

გამოყენების ინსტრუქცია

ავოდარტი დუტასტერიდი

ხარისხობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

ღია ყვითელი ფერის, გაუმჟვრვალე, წაგრძელებული ფორმის ქელატინის რბილი კაფსულები, მარკირებული GX CE2.

ყოველი პერორალურად მისაღები კაფსულა შეიცავს 0,5მგ დუტასტერიდს.

კლინიკური ინფორმაცია ჩვენებები

ავოდარტი გამოიყენება პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის (BPH) სამკურნალოდ და მისი პროგრესირების პრევენციისთვის, ახდენს რა სიმპტომების შემსუბუქებას, ამცირებს პროსტატის ზომას (მოცულობას), აუმჯობესებს შარდის ნაკადს და ამცირებს შარდის მწვავე შეკავების (AUR) რისკს, და ამცირებს პროსტატის კეთილთვისებიან ჰიპერპლაზიასთან (BPH) დაკავშირებული ქირურგიული ჩარევის საჭიროებას.

ავოდარტი ალფა-ბლოკერთან - ტამსულოზინთან კომბინაციაში გამოიყენება პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის (BPH) სამკურნალოდ და მისი პროგრესირების პრევენციისთვის პროსტატის ზომის შემცირებით, სიმპტომების შემსუბუქებით, შარდის ნაკადის გაუმჯობესებით, შარდის მწვავე შეკავების (AUR) რისკის შემცირებით, და პროსტატის კეთილთვისებიან ჰიპერპლაზიასთან (BPH) დაკავშირებული ქირურგიული ჩარევის საჭიროების შემცირებით. (იხ. *კლინიკური კვლევები*).

დოზირება და მიღების წესი

ფარმაცევტული ფორმა: რბილი კაფსულები

მოზრდელი მამაკაცები (ხანდაზმულების ჩათვლით)

კაფსულები უნდა გადაიყლაპოს მთლიანად, დაუღეჭავად და გაუსხნელად, რადგან კაფსულის შიგთავსთან კონტაქტმა შეიძლება გამოიწვიოს ოროფარინგიალური ლორწოვანის გაღიზიანება.

ავოდარტის მიღება შეიძლება საკვებთან ერთად ან მის გარეშე.

ავოდარტის რეკომენდებული დოზაა ერთი კაფსულა (0.5მგ) პერორალურად დღეში ერთხელ.

მიუხედავად იმისა, რომ გაუმჯობესება შეიძლება აღინიშნოს მკურნალობის ადრეულ სტადიაზე, მკურნალობის გაგრძელება შეიძლება აუცილებელი გახდეს მინიმუმ 6 თვის განმავლობაში, რათა მოხდეს მკურნალობის დადებითი ეფექტის ობიექტური შეფასება.

პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის (BPH) სამკურნალოდ ავოდარტი ინიშნება მონოთერაპიის სახით ან ალფა-ბლოკერ ტამსულოზინთან (0.4მგ) ერთად კომბინაციაში.

თირკმლის ფუნქციის დარღვევა

თირკმლის ფუნქციის დარღვევის გავლენა დუტასტერიდის ფარმაკოკინეტიკაზე შესწავლილი არ არის. მიუხედავად ამისა, თირკმლის ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებში დოზის კორექცია მოსალოდნელი არ არის. (იხ. *ფარმაკოკინეტიკა*).

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევის გავლენა დუტასტერიდის ფარმაკოკინეტიკაზე შესწავლილი არ არის (იხ. *გაფრთხილებები და უსაფრთხოების ზომები და ფარმაკოკინეტიკა*).

უკუჩვენება

ავოდარტი უკუნაჩვენებია პაციენტებში, რომელთაც აქვთ მომატებული მგრძნობელობა დუტასტერიდის, სხვა 5 ალფა-რედუქტაზას ინჰიბიტორების ან პრეპარატის შემადგენელი ნებისმიერი სხვა კომპონენტის მიმართ (იხ. *დამხმარე ნივთიერებების ჩამონათვალი*).

ავოდარტი უკუნაჩვენებია ქალებსა და ბავშვებში გამოყენებისთვის (იხ. *ორსულობა და ლაქტაცია*).

