоғалуын азайтуы және еркек типтіге тән таздану (еректің андрогендік алопециясы) орын алған пациенттерде олардың өсуіне жағдай жасауы мүмкін.

Қалқанша без функциясы

Дені сау еркектердің қатысуымен жүргізілген жылдық клиникалық зерттеулер барысында қалқанша без функциясына ықпал етуі зерттелді. Дутастеридпен бір жыл емдегеннен кейін байланыспаған тироксин деңгейінің көрсеткіштері өзгерген жоқ, ал плацебомен салыстырғанда, тиреостимуляциялаушы гормон (ТСГ) деңгейі едәуір (0,4 мкХБ/мл-ге) артты. Сонымен бірге ТСГ деңгейлерінің көрсеткіштері өзгеріп отырғандықтан, ТСГ деңгейінің медианалық мәндерінің ауқымы (1,4-1,9 мкХБ/мл) қалыпты (0,5-4,0 мкХБ/мл) шегінде, ал тироксин концентрациясының көрсеткіштері қалыпты шегінде тұрақты және плацебо мен дутастеридті қолданған кезде ұқсас болғандықтан, ТСГ деңгейінің көрсетілген өзгерістеріне клиникалық тұрғыдан маңызды емес деп баға берілді. Барлық клиникалық зерттеу нәтижелері қалқанша бездің функциясына дутастеридтің теріс ықпалының жоқтығын айғақтайды.

Сүт бездерінің обыры

Еркектерде сүт бездерінің обырының туындауы мен дутастеридті ұзақ мерзімдік қабылдау арасында себеп-салдарлық байланыс анықталған жоқ.

Еркектің фертильділігіне ықпалы:

Еркектің фертильділігінің төмендеуі мүмкін екендігін жоққа шығаруға болмайды.

АВОДАРТ ТАМСУЛОЗИН АЛЬФА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫМЕН БІРІКТІРІЛІМІ

Аводарт препаратының тобы мен тамсулозин тобын салыстырғанда, біріктірілген ем тобынан алынған IPSS қатысты нәтижелер, сәйкесінше, 3-ші айдан және 9-шы айдан

бастап маңызды болды. Qmax біріктірілген ем тобында, Аводарт және тамсулозин дәрілік заттары тобымен салыстырғанда, 6-шы айдан бастап маңызды болды.

Аводарт препаратымен монотерапия тобымен салыстырғанда, біріктірілген ем тобында ҚБДГ-мен байланысты НЖІ және хирургиялық араласым жағдайлары 19.6%-ға төмендеді ($p=0.18$ [95% СА 10.9% - 41.7%]). ҚБДГ-мен байланысты НЖІ және хирургиялық араласым жағдайларының 4 жыл ішіндегі жиілік көрсеткіштері біріктірілген ем және Аводарт дәрілік затының тобында, сәйкесінше, 4.2% және 5.2% құрады.

ЖҮРЕК-ҚАНТАМЫР ЖҮЙЕСІНЕ ЖАҒЫМСЫЗ РЕАКЦИЯЛАР

Аводартты және α -адренорецепторлардың блокаторларын (12/1152, 1.0%) бір мезгілде қабылдаған пациенттерде “жүрек функциясының жеткіліксіздігі” деп біріктірілген термин ретінде сипатталатын жағдайлар жиілігі, Аводартты монотерапия режимінде (18/2953, 0.6%), плацебо және α -адренорецепторлардың блокаторлары (1/1399, <0.1%) немесе тек плацебо (15/2727, 0.6%) қабылдаған пациенттерге қарағанда, жоғары болды. Жүрек функциясының жеткіліксіздігі (СК 1,05, 95% СА 0,71, 1,57), жедел миокард инфарктісі (СК 1,00, 95% СА 0,77, 1,30) немесе инсульт (СК 1,20, 95% СА 0,88, 1,64) қаупінің статистикалық тұрғыдан маңызды дәйекті артуы орын алған жоқ.

ҚҰЫҚАСТЫ БЕЗДЕРІНІҢ ОНЫ ЖӘНЕ ҚҰЫҚАСТЫ БЕЗДЕРІ ГРАДАЦИЯСЫНЫҢ ЖОҒАРЫ ДӘРЕЖЕДЕГІ ОНЫ

Емдеудің екі тобында да қуықасты безі обырының биопсиясы жолымен анықталған көптеген жағдайлар қатерлілігі төмен ісік жағдайлары болды (Глисон шкаласы бойынша балл қосындысы 5-6, 70%).

