

TƏSDİQ EDİLMİŞDİR  
Azərbaycan Respublikası  
Səhiyyə Nazirliyi  
Farmakoloji və Farmakopeya  
Ekspert Şurasının sədri

E.M.Ağayev

“13” Sentyabr 2021-ci il

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

**DUODART** 0,5 mq/0,4 mq kapsullar  
DUODART

**Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı:** Dutasteride-tamsulosin hydrochloride

### **Tərkibi**

#### ***Yumşaq jelatin kapsulun tərkibi***

*Təsiredici maddə:* dutasteride 0.5 mq

*Köməkçi maddələr:* kapril/kaprik turşusunun mono və diqliseridləri, butilhidroksitoluol (E321)

*Kapsul örtüyünün tərkibi:* jelatin, qliserol, titan dioksid (E171), sari dəmir oksidi (E172), orta zəncirli triqliseridlər (OZT), lesitin

#### ***Tamsulosin hidroxloridlə pelletlərin tərkibi***

*Pelletin nüvəsi*

*Təsiredici maddə:* tamsulosin hidroxlorid 0.4 mq

*Köməkçi maddələr:* mikrokristallik sellüloza, metakril turşusunun etil akrilat kopolimeri (1:1) 30% dispersiyası, talk, trietil sitrat

*Pelletin örtüyü:*

Metakril turşusunun etil akrilat kopolimeri (1:1) 30% dispersiyası, talk, trietil sitrat

#### ***Hipromellozadan bərk kapsul***

Karragenan (E407), kalium xlorid, titan dioksid (E171), qırmızı dəmir oksidi (E172), FD&C sarı 6 (E110), təmizlənmiş su, hipromelloza (2910), karnaub mumu, qarğıdalı nişastası

#### ***Hipromellozadan bərk kapsulun qara mürəkkəbin tərkibi (SW-9010 və ya SW-9008)***

Şellak, propilen qlikol, qara dəmir oksidi (E172), kalium hidrokksid.

### **Təsviri**

Qəhvəyi rəngli gövdəsi və üzərində qara mürəkkəblə 'GS 7CZ' yazısı olan narıncı rəngli qapağı olan uzunsov bərk kapsullardır.

### **Farmakoterapevtik qrupu**

Prostat vəzinin xoşxassəli hipertrofiyasının müalicəsi üçün preparatlar.

Alfa-adrenoreseptor antaqonistləri. Tamsulozin və dutasterid.

**ATC kodu:** G04CA52.

### **Farmakoloji xüsusiyyətləri**

#### ***Farmakodinamikası***

DUODART prostat vəzinin xoşxassəli hipertrofiyası (PVXH) olan xəstələrdə simptomları yaxşılaşdırmaq üçün komplementar təsir mexanizminə malik 2 dərman vasitəsinin kombinasiyasıdır: dutasterid, 5 $\alpha$ -reduktazanın ikili inhibitorudur (5 ARI), tamsulozin hidroxlorid isə  $\alpha_{1a}$ -adrenoreseptorlarının antaqonistidir.

DUODARTın fiksə olunmuş kombinasiyasının farmakodinamikası dutasterid və tamsulozinin ayrı-ayrı komponentlər şəklində farmakodinamikasından fərqlənir.

#### *Dutasterid*

Dutasterid 5 alfa-reduktazanın ikili inhibitorudur. O, testosteronun 5 alfa-dihidrotestosterona (DHT) çevirən 5 alfa-reduktazanın 1-ci və 2-ci Tip izofermentlərini inhibə edir. DHT prostat vəzinin vəzili toxumasının hiperplaziyası üçün cavabdeh olan əsas androgendir.

Dutasterid DHT səviyyəsini azaldır, prostat vəzinin həcmi kiçildir, aşağı sidik yolları ilə bağlı simptomları və sidik axını yaxşılaşdırır, sidiyin kəskin ləngiməsi (SKL) və prostat vəzinin xoşxassəli hiperplaziyası (PVXH) ilə bağlı cərrahi əməliyyatların riskini azaldır.

Dutasteridin DHT-ı azaldan gündəlik dozasının maksimal təsiri dozadan asılıdır və 1-2 həftə ərzində müşahidə olunur. Dutasteridin gündəlik 0,5 mq dozada qəbulundan 1 və 2 həftə sonra DHT-in zərəabda orta konsentrasiyaları müvafiq olaraq 85% və 90% azalmışdır. PVXH zamanı gündəlik 0,5 mq dutasteridlə müalicə alan xəstələrdə DHT-ın orta azalması 1 il ərzində 94% və 2-ci ildə 93%, zərəabda testosteronun orta artımı isə həm birinci, həm də ikinci ildə 19% təşkil etmişdir. Bu effekt 5 alfa-reduktazanın inhibisiyasının nəticəsidir və heç bir əlavə təsirə səbəb olmamışdır.

#### *Tamsulozin*

Tamsulozin prostat vəzinin stromasının və sidik kisəsinin boynunun sayə əzələsinin  $\alpha_{1a}$ -adrenergik reseptorlarını inhibə edir. Prostat vəzinin  $\alpha_1$ -reseptorlarının təqribən 75%-i  $\alpha_{1a}$  yarım tipinə aiddir.

Tamsulozin prostat vəzinin və sidik kisəsinin sayə əzələsində gərginliyi azaldaraq maksimal sidik axını artırır və beləliklə də obstruksiyanı azaldır. O, həmçinin yaranmasında sidik kisəsinin qeyri-stabilliyi və aşağı sidik yollarının sayə əzələlərinin gərginliyinin mühüm rol oynadığı qıcıqlanma və obstruksiya simptomlarının kompleksini yaxşılaşdırır.  $\alpha_1$ -Adrenergik reseptorların blokatorları periferik müqaviməti azaldaraq qan təzyiqini aşağı sala bilər.

#### ***Farmakokinetikası***

Dutasterid-tamsulozin və yanaşı istifadə edilən ayrı-ayrılıqda dutasterid və tamsulozin kapsulları arasında bioekvivalentlik nümayiş etdirilmişdir.

Tək doza ilə bioekvivalentlik tədqiqatı həm acqarına, həm də yeməkdən sonra aparılmışdır. Acqarına vəziyyətlə müqayisədə yeməkdən sonra dutasterid-tamsulozin kombinasiyasının tamsulosin komponentinin  $C_{max}$  göstəricisində 30% azalma müşahidə olunmuşdur. Tamsulozinin AUC göstəricisinə qida qəbulu təsir etməmişdir.

#### ***Sorulması***

##### *Dutasterid*

Dutasterid yumşaq jelatin kapsul şəklində oral yolla qəbul edilir. 0,5 mq tək doza qəbulundan sonra dutasteridin zərəabda ən yüksək konsentrasiyası 1-3 saat ərzində müşahidə olunur. 2 saatlıq venadaxili infuziya ilə müqayisədə kişilərdə mütləq biomənimsənilməsi təqribən 60% təşkil edir. Qida qəbulu dutasteridin biomənimsənilməsinə təsir etmir.

##### *Tamsulozin*

Tamsulozin hidroxlorid bağırsaqlardan sorulur və demək olar ki tam biomənimsənilməyə malikdir. Tamsulozin hidroxlorid həm bir dəfəlik, həm də bir neçə dəfə qəbuldan sonra xətti kinetika nümayiş etdirir, gündə bir dəfə qəbul edildikdən sonra 5 ci gündə stabil davamlı konsentrasiyaya nail olunur. Tamsulozin hidroxloridin sorulması qida qəbulundan sonra azalır. Sorulmanı eyni səviyyədə saxlamaq üçün xəstə hər dəfə tamsulozin hidroxloridi eyni qida qəbulundan 30 dəqiqədən sonra qəbul etməlidir.

##### *Paylanması*

##### *Dutasterid*

Birdəfəlik və təkrar dozaların qəbulundan sonra əldə olunan farmakokinetik məlumatlar göstərir ki, dutasterid geniş həcmli paylanmaya (300-500 L) malikdir. Dutasteridin plazma zülalları ilə birləşmə dərəcəsi yüksəkdir (>99,5%). Gündəlik qəbul zamanı dutasteridin zərəabdakı konsentrasiyası 1 aydan sonra 65%, və 3 aydan sonra isə 90% stabil davamlı konsentrasiyaya

çatır. Gündə bir dəfə 0,5 mq dozada 6 ay qəbuldan sonra 40 nanoqram/mL ( $C_{ss}$ ) stasionar konsentrasiyasına nail olunur. Zərdabda olduğu kimi spermada da dutasteridin stasionar konsentrasiyasına 6 aydan sonra nail olunur. 52 həftəlik müalicədən sonra dutasteridin spermada konsentrasiyası orta hesabla 3,4 nanoqram/mL (0,4-14 nanoqram/mL arası) təşkil edir. Dutasteridin zərdabdan spermaya keçməsi orta hesabla 11,5% təşkil edir.

#### *Tamsulozin*

10 böyük sağlam kişiyə tamsulosin hidroxloridin venadaxili yeridilməsindən sonra paylanmasının orta zahiri tarazlıq paylanma həcmi 16 L təşkil etmişdir, bu isə onun bədənin hüceyrədən xaric mayelərə paylanmasını göstərir. Tamsulozin hidroxloridin insanın plazma zülalları, xüsusilə  $\alpha 1$  qlikoprotein turşusu (AAG) ilə birləşmə səviyyəsi çox yüksəkdir (94-99%), birləşmə konsentrasiyanın geniş diapazonunda xəttidir (20-600 nanoqram/mL).

#### *Biotransformasiyası*

##### *Dutasterid*

*In vitro şəraitdə* dutasterid  $P_{450}$  sitoxromunun CYP3A4 izofermenti vasitəsilə 2 kiçik monohidroksilləşmiş metabolitlərə parçalanır, lakin CYP1A2, CY2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 yaxud CYP2D6 vasitəsilə metabolizmə uğramır.