გაფრთხილებები და უსაფრთხოების ზომები**პროსტატის კიბო**

4-წლიან კვლევაში, რომელშიც მონაწილეობდა 50-75 წლის ასაკის 8000 მამაკაცი, რომელთა წინასწარი ბიოფსიის შედეგიც პროსტატის კიბოზე იყო უარყოფითი, ხოლო PSA (პროსტატის სპეციფიკური ანტიგენი) საწყისი დონე - 2.5-10.06გ/მლ (REDUCE კვლევა), 1517 მამაკაცს დაესვა პროსტატის კიბოს დიაგნოზი. იმ ჯგუფის პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ავოდარტს, გლისონის 8-10 ხარისხის პროსტატის კიბოს სისშირე იყო უფრო მაღალი, (n=29, 0.9%) ვიდრე პლაცებოს ჯგუფში (n=19, 0.6%). არ აღინიშნა გლისონის 5-6 ან 7-10 ხარისხის პროსტატის კიბოს ინციდენტების სისშირის ზრდა. მიზეზობრივი კავშირი ავოდარტსა და პროსტატის მაღალი ხარისხის კიბოს შორის დადგენილი არ არის. რაოდენობრივი დისბალანსის კლინიკური მნიშვნელობა უცნობია. მამაკაცებში, რომლებიც იღებენ ავოდარტს, რეგულარულად უნდა მოხდეს პროსტატის კიბოს რისკის შეფასება PSA ტესტის ჩათვლით.

შემდგომ დამატებით 2-წლიან კვლევაში, რომელშიც მონაწილეობდნენ პაციენტები დუტასტერიდის ქემოპრევენციის (REDUCE) კვლევიდან, დადასტურდა პროსტატის კიბოს ახალი შემთხვევების დაბალი სისშირე (დუტასტერიდი [n=14, 1.2%] და პლაცებო [n=7, 0.7%]), არ გამოვლენილა გლისონის 8-10 ხარისხის პროსტატის კიბოს ახალი შემთხვევა.

სხვა შემდგომმა ხანგრძლივმა (18 წლამდე) 5-ARI (ფინასტერიდის) ქემოპრევენციის კვლევამ აჩვენა, რომ ვირთაგვებში საერთო სიცოცხლისუნარიანობა (HR 1.02, 95% CI 0.97-1.08) ან სიცოცხლისუნარიანობა პროსტატის კიბოს დიაგნოზის შემდეგ (HR 1.01, 95% CI 0.85-1.20) სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება ფინასტერიდსა და პლაცებოს შორის,

პროსტატის სპეციფიკური ანტიგენი (PSA)

შრატში პროსტატის სპეციფიკური ანტიგენის (PSA) კონცენტრაცია მნიშვნელოვანი კომპონენტია პროსტატის კიბოს აღმოსაჩენად სკრინინგის პროცესის დროს.

ავოდარტი იწვევს შრატში საშუალო PSA დონის დაქვეითებას დაახლოებით 50%-ით 6 თვიანი მკურნალობის შემდეგ.

პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ავოდარტს უნდა დადგინდეს 6 თვიანი მკურნალობის შემდგომ PSA ახალი ბაზისური დონე. შემდგომში რეკომენდებულია PSA დონის რეგულარული მონიტორინგი. დაბალი PSA დონის ნებისმიერი დადასტურებული მომატება ავოდარტით მკურნალობის დროს შეიძლება მიუთითებდეს პროსტატის კიბოს არსებობაზე ან ავოდარტის მკურნალობასთან შეუთავსებლობაზე, და შეფასებისას საჭიროა სიფრთხილე იმ შემთხვევაშიც, თუ ეს მაჩვენებლები ნორმის ფარგლებშია მამაკაცებში, რომლებიც არ იღებენ 5-ალფა რედუქტაზას ინჰიბიტორებს. PSA მაჩვენებლის ინტერპრეტაციისას იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ავოდარტს, საჭიროა წინა PSA მაჩვენებლების შემოწმება შესადარებლად.