Глисон шкаласы бойынша қосындысы 8-10 балл болатын қуықасты бездерінің обыры жағдайларының жиілігі Аводарт препараты тобында ($n=29$, 0.9%) плацебо тобына қарағанда ($n=19$, 0.6%) ($p=0.15$), жоғары болды. Қуықасты бездері обырының даму қаупі бар пациенттерде Аводарт препаратын 4 жыл бойы қолданудың нәтижелері жөнінде деректер жоқ. Глисон шкаласы бойынша қосындысы 8-10 балл болатын қуықасты бездерінің обыры диагностикаланған пациенттердің пайызы зерттеудің бүкіл кезеңі бойы (1-2 жыл, 3-4 жыл) Аводарт препаратының тобында (әрбір кезеңде 0.5%) тұрақты болды, сонымен бірге плацебо тобында Глисон шкаласы бойынша балл қосындысы 8-10 болатын, қуықасты бездерінің обыры диагностикаланған пациенттердің пайызы 3-ші және 4-ші жылы, 1-ші және 2-ші жылға қарағанда, төмен болды (сәйкесінше, <0.1% және 0.5%). Глисон шкаласы бойынша балл қосындысы 7-10 ($p=0.81$) болатын жағдайлар жиілігінің көрсеткіштерінде айырмашылықтар жоқ.

REDUCE зерттеулерін бақылай отырып жүргізілген қосымша екі жылдық зерттеуде қуықасты бездері обырының (Глисон шкаласы бойынша 8–10 балл) жаңа жағдайлары байқалған жоқ.

Биопсия жүргізу протоколмен анықталмаған, ал қуықасты бездері обырының барлық диагноздары көрсетілімдері бойынша биопсияға негізделген, ҚБДГ бар пациенттердің қатысуымен жүргізілген 4 жылдық зерттеулерде (CombAT зерттеу) берілген баға Глисон шкаласы бойынша 8-10 балл болған обыр жиілігі мыналар болды: Аводарт препаратының тобы - $n=8$, 0.5%, тамсулозин тобы - $n=11$, 0.7% және біріктірілген ем тобы - $n=5$, 0.3%.

5-альфа-редуктаза тежегіштерін қолдану қуықасты бездерінің жоғары қатерлі обырының, сондай-ақ қуықасты бездері обырының немесе жалпы өлімнің пайда болуымен байланысты емес.

Аводарт препаратын қолдану мен қуықасты бездерінің жоғары қатерлі обыры арасында байланыс айқын емес.

Сексуальді функцияға ықпалы:

Дутастерид-тамсулозин біріктірілімі және дутастеридпен монотерапия сексуальді функцияның жағымсыз реакцияларын туындататыны белгілі.

Сексуальді функциямен байланысты жағымсыз реакциялар жиілігі емдеуді жалғастырғанда уақыты келе азаяды.

Қолданылуы

- Қуықасты бездерінің қатерсіз гиперплазиясының (ҚБҚГ) орташа және ауыр дәрежедегі симптомдарын емдеу

- Қуықасты бездерінің қатерсіз гиперплазиясының орташа және ауыр дәрежедегі симптомдары бар науқастарда несептің жедел іркілісінің (НЖІ) туындау және хирургиялық араласым қаупін төмендету.

Қолдану тәсілі және дозалары

Аводарт препаратын өздігінен немесе α -адренорецепторларының блокаторлары тамсулозинмен (0,4 мг) біріктіріп тағайындауға болады.

Ересектер (егде жастағы пациенттерді қоса).

Аводарттың ұсынылатын дозасы пероральді түрде қабылдауға арналған 1 капсула (0,5 мг) болып табылады. Капсуланы ашпай және шайнамай, тұтастай жұтқан жөн, өйткені капсуланың ішіндегімен жанасқан кезде ауыздың және жұтқыншақтың шырышты қабықтары тітіркенуі мүмкін. Аводартты тамақ ішуге қарамай-ақ қабылдай беруге болады. Препаратты қабылдаудан жеңілдеудің ерте сатыларда білінетіндігіне қарамастан, препараттың әсер ету тиімділігіне объективті баға беру үшін емдеуді кем дегенде 6 ай жалғастыру керек. Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар егде жастағы пациенттерде дозаны түзету керек деп шамаланбайды.