Mass spektrometrik cavabın qiymətləndirilməsinə əsasən stasionar konsentrasiyaya nail olunduqdan sonra insan zərdabında dəyişilməmiş dutasterid, 3 əsas metabolit (4'-hidroksidutasterid, 1,2-dihidro dutasterid və 6-hidroksidutasterid) və 2 kiçik metabolit (6,4'-dihidroksidutasterid və 15-hidroksidutasterid) aşkar olunmuşdur. Siçovulların zərdabında dutasteridin insan zərdabındakı 5 metaboliti aşkar olunmuşdur, buna baxmayaraq 6 və 15 vəziyyətlərində hidrosil əlavələrinin stereokimyası insanların və siçanların metabolitlərində məlum deyil.

#### *Tamsulozin*

İnsanlarda tamsulozin hidroxloridin [R(-) izomerinin] S(+) izomerə enantiometrik biokonversiyası baş vermir. Tamsulozin hidroxloridin çox hissəsi qaraciyərdə  $P_{450}$  sitoxrom sisteminin fermentləri vasitəsilə metabolizmə uğrayır, 10%-dən az hissəsi isə sidiklə dəyişməmiş şəkildə xaric olunur. Lakin insanlarda metabolitlərin farmakokinetik profili öyrənilməmişdir. *In vitro* tədqiqatların nəticələri göstərmişdir ki, tamsulozinin metabolizmində CYP3A4 və CYP2D6 sistemləri, həmçinin az miqdarda digər CYP izofermentləri iştirak edir. Dərman vasitələrini qaraciyərdə metabolizmə uğradan fermentlərin inhibisiyası tamsulozinin təsirinin artmasına səbəb ola bilər (*bax Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri və Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri bölmələrinə*). Böyrəklər vasitəsilə xaric olunmamışdan əvvəl tamsulozin hidroxloridin metabolitləri əsasən qlükuronid və ya sulfatlarla konyuqasiyaya uğrayır.

#### *Xaric olması*

##### *Dutasterid*

Dutasteridin intensiv olaraq metabolizmə uğrayır. İnsanlarda stasionar vəziyyətə çatanaqədək 0,5 mq/sutka dutasteridin oral qəbulundan sonra qəbul olunmuş dozanın 1,0%-dan 15,4%-dək (orta hesabla 5,4%-i) dutasterid şəklində nəcisə xaric olunur. Qalan hissəsi isə müvafiq olaraq 39%, 21%, 7% və 7%-ni təşkil edən dərman vasitəsilə ilə əlaqəli maddədən ibarət böyük metabolitlər və 6 kiçik metabolitlər (hər birinin payına 5%-dən az düşür) şəklində nəcisə xaric olunur.

Dutasteridin çox az hissəsi (dozanın 0,1%-dən azı) dəyişilməmiş şəkildə insan sidiyində aşkar olunur.

Terapevtik konsentrasiyalarda dutasteridin terminal yarımparçalanma dövrü 3-5 həftədir. Müalicənin dayandırılmasından sonra 4-6 ay ərzində zərdabda aşkar olunur (0,1 nanoqram/mL-dən çox).

Zərdabda az konsentrasiyalarda (3 nanoqram/mL-dən az) dutasterid həm konsentrasiyadan asılı olan, həm də olmayan xaric olma yolları ilə sürətlə təmizlənir. 5 mq və ya daha az birdəfəlik dozalarda sürətlə xaric olunur və yarımparçalanma dövrü qısa olub, 3-9 gün təşkil edir.

Zərdabda konsentrasiyası 3 nanoqram/mL -dən çox oluqda, dutasterid əsasən xətti, doymamış yolla yavaş xaric olunur (0,35-0,58 l/saat), terminal yarımparçalanma dövrü 3-5 həftədir. Terapevtik konsentrasiyalarda 0,5 mq/sutka dozanın təkrar istifadəsinə sonra daha ləng klirens üstünlük təşkil edir, ümumi klirens xəttidir və konsentrasiyadan asılı olmur.

#### *Tamsulozin*

Tamsulozinin yarımparçalanma dövrü 5-7 saatdır. Təqribən 10%-i sidiklə dəyişilməmiş şəkildə xaric olunur.

#### *Yaşlılar*

##### *Dutasterid*

Dutasteridin farmakokinetikası və farmakodinamikası 24-87 yaşlı 36 sağlam kişi üzərində, 5 mq birdəfəlik dozanın qəbulundan sonra öyrənilmişdir. Dutasteridin təsirini əks etdirən AUC və  $C_{max}$  göstəricilərini müxtəlif yaş qruplarında müqayisəsi zamanı statistik fərq yox idi. 50-69 yaş qrupunda prostat vəzinin xoşxassəli hiperplaziyası olan (PVXH) ən çox rast gəlinədiyi kişilərin daxil olduğu 70 yaşdan yuxarı yaş qrupla müqayisədə yarımparçalanma dövrü statistik olaraq fərqlənmirdi. Dərman vasitəsinin DHT-ın azalması ilə özünü göstərən təsirində də yaş qrupları arasında fərq müşahidə olunmurdu. Nəticələr göstərmişdir ki, dutasteridin dozasını yaşa görə korreksiya etməyə ehtiyac yoxdur.

#### *Tamsulozin*

Tamsulozin hidroxloridin ümumi təsirinin (AUC) və yarımparçalanma dövrünün çarpaz tədqiqatının müqayisəsi göstərmişdir ki, tamsulozin hidroxloridin farmakokinetik paylanması cavan, sağlam kişi könüllülərlə müqayisədə yaşlı kişilərdə bir qədər uzana bilər. Daxili klirens tamsulozin hidroxloridin AAG ilə birləşməsindən asılı deyil, lakin yaşla əlaqədar azalaraq, 20-32 yaşlı şəxslərlə müqayisədə 55-75 yaşlı şəxslərdə ümumi ekspozisiyanın (AUC) 40% daha yüksək olmasına səbəb olur.

#### *Böyrək çatışmazlığı*

##### *Dutasterid*

Böyrək çatışmazlığının dutasteridin farmakokinetikasına təsiri öyrənilməmişdir. Lakin 0,5 mq sabit dutasetrid dozasının 0,1%-dən az hissəsi sidiklə xaric olunur, buna görə də böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə dozanın korreksiyasına ehtiyac yoxdur.

#### *Tamsulozin*

Tamsulozin hidroxloridin farmakokinetikası 6 nəfər yüngül-orta ( $30 \leq CL_{cr} < 70$  mL/dəq/1.73m<sup>2</sup>), yaxud orta-ağır dərəcəli ( $10 \leq CL_{cr} < 30$  mL/dəq/1.73m<sup>2</sup>) böyrək çatışmazlığı olan 6 nəfərdə və 6 sağlam ( $CL_{cr} > 90$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>) insanda müqayisə olunmuşdur. AAG ilə birləşmə dərəcəsindən asılı olaraq tamsulozin hidroxloridin ümumi plazma konsentrasiyasında fərqin müşahidə edilməsinə baxmayaraq, birləşməmiş (aktiv) tamsulozin hidroxloridin konsentrasiyası, həmçinin daxili klirens demək olar ki, dəyişməmişdir. Buna görə də böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə tamsulozin hidroxloridin kapsulasının dozasında korreksiyaya ehtiyac yoxdur. Buna baxmayaraq terminal mərhələdə böyrək çatışmazlığı olan ( $CL_{cr} < 10$  mL/dəq/1.73m<sup>2</sup>) xəstələr tədqiq olunmamışdır.

#### *Qaraciyər çatışmazlığı*

##### *Dutasterid*

Qaraciyər çatışmazlığının dutasteridin farmakokinetikasına təsiri öyrənilməmişdir (*bax Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri bölməsinə*). Dutasterid intensiv olaraq metabolizmə uğradığı üçün, qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə ekspozisiyası da yüksək ola bilər.

#### *Tamsulozin*

Tamsulozin hidroxloridin farmakokinetikası 8 nəfər orta dərəcəli qaraciyər disfunksiyası olan (Çayld-Pyu klassifikasiyası: Avə B dərəcəsi) və 8 nəfər sağlam şəxsə müqayisə edilmişdir. AAG ilə birləşmə dərəcəsinin dəyişməsi nəticəsində tamsulozin hidroxloridin plazmada ümumi konsentrasiyasında dəyişikliyin müşahidə olunmasına baxmayaraq, daxili klirensində yüngül dəyişiklik (32%) istisna olmaqla, birləşməmiş (aktiv) tamsulozin hidroxloridin konsentrasiyasında nəzərə çarpacaq dəyişiklik müşahidə olunmamışdır. Buna görə də orta dərəcəli qaraciyər

disfunksiyası olan xəstələrdə tamsulozin hidroxloridin dozasının korreksiyasına ehtiyac yoxdur. Ağır dərəcəli qaraciyər disfunksiyası olan xəstələrdə tamsulozin hidroxlorid tədqiq olunmamışdır.

#### *Klinikayaqədərki təhlükəsizlik məlumatları*

DUODART la bağlı klinikaya qədər tədqiqatlar aparılmamışdır. Dutasterid və tamsulozin hidroxlorid ayrı-ayrılıqda heyvanlar üzərində toksiklik testləri ilə geniş öyrənilmişdir, nəticələr 5 alfa-reduktaza inhibitorları və  $\alpha$ -adrenoblokatorların məlum farmakoloji təsirlərinə uyğundur. Aşağıdakı məlumatlar hər bir komponent haqqında ayrı-ayrılıqda verilən məlumatlara əsaslanır.

#### *Karsinogenez, mutageniz*

Dutasterid və tamsulozin hidroxlorid *in vitro* və *in vivo* şəraitdə aparılan geniş diapazonlu testlərdə heç bir genotoksiklik göstərməmişdir.