ავოდარტით მკურნალობა არ მოქმედებს PSA სადიაგნოსტიკო გამოყენებაზე პროსტატის კიბოს ახალი საწყისი დონის დადგენის შემდეგ.

შრატში საერთო PSA დონე უბრუნდება საწყის მაჩვენებელს მკურნალობის მოხსნიდან 6 თვის განმავლობაში.

თავისუფალი PSA ფარდობა მის სრულ დონესთან მუდმივი რჩება ავოდარტის ზემოქმედების შედეგადაც კი. თუ ექიმი ირჩევს PSA პროცენტულად თავისუფალ მეთოდს პროსტატის კიბოს დიაგნოსტიკის დასახმარებლად მამაკაცებში, რომლებიც მკურნალობენ ავოდარტით, არ არის აუცილებელი მისი მაჩვენებლებთან შესაბამისობაში მოყვანა.

თითო რექტალური შემოწმება და პროსტატის კიბოს სხვა გამოკვლევები უნდა განხორციელდეს ავოდარტით მკურნალობის დაწყებამდე და შემდეგ პერიოდულად.

კარდიო-ვასკულარული გვერდითი მოვლენები

ორ 4-წლიან კვლევაში გულის უკმარისობის სიხშირე (კომბინირებული ტერმინი, რომელიც მოიცავს, ძირითადად გულის უკმარისობას და გულის შეგუბებით უკმარისობას) უფრო მაღალი იყო სუბიექტებში, რომლებიც იღებდნენ ავოდარტის და ალფა-ბლოკერის, ძირითადად ტამსულოზინის კომბინაციას, ვიდრე იმ პაციენტებში, რომლებიც არ იყენებდნენ ამ კომბინაციას. ამ ორ კვლევაში გულის უკმარისობის სიხშირე იყო დაბალი ($\leq 1\%$) და ცვალებადი კვლევებს შორის. გულ-სისხლძარღვთა გვერდით მოვლენების დისბალანსი არ აღინიშნა არცერთ კვლევაში. ავოდარტსა (მარტო ან ალფა-ბლოკერთან კომბინაციაში) და გულის უკმარისობას შორის მიზეზ-შედეგობრივი კავშირი დადგენილი არ არის (იხ. კლინიკური კვლევები).

12 რანდომიზებული, პლაცებო ან კომპარატორით კონტროლირებადი კლინიკური კვლევების მეტა-ანალიზში ($n=18,802$), რომელმაც შეაფასა კარდიო-ვასკულარული გვერდითი მოვლენების განვითარების რისკი ავოდარტის გამოყენების შედეგად (საკონტროლო ჯგუფებთან შედარებით), არ გამოვლინდა გულის უკმარისობის (RR 1.05; 95% CI 0.71, 1.57), მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის (RR 1.00; 95% CI 0.77,

1.30) ან ინსულტის (RR 1.20; 95% CI 0.88, 1.64) რისკის რაიმე თანამიმდევრული სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ზრდა.

ძუძუს კიბო

ძუძუს კიბოს იშვიათი შემთხვევებია აღწერილი მამაკაცებში, რომლებიც იღებენ ავოდარტს კლინიკურ კვლევების დროს და პოსტ-მარკეტინგულ პერიოდში. თუმცა, ეპიდემიოლოგიურმა კვლევებმა არ გამოავლინა მამაკაცის ძუძუს კიბოს განვითარების რისკის ზრდა 5-ARI-ის (5 ალფა-რედუქტაზას ინჰიბიტორი) მიღებისას (იხ. *კლინიკური კვლევები*). საჭიროა პაციენტების გაფრთხილება, რომ დაუყოვნებლივ შეატყობინონ ექიმს ძუძუს ნებისმიერი ცვლილების შესახებ, როგორცაა შეშუპება ან კერტებიდან გამონადენი.

გაუონვადი კაფსულები

დუტასტერიდი შეიწოვება კანიდან, აქედან გამომდინარე ქალები და ბავშვები უნდა მოერიდონ გაუონვად კაფსულებთან კონტაქტს (იხ. *ორსულობა და ლაქტაცია*). თუ ადგილი აქვს გაუონვად კაფსულებთან კონტაქტს, კონტაქტის არე დაუყოვნებლივ უნდა დაიბანონ საპნითა და წყლით.