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар науқастарда дутастеридтің фармакокинетикасы зерттелген жоқ. Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде дозаны түзету керек деп шамаланбайды.

Бауыр функциясының жеткіліксіздігі

Бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар науқастарда дутастеридтің фармакокинетикасы зерттелген жоқ, сондықтан препаратты бауыр функциясының жеңіл және орташа жеткіліксіздігінде сақтықпен қолданған жөн. Бауыр функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар науқастарға дутастеридті қолдануға болмайды.

Жағымсыз әсерлері

АВОДАРТ ПРЕПАРАТЫМЕН МОНОТЕРАПИЯ

Келесі кестеде бақыланатын клиникалық зерттеулердегі және тіркеуден кейінгі тәжірибеде байқалған жағымсыз әсерлер жөніндегі деректер бар. Зерттеушілердің анықтауы бойынша, клиникалық зерттеулерде препаратты қолданумен байланысты байқалған аталған жағымсыз құбылыстардың туындау жиілігі (туындау жиілігі $\geq 1\%$) емдеудің алғашқы жылы ішінде дутастеринмен емделген пациенттерде, плацебо қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, жоғары болды. Тіркеуден кейін қолдану

тәжірибесіндегі жағымсыз құбылыстар тіркеуден кейінгі есеп беру кезінде кездейсоқ табылды; сондықтан олардың туындауының нақты жиілігі белгісіз.

Өте жиі ($\geq 1/10$); *Жиі* ($> 1/100, < 1/10$); *Жиі емес* ($> 1/1,000, < 1/100$); *Сирек* ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$); *Өте сирек* ($< 1/10,000$); *белгісіз* (қолда бар деректер арқылы баға беру мүмкін емес).

Ағзалар жүйесі	Жағымсыз реакция	Клиникалық зерттеу деректерінен туындаған жиілігі	
		Емдеудің 1 жылы ішінде туындау жиілігі (n=2167)	Емдеудің 2 жылы ішінде туындау жиілігі (n=1744)
Ұрпақ өрбіту жүйесі және сүт бездері қызметі бұзылулары	Импотенция*	6.0%	1,7%
	Либидоның өзгеруі (төмендеуі)*	3.7%	0,6%
	Эякуляция бұзылуы*^	1,8%	0,5%
	Сүт безінің бұзылуы +	1,3%	1,3%
Иммундық жүйенің бұзылуы	Аллергиялық реакциялар, бөртпені, қышынуды, есекжемді, жергілікті ісінуді және ангионевроздық ісінуді қоса	Тіркеуден кейінгі деректерге сәйкес туындау жиілігі	
		Белгісіз	
Психикалық бұзылыстар	Депрессия	Белгісіз	
Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылулар	Алопеция (көбінесе денедегі түктердің жойылуы), гипертрихоз.	Сирек	
Ұрпақ өрбіту жүйесі және сүт бездері қызметінің бұзылулары	Аталық бездің ауыруы және ісінуі	Белгісіз	

* Сексуальді функцияның бұзылуымен байланысты жағымсыз реакциялар дутастеридпен емдеумен астасады (монотерапияны және тамсулозинмен біріктірілімін қоса). Осы жағымсыз реакциялар емдеуді тоқтатқаннан кейін де жалғасуы мүмкін. Олардың ұзақтығына дутастеридтің ықпалы белгісіз.

^ эякулят көлемінің төмендеуін қоса

+ сүт безінің аурушандығын және оның гипертрофиясын қоса.

АВОДАРТ ТАМСУЛОЗИН АЛЬФА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫМЕН БІРІКТІРІЛІМІ

Төрт жылдық клиникалық CombAT зерттеулерінің деректеріне сәйкес (препараттарды салыстыру: тәулігіне 1 рет дутастерид 0,5 мг (n=1623); тамсулозин 0,4 мг (n=1611); және олардың біріктірілімімен емдеу), зерттеушілердің анықтауы бойынша, клиникалық зерттеулерде емдеудің алғашқы, екінші, үшінші және төртінші жылдары ішінде препаратты қолданумен байланысты байқалған кез келген жағымсыз құбылыстардың жиілігі дуастеридті / тамсулозинді біріктіріп емдегенде, сәйкесінше, 22%, 6%, 4% және 2%; дутастеридпен монотерапияда 15%, 6%, 3% және 2%; тамсулозинмен монотерапияда 13 %, 5%, 2% және 2% құрады. Емдеудің алғашқы жылында біріктірілген ем тобындағы жағымсыз реакциялардың өте жоғары жиілігі

ұрпақ өрбіту жүйесі тарапынан бұзылудың, атап айтқанда, эякуляцияның осы топта байқалған осы топта байқалған бұзылуларының өте жоғары жиілігімен байланысты болды.