#### *Dutasterid*

Siçovullar üzərində aparılan karsinogenlik üzrə tədqiqatlarda yüksək dozalarda (klinik təsirin 158 misli qədər) dutasterid xayalarda xoşxassəli interstisial şiş hüceyrələrinin artmasına səbəb olmuşdur. Lakin siçovullarda interstisial hüceyrələrin hiperplaziyası və adenomanın əmələ gəlməsində iştirak etdiyi ehtimal olunan endokrin mexanizmlərin insanlarla əlaqəsi yoxdur. Siçanlar üzərində aparılan karsinogenlik tədqiqatında şiş profilinə klinik əhəmiyyət kəsb edən təsir olmamışdır.

#### *Tamsulozin*

Siçanlar və siçovullar üzərində aparılan karsinogenlik tədqiqatlarında tamsulozin hidroxlorid dişilərdə süd vəzisi toxumasının proliferativ dəyişikliklərinin artmasına səbəb olmuşdur. Bu nəticələrin hiperprolaktinemiya ilə əlaqədar olması ehtimal olunur və yalnız yüksək dozada baş verir, klinik əhəmiyyət kəsb etmir.

#### *Reproduktiv toksikologiya*

#### *Dutasterid*

Dutasterid erkək siçovullarda fertilliyin geriyə dönən azalmasına səbəb olur. Bu, 5 alfa-reduktaza inhibisiyasının əlavə reproduktiv üzvlərə farmakoloji təsiri ilə əlaqədardır. Bu təsirin klinik əhəmiyyətə malik olmadığı hesab edilir, belə ki spermatozoidlərin əmələ gəlməsinə, konsentrasiyasına və ya hərəkətliliyinə təsir etmirdi.

Oral yolla dutasterid alan siçovul və dovşanların erkək döllərində xarici cinsiyyət üzvlərində feminizasiya qeydə alınmışdır. Lakin hamilə Rezus meymunlarına embriofatal inkişaf dövründə 2010 nanoqram/heyvan/sutka dozaya qədər dutasteridin venadaxili yeridilməsi ana və döl üçün əlavə toksikliyə səbəb olmamışdır. Bu doza çəkisi 50 kq olan qadına dutasteridlə müalicə alan kişinin 5 mL spermasının təsirinə bərabər (100% absorbsiyanı nəzərə alaraq), potensial maksimal gündəlik dozanın ən az 186 mislinə (nanoqram/kq əsasında) uyğundur.

#### *Tamsulozin*

Tamsulozin hidroxloridin yüksək dozaları erkək siçovullarda ferilliyin geriye dönən azalmasına səbəb olmuşdur. Bu təsirin spermanın tərkibinin və ya ejakulyasiyanın pozulması ilə əlaqədar olması ehtimal olunur. Tamsulozinin spermatozoidlərin sayına və ya funksiyasına təsiri tədqiq edilməmişdir.

Tamsulozinin hidroxloridin hamilə siçovullara və dovşanlara terapevtik dozadan yüksək dozada təyini dölə zərərli təsir göstərməmişdir.

#### *Klinik tədqiqatlar*

Aşağıdakı məlumatlar dutasterid və tamsulozinin ayrı-ayrılıqda, yaxud yanaşı təyini zamanı alınan məlumatlara uyğundur.

*AVODART* 0,5 mq/sutka, tamsulozin 0,4 mq/sutka və ya *AVODART* 0,5 mg və 0,4 mq tamsulozinin birgə təyini prostat vəzisi böyümüş (30 cc-yə bərabər və ya böyük) 4844 kişi üzərində çoxmərkəzli, ikili kor, paralel qrup tədqiqatında 4 il ərzində öyrənilmişdir.

2 illik müalicə müddətində effektivliyin əsas son nöqtəsi əlamətlərin prostat vəzinin simptomlarının beynəlxalq şkalasına görə (İPSS) başlanğıc göstəricilərə nisbətən yaxşılaşma səviyyəsi götürülmüşdür. Tamsulozin və dutasteridin yanaşı istifadəsi, bu dərman vasitələrinin ayrı-ayrılıqda istifadəsinə nisbətən simptomlara daha yaxşı təsir etmişdir. 2 il ərzində yanaşı

müalicədən sonra simptomlar şkalasında başlanğıc göstəricilərə nisbətən -6,2 vahidə qədər statistik əhəmiyyət kəsb edən yaxşılaşma müşahidə olunmuşdur. Simptomların yaxşılaşmasının orta korreksiya olunmuş göstəricisi *AVODART* üçün -4,9 vahid, tamsulozin üçün isə -4,3 vahid təşkil edir.

Başlanğıc göstəriciyə nisbətən axın sürətinin korreksiya olunmuş orta göstəricisi kombinasiya üçün 2,4 ml/san, *AVODART* üçün 1,9 ml/san və tamsulozin üçün 0,9 ml/san olmuşdur. Başlanğıc səviyyə ilə müqayisədə prostat vəzinin xoşxassəli hiperplaziyasına təsir indeksinin (BII) yaxşılaşmasının orta korreksiya olunmuş göstəricisi kombinasiya olunmuş terapiya üçün -2,1 vahid, *AVODART* üçün -1,7 vahid və tamsulozin üçün -1,5 vahid idi. Axın sürətində və BII-də bu yaxşılaşma hər iki preparatla monoterapiya alan qrupla müqayisədə kombinasiya olunmuş terapiya alan qrupda statistik cəhətdən daha əhəmiyyətli idi.

Prostat vəzinin ümumi həcmnin və keçid zonanın həcmnin azalması tamsulozidlə monoterapiya alan qrupa nisbətən, kombinasiya olunmuş müalicə alan qrupda daha çox statistik əhəmiyyətə malik idi.

4 illik müalicədən sonra effektivliyin ilkin son nöqtəsi ilk dəfə kəskin sidik ləngiməsinin yaranması və ya PVXH (prostat vəzinin xoşxassəli hiperplaziyası) ilə əlaqədar cərrahi müdaxiləyə qədər olan vaxt idi. 4 il terapiyadan sonra tamsulozidlə monoterapiya ilə müqayisədə, kombinasiya olunmuş terapiya kəskin sidik ləngiməsi və ya PVXH ilə əlaqədar cərrahi müdaxilə riskini əhəmiyyətli dərəcədə azaltmışdır (riskin 65,8% azalması  $p < 0,001$  [95% CI 54,7% - 74,1%]). 4 ildən sonra kəskin sidik ləngiməsi və ya PVXH ilə əlaqədar cərrahi əməliyyatların rastgəlmə tezliyi kombinasiya olunmuş terapiya alan qrupda 4,2% və tamsulozin olan qrupda 11,9% ( $p < 0,001$ ) təşkil etmişdir. *AVODART*-la monoterapiyaya nisbətən kombinasiya olunmuş terapiya kəskin sidik ləngiməsi və PVXH ilə əlaqədar cərrahi əməliyyatların riskini 19,6% azaldır; qruplar arasında fərq əhəmiyyətli deyildi ( $p = 0,18$  [95% CI -10,9-41,7%]). 4 ildən sonra kəskin sidik ləngiməsi və PVXH ilə əlaqədar cərrahi əməliyyatların rastgəlmə tezliyi kombinasiya olunmuş terapiya üçün 4,2% və *AVODART* üçün 5,2% təşkil edirdi.

Klinik proqres simptomların pisləşməsi (Prostat vəzi simptomlarının beynəlxalq şkalası - IPSS), PVXH ilə əlaqədar kəskin sidik ləngiməsi halları, sidik saxlamamazlığı, sidik yollarının infeksiyaları və böyrək çatışmazlığının vəhdəti ilə xarakterizə olunur. 4 ildən sonra Tamsulozidlə müqayisədə kombinasiya olunmuş terapiya klinik proqresin sürətini statistik cəhətdən əhəmiyyətli dərəcədə azaltmışdır ( $p < 0,001$ , riskin 44,1% azalması [95 % CI: 33,6- 53,0%]). Kombinasiya olunmuş terapiya, tamsulozin və *AVODART* üçün klinik proqresin sürəti müvafiq olaraq 12,6%, 21,5%, və 17,8% təşkil edir.

Başlanğıc göstəricilərə nisbətən simptomlar şkalasında (IPSS) yaxşılaşmanın statistik əhəmiyyətə malik orta korreksiya olunmuş göstəricisi 2-4 il saxlanırdı. Simptomlar şkalasında yaxşılaşmanın orta korreksiya olunmuş göstəricisi kombinasiya olunmuş terapiya üçün -6,3 vahid, *AVODART* la monoterapiya üçün -5,3, tamsulozidlə monoterapiya üçün isə -3,8 vahid olmuşdur.

4 illik müalicədən sonra başlanğıc göstəricələrlə müqayisədə axın sürətində yaxşılaşmanın orta korreksiya olunmuş göstəricisi ( $Q_{max}$ ) kombinasiya olunmuş terapiya üçün 2,4 ml/san, *AVODART* üçün 2,0 ml/san və tamsulozin üçün 0,7 ml/san olmuşdur. 6-cı aydan 48 ci aya qədər ( $p < 0,001$ ) hər 6 aydan bir qiymətləndirmə zamanı tamsulozidlə terapiya ilə müqayisədə kombinasiya olunmuş terapiyada  $Q_{max}$ -ın başlanğıc göstəricilərinə nisbətən yaxşılaşmasının orta korreksiya olunmuş göstəricisi statistik cəhətdən daha əhəmiyyətli idi. *AVODART* ilə müqayisədə kombinasiya olunmuş terapiya zamanı  $Q_{max}$ -ın başlanğıc göstəricilərə nisbətən yaxşılaşmasının korreksiya olunmuş orta göstəricisində statistik əhəmiyyətli fərq nəzərə çarpmırdı (48 ci ayda  $p = 0,050$ ).