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევის გავლენა დუტასტერიდის ფარმაკოკინეტიკაზე შესწავლილი არ არის. რადგან დუტასტერიდი ფართოდ მეტაბოლიზდება და ნახევარდაშლის პერიოდი შეადგენს 3-5 კვირას, სიფრთხილეა საჭირო დუტასტერიდის გამოყენებისას ღვიძლის დაავადების მქონე პაციენტებში (იხ. *ღოზირება და მიღების წესი და ფარმაკოკინეტიკა*).

ურთიერთქმედება

In vitro მეტაბოლიზმის კვლევები აჩვენებს, რომ დუტასტერიდი მეტაბოლიზდება ადამიანის ციტოქრომ P450 იზოფერმენტ CYP3A4-ით. აქედან გამომდინარე სისხლში დუტასტერიდის კონცენტრაცია შეიძლება გაიზარდოს CYP3A4 ინჰიბიტორების გამოყენებისას.

II ფაზის კვლევის მონაცემებმა აჩვენა დუტასტერიდის კლირენსის დაქვეითება CYP3A4 ინჰიბიტორებთან ერთად გამოყენებისას, როგორცაა ვერაპამილი (37%) და დილთიაზემი (44%). ამის საწინააღმდეგოდ, კლირენსის დაქვეითება არ აღინიშნა, როდესაც დუტასტერიდთან ერთად გამოიყენებოდა ამლოდიპინი, კალციუმის არხების სხვა ანტაგონისტი. კლირენსის დაქვეითება და დუტასტერიდის ზემოქმედების შემდგომი გაზრდა CYP3A4 ინჰიბიტორების გამოყენებისას კლინიკურად ნაკლებად მნიშვნელოვანია უსაფრთხოების ფართო პროფილის გამო (პაციენტებში გამოიყენებოდა რეკომენდებულზე 10-ჯერ მაღალი დოზა 6 თვის განმავლობაში), ამიტომ დოზა კორექციას არ საჭიროებს.

In vitro, დუტასტერიდი არ მეტაბოლიზდება ადამიანის ციტოქრომ P450 სისტემის იზოფერმენტებით - CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 და CYP2D6.

In vitro დუტასტერიდი არ აინჰიბირებს ადამიანის ციტოქრომ P450 სისტემის ფერმენტებს და in vivo არ იწვევს ციტოქრომ P450 იზოფერმენტების CYP1A, CYP2B და CYP3A აქტივობის მომატებას ვირთაგვებში და ძაღლებში.

In vitro კვლევები აჩვენებს, რომ დუტასტერიდი არ ახდენს ვარფარინის, დიაზეპამის, აცენოკოუმოროლის, ფენპროკოუმონის ან ფენიტონის ჩანაცვლებას პლაზმის ცილებიდან, თავის მხრივ არც ეს მოდელური შენაერთები ჩანაცვლებენ დუტასტერიდს. ნივთიერებები, რომლებიც შემოწმებულია ადამიანში წამალთშორის ურთიერთქმედებაზე, მოიცავს ტამსულოზინს, ტერაზოზინს, ვარფარინს, დიგოქსინს და ქოლესტერამინს, და კლინიკურად მნიშვნელოვანი ფარმაკოკინეტიკური ან ფარმაკოდინამიკური ურთიერთქმედება არ გამოვლენილა. მიუხედავად იმისა, რომ არ ჩატარებულა სპეციფიკური კვლევები სხვა შენაერთებთან ურთიერთქმედების შესაფასებლად, სუბიექტების დაახლოებით 90% დიდ III ფაზის კვლევაში იღებდა დუტასტერიდს სხვა პრეპარატებთან ერთად. კლინიკურ კვლევებში დუტასტერიდის გამოყენებისას ანტიჰიპერლიპიდემიურ საშუალებებთან, ანგიოტენზინ გარდამქმნელი ფერმენტის (აგფ) ინჰიბიტორებთან, ბეტა-ადრენერგულ ბლოკერებთან, კალციუმის არხების ბლოკერებთან, კორტიკოსტეროიდებთან, შარდმდენებთან, ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდულ პრეპარატებთან, ფოსფოდიესტერაზას V ტიპის ინჰიბიტორებთან და ქინოლონის რიგის ანტიბიოტიკებთან ერთად, არ აღინიშნა კლინიკურად მნიშვნელოვანი გვერდითი ეფექტები.