Зерттеушілердің анықтауы бойынша, CombAT зерттеулерінде емдеудің алғашқы жылы ішінде препаратты қолданумен байланысты келесі жағымсыз реакциялар (туындау жиілігі 1%-дан асатын немесе оған тең) жөнінде мәлімделді; емдеудің төрт жылы ішінде туындау жиілігі төмендегі кестеде көрсетілген:

Ағзалар жүйесі бойынша жіктеу	Жағымсыз реакция	Емдеу барысында туындаған жиілік			
		1 жыл	2 жыл	3 жыл	4 жыл
	Біріктірілім ^a (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)
Орталық жүйке жүйесінің бұзылулары	Бас айналу				
	Біріктірілім ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,2%
	Дутастерид	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Тамсулозин	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
Жүрек-қан тамыр жүйесінің бұзылуы	Жүрек функциясының жеткіліксіздігі (Біріктірілген түсінік ^b)				
	Біріктірілім ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Дутастерид	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Тамсулозин	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
Ұрпақ өрбіту жүйесі және сүт бездері қызметінің бұзылулары	Импотенция ^c				
	Біріктірілім ^a	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Дутастерид	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Тамсулозин	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	Либидоның өзгеруі (төмендеуі) ^c				
	Біріктірілім ^a	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Дутастерид	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Тамсулозин	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
	Эякуляцияның бұзылулары ^{c ^}				
	Біріктірілім ^a	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
	Дутастерид	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Тамсулозин	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	Сүт безінің бұзылуы ^d				
	Біріктірілім ^a	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%
	Дутастерид	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%

	Тамсулозин	0,8%	0,4%	0,2%	0%
--	------------	------	------	------	----

^a Біріктірілім — тәулігіне 1 рет 0,5 мг дутастерид плюс тәулігіне 1 рет 0,4 мг тамсулозин

^b «Жүрек функциясының жеткіліксіздігі» термині жүрек функциясының іркілген жеткіліксіздігін, сол жақ қарынша функциясының жеткіліксіздігін, сол жақ қарынша функциясының жедел жеткіліксіздігін, кардиогендік шокты, оң жақ қарынша функциясының жеткіліксіздігін, оң жақ қарынша функциясының жедел жеткіліксіздігін, қарыншалар функциясының жеткіліксіздігін, жүрек-өкпе функциясының жеткіліксіздігін, іркілген кардиомиопатияны қамтиды.

^c Сексуальді функцияның бұзылуымен байланысты жағымсыз реакциялар, дутастеридпен емдеумен (монотерапияны және тамсулозинмен біріктірілімін қоса) астасады. Осы жағымсыз реакциялар емдеуді тоқтатқаннан кейін де жалғасуы мүмкін. Олардың ұзақтығына дутастеридтің ықпалы белгісіз.

^d Сүт бездерінің аурушандығын және оның гипертрофиясын қоса.

^e Эякулят көлемінің азаюын қоса.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- әйелдер мен балаларды емдеу.
- дутастеридке, 5-альфа-редуктазаның басқа да тежегіштеріне, сояға, арахиске немесе препараттың басқа да компоненттеріне жоғары сезімталдық.
- бауыр функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге.

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Аводарт Р₄₅₀ цитохромының ферменттік жүйесінің СYP3A4 изоферментімен метаболизденеді. СYP3A4 тежегіштерінің қатысуымен қанда Аводарт концентрациясы артуы мүмкін.

СYP3A4 тежегіштері верапамилмен және дилтиаземмен бір мезгілде қолданғанда клиренсінің төмендегені байқалады (сәйкесінше, 37% және 44%). Сонымен бірге амлодипин, кальций өзекшелерінің басқа блокаторы Аводарттың клиренсін азайтпайды.

Аводартты және СYP3A4 тежегіштерін бір мезгілде қолданғанда оның клиренсінің азаюы және кейіннен қандағы концентрациясының жоғарылауы қауіпсіздік шегі ауқымының кеңдігінен маңызды болып табылмайды, сондықтан оның дозасын төмендету қажеттілігі жоқ.