4 ildən sonra BII sağlamlıq göstəricilərinin və PVXH ilə bağlı Sağlamlıq Statusunda (BHS) yaxşılaşmaya görə kombinasiya olunmuş terapiya tamsulozidlə və ya *AVODART* ilə monoterapiyaya nisbətən nəzərə çarpacaq dərəcədə üstün idi ( $p < 0,001$ ). Başlanğıc göstəricilərə nisbətən BII-nin yaxşılaşmasının korreksiya olunmuş orta göstəricisi kombinasiya üçün -2,2 vahid, *AVODART* üçün -1,8, tamsulozin üçün -1,2 vahid olmuşdur. Başlanğıc göstəricilərə

nisbətən BHS-ın yaxşılaşmasının korreksiya olunmuş orta göstəricisi kombinasiya üçün -1,5 vahid, *AVODART* üçün -1,3, tamsulosin üçün -1,1 vahid olmuşdur.

4 illik müalicədən sonra prostat vəzinin ümumi həcmində və aralıq zonanın həcmində azalma tamsulozinlə monoterapiyaya nisbətən kombinasiya olunmuş terapiya zamanı statistik cəhətdən daha əhəmiyyətli idi.

#### *Dutasterid*

0,5 mq/sutka Dutasterid və ya plasebo təsiri prostat vəzisi böyümüş (30 cc-dən çox) 4325 kişi üzərində ilkin effektivlik üzrə 2 illik 3 çoxmərkəzli, plasebo nəzarətli, ikili kor tədqiqatda öyrənilmişdir.

Plasebo ilə müqayisədə dutasterid PVXH olan kişilərdə kəskin sidik ləngiməsi (AUR) və cərrahi əməliyyata ehtiyac riskini azaldaraq, eyni zamanda aşağı sidik yollarının simptomlarını (LUTS), sidik axınının maksimum sürətini ( $Q_{max}$ ) və prostat vəzinin həcmi statistiki cəhətdən əhəmiyyətli dərəcədə yaxşılaşdıraraq xəstəliyin progressivləşməsinə müalicə edir və qarşısını alır. LUTS,  $Q_{max}$  və prostat vəzinin həcmində bu yaxşılaşma 24 ay ərzində müşahidə edilir, LUTS və  $Q_{max}$ -in yaxşılaşması açıq geniş tədqiqatlarda növbəti 2 il ərzində də davam edir. Bundan əlavə, növbəti 2 il ərzində açıq, geniş tədqiqatlarda prostat vəzinin həcmi azalması müşahidə olunurdu.

#### *Ürək çatışmazlığı*

PVXH olan kişilərdə *AVODART* və tamsulozinin yanaşı təyini, yaxud *AVODART* və tamsulozinlə monoterapiya zamanı 4 illik müqayisədən sonra (CombAT tədqiqatı) kombinasiya olunmuş qrupda (14/1610, 0,9%) monoterapiya qrupuna nisbətən ürək çatışmazlığının rastgəlmə tezliyi daha yüksək idi: *AVODART*, 4/1623 (0,2%) və tamsulozin, 10/1611, (0,6%). İlk ürək çatışmazlığının əmələ gəlmə vaxtı üçün nisbi riskin qiymətləndirilməsi kombinasiya olunmuş terapiya üçün *AVODART* ilə monoterapiya ilə müqayisədə 3,57 [95% CI 1,17, 10,8] və tamsulozinlə müqayisədə 1,36 [95% CI 0,61, 3,07] idi.

İlkin PSA səviyyəsi 2,5-10,0 nq/ml olan və prostat vəzinin xərçənginə görə biopsiya nəticəsi neqativ olan, 50-75 yaşlı 8231 kişi üzərində aparılan 4 illik dutasteridlə plasebonu müqayisə edən, kimyəvi profilaktika tədqiqatında (REDUCE tədqiqatı) ilk ürək çatışmazlığı hadisəsi üçün nisbi riskin 1,91 [95% CI 1,04, 3,50] hesablanmasına görə plasebo ilə müqayisədə (16/4126, 0,4%) *AVODART* alan (30/4105, 0,7%) şəxslərdə ürək çatışmazlığının rastgəlmə tezliyi daha yüksək idi. Yanaşı olaraq alfa blokatorlar istifadəsinin retrospektiv analizində dutasteridlə alfa blokatorları yanaşı istifadə etməyən şəxslərlə müqayisədə, *AVODART* və alfa blokatorları istifadə edən şəxslərdə (12/1152, 1,0%) ürək çatışmazlığının rastgəlmə tezliyi daha yüksəkdir: alfa blokatorlarsız, yalnız *AVODART* (18/2953, 0,6%), plasebo və alfa blokator (1/1399, <0,1%), yalnız plasebo (15/2727, 0,6%). Dutasteridlə (təklidə və ya alfa blokatorla kombinasiyada) ürək çatışmazlığı arasında səbəb-nəticə əlaqəsi müəyyən edilməmişdir (*bax Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri bölməsinə*).

#### *Prostat vəzinin xərçəngi və yüksək dərəcəli şişlər*

İlkin olaraq prostat vəzi xərçənginə görə biopsiya nəticəsi neqativ olan və PSA 2,5-10,0 nq/mL olan, 50-75 yaşlı 8231 kişidə plasebo və *AVODART*-in 4 il ərzində müqayisəsi zamanı (REDUCE tədqiqatı) 6706 nəfərdə Qlison şkalasına əsasən dərəcəni müəyyən etmək üçün prostat vəzinin nazik iynə biopsiyasının nəticələri əldə edilmişdir. Tədqiqatda 1517 nəfərdə prostat vəzinin xərçəngi diaqnozu qoyulmuşdur. Hər iki müalicə qrupunda biopsiya ilə təyin olunan prostat vəzinin xərçənginin dərəcəsi aşağı idi (Qlison 5-6). Qlison 7-10 xərçənginin rastgəlmə tezliyində fərq yox idi ( $p=0,81$ ).

Qlison şkalası ilə 8-10 ballıq prostat vəzinin xərçənginin rastgəlmə tezliyi *AVODART* qrupunda ( $n=29$ , 0,9%), plasebo qrupuna nisbətən ( $n=19$ , 0,6%) daha yüksək idi ( $p=0,15$ ). 1-ci və 2-ci ildə Qlison şkalası ilə 8-10 ballıq prostat vəzinin xərçəngi ilə olan şəxslərin sayı *AVODART* qrupunda ( $n=17$ , 0,5%) və plasebo qrupunda ( $n=18$ , 0,5%) eyni idi. 3 və 4-cü illərdə *AVODART* qrupunda ( $n=12$ , 0,5%) plasebo qrupu ilə müqayisədə ( $n=1$ , <0,1%) Qlison şkalası ilə 8-10 ballıq prostat vəzinin xərçənginə daha çox rast gəlinirdi ( $p=0,0035$ ). Prostat vəzinin xərçənginin yaranması riski olan kişilərdə dutasteridin 4 ildən çox təsiri haqqında məlumat yoxdur. Qlison şkalası ilə 8-10 bal

olan prostat vəzisinin xərçəngi diaqnozu ilə şəxslərin faiz nisbəti tədqiqatın vaxt periodlarında (1-2 ci il və 3-4 cü il) *AVODART* qrupunda sabit qalmışdır (hər period üçün 0,5%), plasebo qrupunda isə 3-4 cü illərdə bu şəxslərin sayı 1ci və 2 ci ilə nisbətən azalmışdır (müvafiq olaraq <0,1% və 0,5%). Protokolla müəyyən edilmiş biopsiyaların aparılmadığı və prostat vəzinin xərçəngi diaqnozu yalnız səbəbli aparılan biopsiyaya əsaslanan 4 illik PVXH tədqiqatında (CombAT) Qlison şkalası ilə 8-10 bal olan xərçəngin rastgəlmə tezliyi *AVODART* üçün (n=8, 0,5%), tamsulozin üçün (n=11, 0,7%) və kombinasiyalı terapiya üçün (n=5, 0,3%) idi (*bax Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri bölməsinə*).

Əhali üzərində aparılan epidemioloji tədqiqatın nəticəsi (n=174,895) göstərmişdir ki, PVXH/LUTS müalicəsi üçün alfa-blokatorların istifadəsindən fərqli olaraq, 5-ARI-nın istifadəsi, prostat vəzi xərçəngindən ölüm riski ilə assosiasiya olunmur (müqayisəli risklərə görə korreksiya olunmuş zərər nisbəti: 0,85, 95% CI 0,72, 1,01). Oxşar nəticələr İngiltərədə prostat vəzi xərçəngi olan kişilər üzərində aparılan epidemioloji tədqiqatda (n=13,892) əldə edilmişdir (5-ARİ istifadə edənlərlə müqayisədə istifadə etməyənlərdə prostat vəzi xərçəngindən ölüm üçün korreksiya olunmuş zərər nisbəti: 0,86; 95% CI 0,69, 1,06). Health Professional's Follow-up Study (n=38,058) adlanan prospektiv kohort tədqiqatında da müəyyən edilmişdir ki, 5-ARI istifadəsi ölümə səbəb olan prostat vəzi xərçəngi ilə əlaqədar deyil (korreksiyaolunmuş zərər nisbəti (0,99; 95% CI 0,58, 1,69).

*Prostat spesifik antigeninə (PSA) və prostat vəzi xərçənginin təyin edilməsinə təsirləri*

REDUCE tədqiqatında prostat vəzi xərçənginə görə biopsiya nəticəsi mənfi və ilkin PSA 2,5-10,0 nq/mL olan xəstələrdə *AVODART*-la müalicədən 6 ay sonra xəstələr arasında geniş variabelliklə (standart meyllilik 30%) zərdabda PSA nın orta göstəricilərinin təqribən 50% azalmasına səbəb olmuşdur. 6 aydan sonra PSA-nın azalması tədqiqat zamanı biopsiya ilə təyin olunan prostat vəzi xərçəngi inkişaf edən və etməyən kişilər arasında eyni idi (*bax Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri bölməsinə*).