Аводарт адамның Р₄₅₀ цитохромы жүйесінің келесі: СYP1A2, СYP2A6, СYP2E1, СYP2C8, СYP2C9, СYP2C19, СYP2B6 немесе СYP2D6 изоферменттерімен метаболизденбейді.

Аводарт дәрілік препараттардың метаболизміне қатысатын, адамның Р₄₅₀ цитохромы жүйесінің ферменттерін тежемейді.

Аводарт варфаринді, аценокумаролды, фенпрокумонды, диазепамды және фенитоинды олардың плазма ақуыздарымен байланысқан жерлерінен ығыстырмайды, ал осы препараттар өз кезегінде оны да ығыстырмайды. Сондай-ақ Аводартпен тамсулозин, теразозин, варфарин, дигоксин және холестирамин препараттары өзара әрекеттеспейді.

Аводартты гиполлипидемиялық препараттармен, АӨФ тежегіштерімен, бета-блокаторлармен, кальций өзектерінің блокаторларымен, кортикостероидтармен, диуретиктермен, қабынуға қарсы стероидты емес препараттармен, фосфодиэстераза тежегіштерінің V типімен және хинолонды антибиотиктермен бір мезгілде қолданғанда қандай да болсын клиникалық тұрғыдан маңызды дәрілік өзара әрекеттесулер байқалмайды.

Айрықша нұсқаулар

Біріктірілген емді жағымсыз реакциялардың туындау қаупінің потенциалды жоғарылауымен байланысты пайда/қаупіне (жүрек функциясының жеткіліксіздігі қоса) мұқият баға берілгеннен кейін және, монотерапияны қоса, емдеудің альтернативті нұсқаларын қарастырғаннан кейін тағайындауға болады.

Қуықасты бездерінің обыры және қуықасты бездерінің қатерлілік дәрежесі жоғары обыры

Дутастеридті қолдану мен қуықасты бездері обырының жоғары сатылары (Глисон шкаласы бойынша 8–10 балл) арасында себептік өзара байланыс анықталмаған. Алайда, қолда бар деректер бойынша, Аводарт қабылдап жүрген еркектерді қуықасты бездері обырының туындау қаупімен байланысты ұдайы тексеріп отыру керек.

Простаталық спецификалық антиген (ПСА)

ПСА концентрациясы қуықасты бездері обырын анықтау үшін скринингтік үдерістің маңызды компоненті болып табылады. 6 ай емдеуден соң Аводарт науқаста плазмалық ПСА деңгейін орта есеппен 50%-ға төмендетуге қабілетті.

Аводарт қабылдап жүрген пациенттерде осы препаратпен емдеуден кейін 6 айдан соң ПСА-ның бастапқы деңгейін анықтау қажет. Ақырында осы деңгейді ұдайы тексеріп отыру ұсынылады. Аводартты қолданған кезде ПСА деңгейінің ең төмен мәннен кез келген дәлелді жоғарылауы қуықасты бездері обырының бар екендігінің немесе Аводарт препаратымен емдеу режимін сақтамаудың айғағы болуы мүмкін және, тіпті ПСА көрсеткіштері 5-альфа-редуктаза тежегіштерімен емделмеген еркектерде қалып шегінде болса да, мұқият зерттеуді қажет етеді. Аводарт қабылдап жүрген науқастарда ПСА көрсеткіштерін талдауды салыстыру үшін бұдан бұрынғы ПСА көрсеткіштерін ескерген жөн.

Аводарт препаратын қолдану бастапқы жаңа мәндері анықталғаннан кейін қуықасты бездері обырының диагностикасы үшін ПСА деңгейін пайдалануға ықпалын тигізбейді.

Плазмалық ПСА-ның жалпы деңгейі емдеуді аяқтағаннан кейін 6 ай ішінде бастапқы мәніне оралады. Бос ПСА мен жалпы ПСА деңгейінің арақатынасы Аводартпен емдегеннің өзінде тұрақты болып қалады. Сондықтан егер Аводарт қабылдап жүрген науқаста дәрігер қуықасты бездерінің обырын анықтау үшін бос ПСА пайызын пайдалану мәселесін шешетін болса, оның мәндеріне түзету жүргізу қажет емес.

Дутастеридпен емдеу курсы бастар алдында және емдеу кезінде мезгіл-мезгіл пациентке саусақпен ректальді тексеру жүргізу, сондай-ақ қуықасты бездерінің обырын анықтаудың басқа да әдістерін пайдалануы керек.

Жүрек-қантaмыр жүйесіне жағымсыз реакциялар

Жүрек функциясы жеткіліксіздігінің жиілігі белсенді түрде емделген пациенттер арасында, плацебо қабылдағандармен салыстырғанда, төмен болды, ал дутастерид немесе α -адренорецепторлар блокаторлары үшін қолжетімді басқа деректер жүрек-қантaмыр қаупінің жоғарылағаны туралы қорытындыны айғақтамайды.

Сүт бездерінің обыры

Клиникалық зерттеулер кезінде және постмаркетингтік кезеңде еркектерде сүт бездері обырының сирек жағдайлары жөнінде мәлімделген. Сонымен қатар эпидемиологиялық зерттеулер 5-альфа-редуктаза тежегіштерін қолданған кезде еркектерде сүт бездері

обырының даму қаупі ұлғаймайтындығын көрсетті. Пациенттер сүт бездер тіндеріндегі кез келген өзгерістерді, мысалы, емізікшеден бөлінділердің бөлінуін немесе ісінуін дереу мәлімдеуі тиіс.

Герметикалық емес капсулалар

Дутастерид тері арқылы адсорбцияланады, сондықтан әйелдер және балалар герметикалық емес капсулалармен жанасуға жол бермеуі тиіс. Егер капсуладағы сұйықтық теріге тиіп кетсе, оны дереу сабындап, жуып-шайған жөн.

Бауыр функциясының жеткіліксіздігі

Дутастеридтің фармакокинетикасына бауыр функциясы жеткіліксіздігінің ықпалы зерттелген жоқ. Бауыр функциясының жеңіл немесе орташа жеткіліксіздігі бар пациенттерді дутастеридпен емдеуді абайлап жүргізген жөн.

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Дутастеридпен ем жүргізгенде қан сарысуындағы ПСА концентрациясы көрсеткіштерінің төмендегені жөніндегі мәліметтер және қуықасты бездерінің обырын анықтауға қатысты нұсқаулар 4.4 бөлімде берілген.

Дутастеридтің фармакокинетикасына басқа заттардың ықпалы

СУР3А4 және/немесе Р-гликопротеин тежегіштерімен бірге қолдану:

Дутастерид қарқынды түрде метаболизденеді. In vitro зерттеулер метаболизмнің СУР3А4 және СУР3А5 изоферменттермен катализденетіндігін көрсетеді. СУР3А4 күшті тежегіштерімен өзара әрекеттесуіне ресми зерттеулер жүргізілген жоқ. Ал сол кездегі популяциялық фармакокинетикалық бір зерттеудің нәтижелері верапамил немесе дилтиазем (СУР3А4 орташа тежегіші және Р-гликопротеин тежегіші) қабылдаған пациенттердің аздаған бөлігінде қан сарысуындағы дутастерид концентрациясының көрсеткіштері, басқа пациенттерге қарағанда, орта есеппен 1.6-1.8 есе жоғары болғанын айғақтады.

Дутастеридті СУР 3А4 ферментінің күшті тежегіштері болып табылатын (пероральді ритонавир, индинавир, нефазодон, итраконазол, кетоконазол сияқты) препараттармен бірге ұзақ уақытқа тағайындау дутастерид концентрациясының жоғарылауына әкелуі мүмкін. Дутастеридтің әсер етуі жоғарылағанда 5 α -редуктазаның әрі қарай тежелуі екіталай. Алайда, егер жағымсыз әсерлер байқалса, дутастеридті дозалау жиілігін азайтуды қарастыруға болады. Фермент тежелген жағдайда жартылай шығарылу кезеңі созылуы мүмкін екендігін, бұл бір мезгілде емдегенде жаңа тұрақты жағдайға жеткенше 6 айдан астам уақытты алуы мүмкін екендігін ескерген жөн.

Дутастеридтің 5 мг бір реттік дозасынан кейін бір сағаттан соң 12 г холестираминді енгізу дутастеридтің фармакокинетикасына ықпалын тигізген жоқ.

Басқа дәрілік заттардың фармакокинетикасына дутастеридтің ықпалы

Дутастерид варфариннің немесе дигоксиннің фармакокинетикасына ықпалын тигізбейді. Бұл дутастеридтің СУР2С9 изоферментті де, тасымалдаушы ақуыз Р-гликопротеинді де тежемейтіндігін /индукцияламайтындығын көрсетеді. In vitro дутастерид СУР1А2, СУР2D6, СУР2С9, СУР2С19 немесе СУР3А4 сияқты изоферменттерді тежемейді.