*Süd vəzisi xərçənginin rastgəlmə tezliyi*

*AVODART* la monoterapiya alan PVXH olan 3374 xəstə üzərində aparılan klinik tədqiqatda *AVODART*-la müalicə alan kişilərdən 2 nəfərində süd vəzisi xərçəngi əmələ gəlmişdir, onlardan birində 10 həftədən sonra, digərində isə 11 aydan sonra və 1 halda plasebodan sonra xərçəng müşahidə olunmuşdur. PVXH və prostat vəzinin xərçənginə görə ilkin biopsiya nəticəsi mənfi olan, ilkin PSA göstəricisi 2,5-10 nq/mL olan, 50-75 yaşlı 8231 nəfər kişi üzərində aparılan, *AVODART* üçün 17489 "pasiyent-il" və *AVODART* tamsulozin kombinasiyası üçün 5027 pasiyent-il təsirini təmin edən növbəti klinik tədqiqatlarda heç bir müalicə qrupunda süd vəzisi xərçəngi halları haqqında məlumatlar qeydə alınmamışdır.

Biri ABŞ-da (n=339 süd vəzisi xərçəngi halları və n=6,780 nəzarət qrupu), digəri İngiltərədə (n=398 süd vəzisi xərçəngi və n=3,930 nəzarət qrupu) aparılan tibb işçilərinin məlumatlarına əsaslanan, iki vəziyyət nəzarətli epidemioloji tədqiqatlarda göstərilmişdir ki, 5 ARİ-nin istifadəsi kişilərdə süd vəzisi xərçənginin yaranma riskini artırmır (*bax Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri bölməsinə*). İlk tədqiqatdan alınan nəticələr kişilərdə süd vəzisi xərçəngi ilə müsbət əlaqəni müəyyən etməmişdir (süd vəzisi xərçəngi diaqnozu qoyulana qədər  $\geq$  1il istifadə üçün nisbi risklər < 1 il istifadə ilə müqayisə edilmişdir: 0,70: 95% CI 0,34, 1,45). İkinci tədqiqatda 5-ARİ istifadəsi ilə əlaqədar süd vəzisi xərçənginin yaranma ehtimalının, bu preparatları istifadə etmədən yaranma ehtimalına nisbəti 1,08: 95% CI 0,62, 1,87) olmuşdur.

*AVODART*-ın uzun müddətli istifadəsi ilə kişilərdə süd vəzisi xərçənginin yaranma riski arasında əlaqə müəyyən edilməmişdir.

*Tamsulozin*

Tamsulozin prostat vəzi və sidik kanalında saya əzələlərin tonusunu azaldaraq, beləliklə də obstruksiyayı aradan götürərək, maksimal sidik axımını sürətlə (ilk həftədən başlayaraq) artırır. O, həmçinin qıcıqlanma və obstruksiya kimi simptomlar kompleksini yaxşılaşdırır. Bu simptomların əmələ gəlməsində sidik kisəsinin qeyri-stabilliyi və aşağı sidik yollarının saya əzələlərinin tonusu mühüm rol oynayır.



## **İstifadəsinə göstərişlər**

DUODART simptomları yüngülləşdirərək, prostat vəzinin ölçüsünü kiçildərək, sidik axınının sürətini yaxşılaşdıraraq, kəskin sidik ləngiməsi riskini (AUR) və PVXH ilə bağlı cərrahi əməliyyata ehtiyacı azaldaraq prostat vəzinin xoşxassəli hipeplaziyasını (PVXH) müalicə edir və yaranmasının qarşısını alır.

## **Əks göstərişlər**

DUODART dutasteridə, digər 5-alfa reduktaza inhibitorlarına, tamsulozin hidroxloridə və ya preparatın digər komponentlərinə qarşı hiperhəssaslığı olan xəstələrdə əks göstərişdir (*bax Köməkçi maddələrin siyahısına*).

DUODART-ın qadın və uşaqlarda istifadəsi əks göstərişdir (*bax Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi bölməsinə*).

## **Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri**

### *Prostat vəzinin xərçəngi*

İlkin olaraq prostat vəzinin xərçənginə görə biopsiya nəticəsi neqativ olan və ilkin PSA 2,5 ng/mL-10,0 ng/mL olan, 50-75 yaşlı 8000 kişi üzərində aparılan 4 illik tədqiqatda (REDUCE tədqiqatı) 1,517 kişidə prostat vəzinin xərçəngi diaqnozu qoyulmuşdur. AVODART qrupunda (n=29, 0,9%) plasebo qrupu ilə müqayisədə (n=19, 0,6%) Qlison şkalası ilə 8-10 ballıq prostat vəzi xərçənginin rastgəlmə tezliyi daha yüksək idi. Qlison şkalası ilə 5-6 və ya 7-10 bal olan prostat vəzi xərçənginin rastgəlmə tezliyi artmamışdır. AVODART ilə prostat vəzinin yüksək dərəcəli xərçəngi arasında səbəb nəticə əlaqəsi müəyyən edilməmişdir. Rəqəmlərə görə disbalansın klinik əhəmiyyəti məlum deyil. DUODART qəbul edən kişilər PSA testi də daxil olmaqla, prostat vəzinin xərçənginin yaranma riskinə görə müntəzəm olaraq müayinə olunmalıdırlar.

AVODART-ın kimyəvi profilaktika məqsədilə istifadə olunduğu tədqiqatdakı (REDUCE) xəstələr üzərində əlavə 2 illik müşahidə zamanı prostat vəzi xərçənginin rastgəlmə tezliyi aşağı idi (dutasterid [n=14, 1,2%] və plasebo [n=7, 0,7%]), Qlison şkalasına görə 8-10 ballıq prostat vəzi xərçəngi aşkar edilməmişdir.

Kimyəvi profilaktika tədqiqatında digər 5-ARI-in (finasterid) uzun müddətli müşahidəsi (18 ilə qədər) zamanı ümumi sağ qalma tezliyində (HR 1,02, 95% CI 0,97-1,08), yaxud prostat vəzi xərçəngi diaqnozu qoyulduqdan sonra sağ qalma tezliyində (HR 1,01, 95% CI 0,85-1,20) finasterid və plasebo qrupları arasında nəzərə çarpacaq fərq müşahidə olunmamışdır.

### *Prostat spesifik antigen (PSA)*

PSA-nın konsentrasiyası prostat vəzi xərçənginin təyin edilməsi üçün skrining prosesinin mühüm komponentidir. DUODART la müalicədən 6 ay sonra PSA-nın zərdabda orta səviyyəsi təqribən 50% aşağı düşür.

DUODART qəbul edən xəstələrdə müalicədən 6 ay sonra PSA-nın yeni ilkin göstəricisi təyin olunmalıdır. Bundan sonra PSA göstəricilərini müntəzəm yoxlamaq tövsiyə olunur. DUODARTla müalicə ərzində PSA-nın səviyyəsinin ən aşağı göstəriciyə nisbətən artması prostat vəzi xərçənginin mövcud olmasına, yaxud DUODARTla müalicəyə riayət edilmədiyinə işarə edə bilər. Bu göstəricilər hətta 5-ARI qəbul etməyən kişilər üçün normal diapazonda olsa belə, diqqətlə qiymətləndirilməlidir (*bax Klinik tədqiqatlar*). DUODART qəbul edən pasiyentlərdə PSA göstəricilərini qiymətləndirərkən müqayisə üçün ilkin göstəricilər nəzərə alınmalıdır.

Yeni ilkin göstərici təyin edildikdən sonra DUODART la müalicə PSA-nın prostat vəzi xərçənginin diaqnozunun qoyulması üçün istifadə olunmasına mane olmur.

Müalicəni dayandırdıqdan 6 ay sonra zərdabda ümumi PSA-nın səviyyəsi ilkin göstəriciyə qayıdır.

Sərbəst ümumi PSA-nın səviyyəsi hətta DUODART ın təsiri ilə də sabit qalır. Əgər həkim sərbəst PSA-nı DUODART qəbul edən kişilərdə prostat vəzinin xərçənginin təyində istifadə edirsə, bu göstəricinin korreksiyasına gərək yoxdur.

DUODART la müalicəyə başlamazdan əvvəl və daha sonra müntəzəm olaraq prostat vəzi xərçənginin digər müayinə üsulları ilə birlikdə, barmaqla rektal müayinə də aparılır.

#### *Kardiovaskulyar sistemə əlavə təsirlər*

İki 4 illik klinik tədqiqatlarda *AVODART* və alfa blokator kombinasiyası, xüsusilə tamsulozin qəbul edən şəxslərdə ürək çatışmazlığına, (qeydə alınan halların əsas hissəsi ürək çatışmazlığı və durğunluq ürək çatışmazlığı) kombinasiya qəbul etməyən şəxslərə nisbətən daha çox rast gəlinirdi. Bu iki tədqiqatda ürək çatışmazlığının rastgəlmə tezliyi aşağı idi ( $\leq 1\%$ ) və tədqiqatlar arasında nəticələr dəyişkən idi. Heç bir tədqiqatda ürək-damar sistemi ilə bağlı əlavə təsirlərin rastgəlmə tezliyi arasında disbalans müşahidə olunmamışdır. *AVODART* (təklidə və ya  $\alpha$ -adrenoblokator ilə kombinasiyada) və ürək çatışmazlığı arasında səbəb-nəticə əlaqəsi müəyyən edilməmişdir (*bax Klinik tədqiqatlar*).

*AVODART*-ın istifadəsi ilə əlaqədar kardiovaskulyar risklərin əmələ gəlməsini tədqiq edən 12 randomizə olunmuş, plasebo və ya müqayisəli nəzarətli klinik tədqiqatlardan ibarət meta analizdə ( $n=18,802$ ) ürək çatışmazlığı (RR 1,05; 95% CI 0,71, 1,57), kəskin miokard infarktı (RR 1,00; 95% CI 0,77, 1,30), yaxud insult (RR 1,20; 95% CI 0,88, 1,64) riskinin artmasında ardıcıl statistik əhəmiyyət daşıyan artma müşahidə edilməmişdir.

#### *Süd vəzisi xərçəngi*

Klinik tədqiqatlarda və post-marketing dövründə *AVODART* qəbul edən kişilərdə nadir hallarda süd vəzisi xərçəngi haqqında məlumatlar qeydə alınmışdır. Buna baxmayaraq, epidemioloji tədqiqatlar göstərmişdir ki, 5-ARI-ın istifadəsi zamanı kişilərdə süd vəzisi xərçənginin yaranma riski artmamışdır. Dərman vasitəsini təyin edən həkim xəstəyə süd vəzisi toxumasında hər hansı bir dəyişiklik, məsələn qabarıqlıq və ya süd vəzisi giləsindən hər hansı axıntı gördükdə dərhal məlumat verməyi tövsiyə etməlidir.

#### *Hipotoniya*

Digər  $\alpha_1$ -adrenoblokatorların istifadəsində olduğu kimi tamsulozində də müalicə alan xəstələrdə ortostatik hipotoniya baş verə bilər, nadir hallarda isə bayılma ilə nəticələnə bilər. *DUODART*la müalicəyə başlayan xəstələrə ortostatik hipotoniyanın ilk əlamətlərində simptomlar keçənə qədər (başgicəllənmə və ya vertiqo) oturmaq və ya uzanmaq tövsiyə olunmalıdır.

$\alpha$ -Adrenoblokatorlar, həmçinin tamsulosin PDE5 inhibitorları ilə birlikdə təyin olunduqda ehtiyatlı olmaq tövsiyə olunur.  $\alpha$ -Adrenoblokatorlar və PDE5 inhibitorları vazodilatatorlar olub qan təzyiqini aşağı sala bilər. Bu iki qrupdan olan dərman vasitələrinin birlikdə təyini simptomatik hipotoniyaya səbəb ola bilər (*bax Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri bölməsinə*).

#### *Əməliyyatdaxili Atonik Qüzhəli Qişa Sindromu*

Əməliyyatdaxili Atonik Qüzhəli Qişa Sindromu (IFIS, kiçik bəbək sindromunun növü) tamsulozin də daxil olmaqla  $\alpha_1$ -adrenoblokatorlarla müalicə alan bəzi xəstələrdə katarakta əməliyyatı zamanı müşahidə olunmuşdur. IFIS əməliyyat zamanı və əməliyyatdan sonra gözdə ağırlaşmaların riskini artırır.

Əməliyyatdan öncə müayinə zamanı katarakta üzrə cərrah və oftalmoloji heyət əməliyyat zamanı IFIS-in yaranacağı təqdirdə müvafiq tədbirlərin təmin edilməsinə əmin olmaq üçün, katarakta əməliyyatına hazırlanan xəstənin *DUODART*la müalicə alıb-almadığını nəzərə almalıdırlar.

Katarakta əməliyyatından 1-2 həftə əvvəl tamsulozinin istifadəsinin dayandırılması tək-tək hallarda faydalı olmuşdur, lakin əməliyyatdan əvvəl müalicənin dayandırılmasının faydası və müddəti hələ tam müəyyən edilməmişdir.

#### *Kapsulların möhtəviyyatının sızması*

Dutasterid dəridən sorulur, buna görə də qadınlar və uşaqlar möhtəviyyatı sızan kapsullarla təmasdan çəkinməlidirlər. Əgər sızan kapsullar dəriyə toxunarsa, toxunan sahə dərhal sabun və su ilə yuyulmalıdır (*bax Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi bölməsinə*).

#### *CYP3A4 və CYP2D6 inhibitorları*

Tamsulozin hidroxloridin güclü CYP3A4 inhibitorları (məsələn ketokonazol), yaxud daha az dərəcədə güclü CYP2D6 (paroksetin) ilə birlikdə istifadəsi tamsulozinin təsirini artırır (*bax Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri bölməsinə*). Bu səbəbdən də tamsulozin hidroxlorid güclü CYP3A4 inhibitorları qəbul edən xəstələrə tövsiyə olunmur, həmçinin orta dərəcəli CYP3A4 inhibitorları (məsələn eritromisin), güclü və orta dərəcəli CYP2D6 inhibitorları, CYP3A4 və CYP2D6 inhibitorlarının kombinasiyasını qəbul edən, yaxud CYP2D6 metabolizmi zəif olan xəstələrdə ehtiyatla təyin olunmalıdır.

#### *Qaraciyər çatışmazlığı*

Qaraciyər çatışmazlığının dutasteridin farmakokinetikasına təsiri öyrənilməmişdir. Dutasteridin metabolizmi intensiv olduğu üçün və yarımparçalanma dövrü 3-5 həftə olduğu üçün qaraciyər xəstəlikləri olan pasiyentlərə DUODARTın təyini zaman ehtiyatlı olmaq lazımdır (*bax İstifadə qaydası və dozası və Farmakokinetika bölmələrinə*).

### **Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri**

DUODART ilə digər dərman vasitələrinin qarşılıqlı təsiri barədə tədqiqatlar mövcud deyil. Aşağıda verilən məlumat hər bir komponent üçün ayrılıqda olan məlumatları əhatə edir:

#### *Dutasterid*

Dərman vasitəsinin *in vitro* şəraitdə metabolizmi öyrənən tədqiqatlar göstərmişdir ki, dutasterid P<sub>450</sub> insan sitoxromunun CYP3A4 izofermenti vasitəsilə metabolizmə uğrayır. Buna görə də CYP3A4 inhibitorlarının iştirakı olduqda dutasteridin qanda konsentrasiyası arta bilər.

II fazadan alınan məlumatlar göstərmişdir ki, CYP3A4 inhibitorları, məsələn verapamil (37%) və diltiazemin (44%) birlikdə təyini dutasteridin klirensini azaldır. Bunun əksi olaraq, amlodipin, digər kalsium kanallarının antaqonistləri ilə birlikdə dutasteridin təyini klirensi azaltmırdı. CYP3A4 inhibitorlarının iştirakı ilə klirensin azalması və nəticədə dutasteridin təsirinin artması təhlükəsizlik indeksi geniş olduğu üçün klinik əhəmiyyət kəsb etdiyi ehtimal olunmur (6 aya qədər xəstəyə tövsiyə olunan dozanın 10 dəfəyə qədər artıq doza), buna görə də dozanın korreksiyasına ehtiyac yoxdur.

*In vitro* şəraitdə dutasterid P<sub>450</sub> sitoxrom sisteminin CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 və CYP2D6 izofermentləri vasitəsilə metabolizmə uğramır.

Dutasterid *in vivo* şəraitdə P<sub>450</sub> insan sitoxrom sisteminin dərmanları metabolizmə uğradan fermentlərini inhibə etmir, həmçinin *in vivo* şəraitdə də siçovulların və itlərin sitoxrom P<sub>450</sub> sisteminin CYP1A, CYP2B və CYP3A izofermentlərini induksiya etmir.

*In vitro* tədqiqatları göstərmişdir ki, dutasterid varfarin, asenokumorol, fenprokoumon diazepam və ya fenitoini plazma zülallarından sıxışdırıb çıxarmır, həmçinin bu birləşmələr də dutasteridi çıxarmır. Kişilərdə dərman vasitələrinin qarşılıqlı təsirini sınamaq üçün istifadə olunan birləşmələrə tamsulozin, terazosin, varfarin, diqoksin və xolestiramin daxil edilmişdir. Heç bir klinik əhəmiyyətə malik farmakokinetik və ya farmakodinamik təsir müşahidə edilməmişdir.

Digər birləşmələrlə qarşılıqlı təsirlər üzrə spesifik tədqiqatların aparılmamasına baxmayaraq, geniş III Faza tədqiqatlarında iştirak edən, dutasterid qəbul edən şəxslərin 90%-i yanaşı olaraq digər dərman vasitələrindən də istifadə edirdilər. Dutasteridin lipidəleyhinə preparatlar, angiotenzin-çevirici fermentin inhibitorları (AÇF), beta-adrenoblokatorlar, kalsium kanallarının blokatorları, kortikosteroidlər, qeyri-steroid iltihabəleyhinə preparatlar (QSİÖP), fosfodiesteraza Tip V inhibitorları və xinolon antibiotikləri birlikdə istifadə olunduğu tədqiqatlarda klinik əhəmiyyət kəsb edən əlavə qarşılıqlı təsirlər müşahidə olunmamışdır.

#### *Tamsulozin*

Tamsulozin hidroxloridin qan təzyiqini aşağı salan bilən preparatlarla, məsələn, anestetiklər, PDE5 inhibitorları və digər alfa-1 adrenoblokatorları ilə istifadəsi zamanı nəzəri olaraq hipotenziv təsirin güclənməsi riski mövcuddur. DUODART digər α<sub>1</sub>-adrenoblokatorlarla birlikdə istifadə olunmamalıdır.

Tamsulozin hidroxlorid və ketokonazolun (güclü CYP3A4 inhibitoru) yanaşı təyini tamsulozinin C<sub>max</sub> və AUC göstəricilərinin müvafiq olaraq 2,2 və 2,8 faktoru vasitəsilə artmasına səbəb olur.