Дені сау еркектердің қатысуымен ұзақтығы екі апталық клиникалық кіші зерттеуде (N = 24) дутастеридті (тәулігіне 0.5 мг) қолдану тамсулозиннің және тетразозиннің

фармакокинетикасына ықпалын тигізген жоқ. Бұл зерттеуде фармакодинамикалық өзара әрекеттесулерді айғақтайтын нәтижелер алынған жоқ.

Фертильділік, жүктілік және емшек емізу

Әйелдерді емдеу үшін Аводартты қолдануға болмайды.

Жүктілік

5-альфа-редуктазаның басқа да тежегіштері сияқты, дутастерид тестостеронның дигидротестостеронға конверсиясын тежейді және әйелдің көтеріп жүрген еркек жынысты шаранасында сыртқы жыныстық ағзалардың дамуын тежеуі мүмкін (4.4. бөлімді қараңыз). Аводарттың тәуліктік 0,5 мг дозасын қабылдап жүрген пациенттердің тұқым сұйықтығынан дутастеридтің аздаған мөлшері анықталды. Дутастерид қабылдап жүрген пациенттің спермасымен әйел ананың жанасуы еркек жынысты шаранаға жағымсыз әсерін тигізуі мүмкін екендігі-еместігі белгісіз (жанасудың өте үлкен қаупі жүктіліктің алғашқы 16 аптасы ішінде орын алады).

5-альфа-редуктазаның барлық тежегіштері жағдайындағы сияқты, егер жүктілік басталса немесе жүкті болып қалғанына күдік бар болса, әйелдің препарат қабылдап жүрген еркектің спермасымен жанасуына мүшеқап жәрдемімен жол бермеу қажет.

Емшек емізу

Әйелдердің емшек сүтіне дутастеридтің өтетіндігі-өтпейтіндігі белгісіз.

Фертильділік

Дені сау еркектерде дутастеридтің сперма көрсеткіштерінің нашарлауына (сперматозоидтардың жалпы санының, эякулят көлемінің және сперматозоидтардың қозғалғыштығының азаюына) ықпал ететіні жөнінде мәлімделді. Еркектің фертильділігінің төмендеуі мүмкін екендігін жоққа шығаруға болмайды.

Көлік құралын немесе потенциалды қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне дәрілік препараттың ықпал ету ерекшеліктері

Фармакокинетикалық және фармакодинамикалық қасиеттерін ескерсек, дутастерид автомобильді және басқа да механизмдерді басқару қабілетіне ықпалын тигізбейді.

Артық дозалануы

Клиникалық зерттеу деректері бойынша, еріктілерде 7 күн бойы дутастеридтің тәулігіне 40 мг дейінгі бір реттік дозалары (емдік дозадан 80 есе жоғары) оларды қолданудың қауіпсіздігі тұрғысында мазасыздықты туындатқан жоқ. Клиникалық зерттеулер кезінде 6 ай бойы тәулігіне 5 мг доза дутастерид, тәулігіне 0,5 мг доза дутастеридті қолданумен салыстырғанда, қосымша жағымсыз реакциялардың пайда болуынсыз қолданылды. Спецификалық антидоты жоқ, сондықтан артық дозалануы мүмкін болған жағдайда симптомдық және демеуші ем жүргізіледі.

Шығарылу түрі және қаптамасы

0,5 мг капсулалар. Ламинацияланған поливинилхлоридті /поливинилдихлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамада 10 капсуладан. Пішінді ұяшықты 3 қаптама медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау шарттары

30 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

4 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А., Польша

Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań

Тіркеу куәлігінің иесі

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд., Ұлыбритания

980 Gread West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, United Kingdom

Тауарлық белгілерді иемдену құқығы GSK компаниясы тобына тиесілі

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасы жөніндегі шағымдарды қабылдайтын және тіркеуден кейін дәрілік заттың қауіпсіздігін бақылауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс жасау деректері (телефон, факс, электронды пошта)

«ГСК Қазақстан» ЖШС

050059, Алматы қ., Назарбаев даңғ., 273

Телефон нөмірі: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Факс нөмірі: + 7 727 258 28 90

Электронды пошта: ru.safety@gsk.com

Медициналық қолдану жөніндегі бекітілген нұсқаулықты www.dari.kz сайтынан да қарауға болады