Tamsulozin hidroxlorid və proksetinin (güclü CYP2D6 inhibitoru) yanaşı təyini müvafiq olaraq 1,3 və 1,6 faktoru vasitəsilə tamsulozinin C<sub>max</sub> və AUC göstəricilərinin artmasına səbəb olur. CYP2D6 metabolizmi zəif olan şəxslərdə, metabolizmi sürətli olan, lakin yanaşı olaraq güclü CYP3A4 inhibitorları qəbul edən şəxslərdə olduğu kimi təsirin eyni dərəcədə artması ehtimal olunur. CYP3A4 və CYP2D6 inhibitorlarının tamsulozin hidroxloridlə yanaşı istifadəsinin təsirləri klinik olaraq qiymətləndirilməmişdir, lakin tamsulozinin təsirinə əhəmiyyətli dərəcədə artması ehtimal olunur (*bax Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri bölməsinə*).

Tamsulozin hidroxlorid (0,4 mq) və simetidinin (hər 6 saatdan bir 400 mq, 6 gün ərzində) yanaşı istifadəsi tamsulozin hidroxloridin klirensinin azalmasına (26%) və AUC göstəricisinin artmasına (44%) səbəb olmuşdur. DUODART və simetidinin birgə təyini zamanı ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Tamsulozin hidroxlorid və varfarinin qarşılıqlı təsirləri üzrə dəqiq tədqiqat aparılmamışdır. Məhdud sayda *in vitro* və *in vivo* tədqiqatlardan alınan nəticələr dəqiq nəticə çıxarmağa imkan vermir. Varfarin və tamsulozin hidroxloridin birgə istifadəsi zamanı ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Tamsulozinin (0,4 mq 7 gün, daha sonra 0,8 mq 7 gün ərzində) atenolol, enalapril və ya nifedipindlə yanaşı 3 ay ərzində istifadə olunduğu 3 tədqiqatda heç bir qarşılıqlı təsir müşahidə olunmamışdır; buna görə də bu dərman vasitələrinin DUODARTla birgə istifadəsi zamanı dozanın korreksiyasına ehtiyac yoxdur.

Tamsulozin hidroxloridin (0,4 mq/sutka, 2 gün, daha sonra 0,8 mq/sutka 5-8 gün) və bir dəfəlik dozada venadaxilinə teofillinin (5 mq/kq) istifadəsi zamanı teofillinin farmakokinetikasında heç bir dəyişiklik baş verməmişdir; bu səbəbdən də dozanın korreksiyasına ehtiyac yoxdur.

Tamsulozin hidroxloridin (0,8 mq/sutka) və tək dozada vena daxilinə furosemidin (20 mq) yanaşı təyini tamsulozin hidroxloridin C<sub>max</sub> və AUC göstəricisinin 11-12% azalmasına səbəb olmuşdur, buna baxmayaraq, bu dəyişikliklər klinik əhəmiyyətə malik deyil və doza korreksiyasına ehtiyac yoxdur.

*Uyğunsuzluqlar*

Mövcud deyil.

### **Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi**

DUODARTın hamiləlik, laktasiya və fertilliyə təsirini öyrənən tədqiqatlar aparılmamışdır. Aşağıda göstərilən məlumatlar hər komponent üçün ayrılıqda verilmişdir.

*Fertillik*

*Dutasterid*

0,5 mq/sutka dozada dutasteridin spermanın xüsusiyyətlərinə təsiri 18-52 yaşlı könüllülərdə (n=27 dutasterid, n=23 plasebo), 52 həftəlik müalicə dövründə və müalicədən sonra da 24 həftəlik müşahidə dövründə tədqiq edilmişdir. 52-ci həftədə plasebo qrupunda ilkin göstəricilərə nisbətən dəyişikliklərin korreksiyasından sonra dutasterid qrupunda spermatozoidlərin ümumi sayında, spermanın həcmində və spermatozoidlərin hərəkətliyiində ilkin göstəricilərə nisbətən orta azalma faizi müvafiq olaraq 23%, 26% və 18% təşkil etmişdir. Spermanın konsentrasiyası və morfologiyasında dəyişiklik olmamışdır. 24 həftəlik müşahidədən sonra dutasterid qrupunda spermatozoidlərin ümumi sayında azalma ilkin göstəricidən 23% az olaraq qalmışdır. Bütün müddət ərzində spermanın istənilən parametrlərinin orta göstəricilərinin normal diapazonda qalmasına və əvvəlcədən müəyyən edilmiş klinik əhəmiyyətli dəyişiklik (30%) meyarına uyğun olmamasına baxmayaraq, dutasterid qrupunda 2 nəfərdə 52 həftə ərzində spermatozoidlərin sayı ilkin göstəriciyə nisbətən 90%-dən artıq azalmışdır, sonrakı 24 həftə müşahidə ərzində qismən bərpa olunmuşdur. Dutasteridin spermanın xüsusiyyətlərinə göstərdiyi təsirin fərdi olaraq xəstənin fertillik qabiliyyəti üçün klinik əhəmiyyət kəsb edib-etməməsi məlum deyil.

*Tamsulozin*

Tamsulozin hidroxloridin spermatozoidlərin sayına və funksiyasına təsirləri tədqiq edilməmişdir.

*Hamiləlik*

DUODART qadınlarda istifadəsi əks göstərişdir.

*Dutasterid*

Dutasterid qadınlar üzərində öyrənilməmişdir, belə ki, klinikayaqədərki tədqiqatlar göstərmişdir ki, dutasteridin təsirinə məruz qalan qadınlarda sirkulyasiya edən dihidrotestosteronun miqdarının azalması onların daşdığı kişi cinsli döldə xarici cinsiyyət üzvlərinin inkişafını ləngidə bilər.

#### *Tamsulozin*

Tamsulozin hidroxloridin terapevtik dozalardan yüksək dozalarda hamilə dişi siçovullarda və dövşanlarda istifadəsi dölə zərərli təsir göstərməmişdir.

#### *Laktasiya*

DUODARTın qadınlarda istifadəsi əks göstərişdir.

Dutasterid və ya tamsulozinin ana südü ilə xaric olub-olmaması məlum deyil.

### **Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri**

DUODARTın cəldlik, hərəkəti və koqnitiv qabiliyyət tələb edən fəaliyyətlərin yerinə yetirilməsinə təsirini öyrənən tədqiqatlar aparılmamışdır. Buna baxmayaraq, xəstələrə DUODART qəbul edərkən ortostatik hipotoniyanın simptomlarının, məsələn başgicəllənmənin yarana biləcəyi haqqında məlumat verilməlidir.

### **İstifadə qaydası və dozası**

#### *Yetkin yaşlı kişilər (yaşlılar da daxil olmaqla)*

DUODARTın tövsiyə olunan dozası hər gün eyni yemək qəbulundan 30 dəq. sonra peroral qəbul edilən 1 kapsuldur (0,5 mq/0,4 mq). Kapsullar çeynənilmədən və açılmadan bütöv udulmalıdır. Sərt örtüklü kapsulun tərkibindəki dutasteridlə təmas ağız və udlağın selikli qişasının qıcıqlanmasına səbəb ola bilər.

#### *Böyrək çatışmazlığı*

Böyrək çatışmazlığının dutasterid-tamsulozin farmakokinetikasına təsiri öyrənilməmişdir. Buna baxmayaraq, böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə dozanın tənzimlənməsinə ehtiyac yoxdur (*bax Farmakokinetika bölməsinə*).

#### *Qaraciyər çatışmazlığı*

Qaraciyər çatışmazlığının dutasterid-tamsulozin farmakokinetikasına təsiri öyrənilməmişdir. (*bax Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri və Farmakokinetika bölmələrinə*).

#### *İstifadə qaydası üzrə təlimat*

Dutasterid dəridən sorulur, buna görə də uşaqlar və qadınlar möhtəviyyəti sızan kapsullarla təmasdan çəkinməlidirlər (*bax Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri və Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi bölmələrinə*). Sızmış kapsullar ilə təmas baş verərsə, toxunan nahiyə dərhal sabun və su ilə yuyulmalıdır.

### **Əlavə təsirləri**

DUODART la bağlı klinik tədqiqatlar mövcud deyil; buna baxmayaraq, yanaşı istifadəsi haqqında məlumatlar gündə bir dəfə 0,5 mq dutasterid və 0,4 mq tamsulozinin 4 il ərzində yanaşı, yaxud monoterapiya şəklində istifadəsini müqayisə edən CombAT (*AVODART* və Tamsulozin Kombinasiyası) tədqiqatından alınmışdır.

Hər bir komponentin ayrı-ayrılıqda (dutasterid və tamsulozin) yaratdığı əlavə təsirlər barədə də məlumat verilmişdir.

#### *Dutasterid və Tamsulozinin birlikdə istifadəsi*

#### *Klinik tədqiqatların nəticələri*

Aşağıda göstərilən məlumatlar tədqiqatçıların qiymətləndirilməsinə əsasən, CombAT tədqiqatı zamanı dərman vasitəsilə bağlı yaranan əlavə təsirlərdir (ümumi rastgəlmə tezliyi 1%-ə bərabər və ya daha çox).

Əlavə təsir	Müalicə müddətində rastgəlmə tezliyi
-------------	--------------------------------------

	1-ci il	2-ci il	3-cü il	4-cü il
Kombinasiya <sup>a</sup> (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
Dutasterid	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
Tamsulozin	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
İmpotensiya <sup>b</sup>				
Kombinasiya	6%	2%	<1%	<1%
Dutasterid	5%	2%	<1%	<1%
Tamsulozin	3%	1%	<1%	1%
Libidonun <sup>b</sup> dəyişməsi (azalması)				
Kombinasiya	5%	<1%	<1%	0%
Dutasterid	4%	1%	<1%	0%
Tamsulozin	2%	<1%	<1%	<1%
Eyakulyasiyanın pozulması <sup>b</sup>				
Kombinasiya	9%	1%	<1%	<1%
Dutasterid	1%	<1%	<1%	<1%
Tamsulozin	3%	<1%	<1%	<1%
Süd vəzisi xəstəlikləri <sup>c</sup>				
Kombinasiya	2%	<1%	<1%	<1%
Dutasterid	2%	1%	<1%	<1%
Tamsulozin	<1%	<1%	<1%	0%
Başgicəllənmə				
Kombinasiya	1%	<1%	<1%	<1%
Dutasterid	<1%	<1%	<1%	<1%
Tamsulozin	1%	<1%	<1%	0%

<sup>a</sup> Kombinasiya = 0,5 mq dutasteride gündə bir dəfə və tamsulozin 0,4 mq gündə bir dəfə.

<sup>b</sup> Bu cinsi funksiya ilə bağlı əlavə təsirlər dutasteridlə müalicə ilə əlaqədardır (monoterapiya və tamsulozində kombinasiya). Bu əlavə təsirlər müalicə dayandırıldıqdan sonra da davam edə bilər. Dutasteridin əlavə təsirlərin davam etməsində rolu məlum deyil.

<sup>c</sup> Süd vəzində ağrı və onların böyüməsi də daxildir.

### *Dutasteridlə monoterapiya*

#### *Klinik tədqiqatlardan alınan məlumatlar*

Dutasteridlə müalicəni (n=2167) plasebo ilə (n=2158) müqayisə edən III fazada plasebo nəzarətli 3 tədqiqatda tədqiqatçılar qənaətə gəlmişdilər ki, 1-2 il ərzində müalicədən sonra yaranan əlavə təsirlər, CombAT tədqiqatında dutasteridlə monoterapiya şəklində müalicə alan qrupda müşahidə olunan əlavə təsirlərin tipinə və tezliyinə görə eyni idi (*yuxarıda göstərilən cədvələ bax*).

Bu tədqiqatların növbəti 2 ildə açıq geniş fazasındakı əlavə təsirlərin profilində dəyişiklik müşahidə olunmamışdır.

#### *Post-marketing məlumatları*

Klinik tədqiqatlardakı göstərilən əlavə təsirlərdən başqa, post marketing dövründə alınan əlavə təsirlər də sistem orqan sinfinə və rastgəlmə tezliyinə görə aşağıdakı kimi təsnif olunmuşdur. Rastgəlmə tezliyi aşağıdakı kimidir: çox tez-tez ( $\geq 1/10$ ), tez-tez ( $\geq 1/100$ -dən  $< 1/10$ -yə qədər),

bəzən ( $\geq 1/1000$ -dən  $< 1/100$ -yə qədər), nadir ( $\geq 1/10,000$ -dən  $< 1/1000$ -yə qədər) və çox nadir ( $< 1/10,000$ ), buraya həmçinin tək-tək məlumatlar da daxildir. Post marketinq məlumatlara istinadən əldə olunan rastgəlmə tezliklərinin kateqoriyaları həqiqi tezlikləri deyil, hesabat məlumatlarını əks etdirir.

*İmmun sisteminin pozğunluqları*

Çox nadir: Qaşınma, səpgi, övrə, lokal ödem və angoödem daxil olmala allergik reaksiyalar.

*Psixi pozğunluqlar*

Çox nadir: Depressiv əhval-ruhiyyə

*Dəri və dərialtı toxumanın pozğunluqları*

Nadir: Alopesiya (bədəndə tüklərin birincili tökülməsi), hipertrixoz

*Reproduktiv sistem və süd vəzisi pozğunluqları*

Çox nadir: Xayalarda ağrı və şişkinlik

*Tamsulozinlə monoterapiya*

*Klinik tədqiqatlardan alınan məlumatlar və Post marketinq məlumatları*

GSK tərkibində tək tamsulozin inqridiyenti olan hər hansı bir dərman vasitəsinin təhlükəsizliyi üzrə məlumat bazasına malik deyil; buna görə də aşağıda göstərilən əlavə təsirlər və onların rastgəlmə tezlikləri açıq mənbələrdən götürülmüşdür. Aşağıdakı cədvəldə göstərilən tez-tez və bəzən rast gəlinən əlavə təsirlər klinik tədqiqatlarda aşkar olunan əlavə təsirlərə uyğundur, rastgəlmə tezlikləri isə plasebo ilə müqayisədə rastgəlmə tezliyini əks etdirir. Nadir və çox nadir əlavə təsirlər post marketinq məlumatlardan alınan təsirlərə uyğundur, rastgəlmə tezliyi isə hesabatların tezliyinə uyğundur.

	Rastgəlmə tezliyi			
Sistem Orqan Sinfi	Tez-tez ( $\geq 1/100$ $< 1/10$ )	Bəzən ( $\geq 1/1000$ $< 1/100$ )	Nadir ( $\geq 1/10,000$ $< 1/1000$ )	Çox nadir ( $< 1/10,000$ ) tək-tək hallar da daxil olmaqla
Kardioloji pozğunluqlar		Ürək çırpınmaları		
Mədə-bağırsaq pozğunluqları		Qəbizlik İshal Qusma		
Ümumi pozğunluqlar və və lokal pozğunluqlar		Asteniya		
Sinir sistemi pozğunluqları	Başgicəllənmə		Bayılma	
Reproduktiv sistem və süd vəzisi pozğunluqları	Qeyri-normal eyakulyasiya			Priapizm
Tənəffüs sistemi, döş qəfəsi və divararalığı orqanlarının pozğunluqları		Rinit		
İmmun sistemi pozğunluqları		Səpgi Övrə	Angioödem	Stivens-Conson xəstəliyi
Damar pozğunluqları		Postural hipotoniya		

Postmarketinq müşahidələrdə kataraktaya görə əməliyyat zamanı alfa-1 adrenergik blokatorlar, həmçinin tamsulosin qəbulu ilə əlaqədar kiçik bəbək sindromunun bir variantı olan

Əməliyyatdaxili Atonik Qüzehli Qişa Sindromu (İFİS) haqqında məlumat verilmişdir. (*bax Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri bölməsinə*).

Postmarketinq təcrübə: Əlavə olaraq tamsulozinin istifadəsi ilə əlaqədar qulaqcıqların fibrillyasiyası, aritmiya, taxikardiya, dispnoye, burun qanaxması, bulanıq görmə, görmənin zəifləməsi, çoxformalı eritema, eksfoliativ dermatit və ağızda quruluq haqqında da məlumatlar verilmişdir.

### **Doza həddinin aşılması**

DUODARTın doza həddinin aşılması haqqında məlumatlar mövcud deyil. Aşağıda göstərilən məlumatlar hər bir komponentə ayrı-ayrılıqda aiddir:

#### *Dutasterid*

Könüllülərin üzərində aparılan tədqiqatlarda dutasteridi 7 gün ərzində 40 mq/sutkada dozada (terapevtik dozadan 80 dəfə yüksək) qəbil etdikdə arzuolunmaz hallar qeyd edilməmişdir.

Klinik sınaqlarda 6 ay ərzində gündəlik 5 mq doza təyin edilən xəstələrdə 0,5 mq terapevtik doza alanlarla müqayisədə heç bir əlavə təsir müşahidə olunmamışdır.

Dutasteridin spesifik antidotu yoxdur, buna görə də doza həddinin aşılmasına şübhə olduqda müvafiq simptomatik və dəstəkləyici müalicə aparılmalıdır.

#### *Tamsulozin*

Tamsulozin hidroxloridin doza həddinin aşılması nəticəsində kəskin hipotoniya hallarında ürək-damar sisteminin funksiyasının saxlanmasına yönəlmiş dəstəkləyici tədbirlər görülməlidir. Qan təzyiqinin bərpasına və ürək döyüntülərinin sayının normallaşmasına xəstəni uzandırmaqla nail olmaq olar. Bu kifayət etməzsə, maye həcmi artırmaq və etiyac olarsa, vazopressorlardan istifadə etmək, həmçinin böyrək funksiyasına nəzarət etmək və funksiyasını saxlamaq lazımdır. Laborator məlumatlar göstərmişdir ki, tamsulozin hidroxloridin 94-99%-ı zülallarla birləşir; buna görə tamsulozinin orqanizmdən xaric olunması üçün dializin faydası olmayacaq.

### **Buraxılış forması**

30 kapsul şəffaf olmayan, uşaqlardan qorumaq üçün qoruyucu plombası olan, yüksək sıxlıqlı polietilen flakonlara (HDPE) qablaşdırılır. 1 flakon içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

### **Saxlanma şəraiti**

30°C-dən yuxarı olmayan temperaturda, uşaqların əli çatmayan yerdə saxlayın.

### **Yararlılıq müddəti**

2 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etməyin.

### **Aptekdən buraxılma şərti**

Resept əsasında buraxılır

### **İstehsalçı və qablaşdırıcı**

Catalent Germany Schorndorf GmbH, Almaniya.

(Steinbeisstrasse 1 and 2, 73614 Schorndorf, Almaniya).

### **Qeydiyyat vəsiqəsinin sahibi**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Almaniya.

(Prinzregentenplatz 9, 81675 Munich, Almaniya).

**Azərbaycan Respublikası ərazisində məhsulun keyfiyyəti ilə bağlı istehlakçıların iradlarını qəbul edən və farmakonəzarət üzrə məsul şirkətin adı və ünvanı:**

“Zeytun Pharmaceuticals”



Zərifə Əliyeva küç.41, Bakı, Azərbaycan, «BEGOG» Biznes Mərkəzi AZ1000,  
Tel.: +994124047885 (359).  
Mob.: +994512251225.  
E-mail: [rafig.ibrahimov@zeytunpharma.az](mailto:rafig.ibrahimov@zeytunpharma.az), [oax70065@gsk.com](mailto:oax70065@gsk.com)

Ticarət nişanının və ya lisenziyanın sahibi GSK şirkətlər qrupudur.  
©2021 GSK şirkətlər qrupu və ya bu qrupun lisenziya sahibi.