ორსულობა და ლაქტაცია

ფერტილობა

დუტასტერიდის 0,5მგ/დღეში დოზის გავლენა სპერმის მახასიათებლებზე შეფასდა 18-52 წლის ასაკის ჯანმრთელ მოხალისეებში (n=27 დუტასტერიდი, n=23 პლაცებო) 52 კვირიანი მკურნალობის და მკურნალობის შემდგომი 24 კვირიანი დაკვირვების განმავლობაში. 52 კვირაზე სპერმის საერთო რაოდენობის, სპერმის მოცულობის და სპერმის მოძრაობის საშუალო პროცენტული შემცირება საწყის დონესთან შედარებით იყო შესაბამისად 23, 26, 18% დუტასტერიდის ჯგუფში პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით. სპერმის კონცენტრაცია და მორფოლოგია უცვლელი რჩებოდა. 24 კვირიანი დაკვირვების შემდეგ სპერმის საერთო რაოდენობის საშუალო პროცენტული ცვლილება დუტასტერიდის ჯგუფში რჩებოდა 23%-ით დაბალი საწყის დონესთან შედარებით. მაშინ როდესაც სპერმის ყველა პარამეტრის საშუალო მაჩვენებელი დროის ყველა მონაკვეთში რჩებოდა ნორმის ფარგლებში და არ შეესაბამებოდა კლინიკური მნიშვნელობის ცვლილებისთვის წინასწარ განსაზღვრულ კრიტერიუმებს (30%), დუტასტერიდის ჯგუფში ორ პაციენტს აღინიშნა სპერმის რაოდენობის დაქვეითება 90%-ით 52 კვირაზე, ნაწილობრივ გამოჯანმრთელებით 24 კვირიანი დაკვირვების შემდეგ. სპერმის მახასიათებლებზე დუტასტერიდის გავლენის კლინიკური მნიშვნელობა ინდივიდუალური პაციენტების ფერტილობისთვის უცნობია.

ორსულობა

დუტასტერიდი უკუნაჩვენებია ქალებში გამოყენებისთვის.

დუტასტერიდი შესწავლილი არ არის ქალებში, რადგან არა-კლინიკური მონაცემები მიუთითებს, რომ დიჰიდროტესტოსტერონის მოცირობის დონის

სუპრესია შეიძლება აინჰიბირებდეს გარეთა სასქესო ორგანოების განვითარებას მამრობითი სქესის ნაყოფში, რომლის დედასაც შეხება ჰქონდა დუტასტერიდთან.

ლაქტაცია

უცნობია გამოიყოფა თუ არა დუტასტერიდი რძეში.

გავლენა ავტომობილის მართვის და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე

დუტასტერიდის ფარმაკოკინეტიკური და ფარმაკოდინამიკური მახასიათებლების გათვალისწინებით ნაკლებად სავარაუდოა, რომ დუტასტერიდი ზემოქმედებდეს ავტომობილის მართვის ან სხვა მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე.

გვერდითი რეაქციები

კლინიკური კვლევების მონაცემები

პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის (BPH) ავოდარტით მონოთერაპია

ქვემოთ ჩამოთვლილი მკვლევარების მიერ განსაზღვრული მედიკამენტთან დაკავშირებული გვერდითი მოვლენები (სიხშირე $\geq 1\%$) აღწერილია უფრო ხშირად სამ III ფაზის პლაცებო-კონტროლირებად კვლევაში ავოდარტით მკურნალობისათვის პლაცებოსთან შედარებით:

გვერდითი მოვლენა	სიხშირე მკურნალობის 1-ლი წლის განმავლობაში		სიხშირე მკურნალობის მე-2 წლის განმავლობაში	
	პლაცებო (n= 2158)	ავოდარტი (n= 2167)	პლაცებო (n= 1736)	ავოდარტი (n= 1744)
იმპოტენცია*	3%	6%	1%	2%
შეცვლილი (დაქვეითებული) ლიბიდო*	2%	4%	<1%	<1%
ეაკულაციის დარღვევები*	<1%	2%	<1%	<1%
ძუძუს დაავადებები+	<1%	1%	<1%	1%

* აღნიშნული სქესობრივი გვერდითი მოვლენები დაკავშირებულია დუტასტერიდით მკურნალობასთან (მონოთერაპიის და ტამსულოზინთან კომბინირებული თერაპიის ჩათვლით). ეს გვერდითი მოვლენები შეიძლება შენარჩუნდეს მკურნალობის მოხსნის შემდეგ. დუტასტერიდის როლი ამ გახანგრძლივებაში უცნობია.

+ ძუძუს მტკივნეულობის და ძუძუს ზომის გაზრდის ჩათვლით. შემდგომი 2 წლის განმავლობაში განხორციელებული ღია დამატებითი კვლევების შედეგად არ გამოვლენილა გვერდითი მოვლენების პროფილის ცვლილება.

პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის (BPH) ავოდარტით და ტამსულოზინით კომბინირებული თერაპია

ქვემოთ ჩამოთვლილი მკვლევარების მიერ განსაზღვრული პრეპარატთან დაკავშირებული გვერდითი მოვლენები (კუმულაციური სიხშირე 1%-ზე მეტი ან

ტოლი) აღწერილია CombAT (AVODART-ის და Tamsulosin-ის კომბინაცია) კვლევაში, მოხდა ავოდარტის 0,5მგ-ის და ტამსულოზინის 0,4მგ-ის დღეში ერთხელ 4 წლის განმავლობაში გამოყენების შედარება კომბინაციის ან მონოთერაპიის სახით.

გვერდითი რეაქცია	სიხშირე მკურნალობის პერიოდში			
	1 წელი	2 წელი	3 წელი	4 წელი
კომბინაცია ^ა (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
დუტასტერიდი	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
ტამსულოზინი	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
იმპოტენცია ^ბ				
კომბინაცია ^ა	6%	2%	<1%	<1%
დუტასტერიდი	5%	2%	<1%	<1%
ტამსულოზინი	3%	1%	<1%	1%
შეცვლილი (დაქვეითებული ლიბიდო) ^ბ				
კომბინაცია ^ა	5%	<1%	<1%	0%
დუტასტერიდი	4%	1%	<1%	0%
ტამსულოზინი	2%	<1%	<1%	<1%
ეაკულაციის დარღვევები ^ბ				
კომბინაცია ^ა	9%	1%	<1%	<1%
დუტასტერიდი	1%	<1%	<1%	<1%
ტამსულოზინი	3%	<1%	<1%	<1%
ძუძუს დაავადებები ^ბ				
კომბინაცია ^ა	2%	<1%	<1%	<1%
დუტასტერიდი	2%	1%	<1%	<1%
ტამსულოზინი	<1%	<1%	<1%	0%
თავბრუსხვევა				
კომბინაცია ^ა	1%	<1%	<1%	<1%
დუტასტერიდი	<1%	<1%	<1%	<1%
ტამსულოზინი	1%	<1%	<1%	<0%

^ა კომბინაცია = დუტასტერიდი 0,5მგ დღეში ერთხელ + ტამსულოზინი 0,4მგ დღეში ერთხელ.

^ბ ეს სქესობრივი გვერდითი მოვლენები დაკავშირებულია დუტასტერიდით მკურნალობასთან (მონოთერაპიის და ტამსულოზინთან კომბინირებული თერაპიის ჩათვლით). ეს გვერდითი მოვლენები შეიძლება შენარჩუნდეს მკურნალობის მოხსნის შემდეგაც. დუტასტერიდის როლი ამ გახანგრძლივებაში უცნობია.

^გ ძუძუს მტკივნეულობის და ძუძუს ზომის გაზრდის ჩათვლით.

პოსტმარკეტინგული მონაცემები

ქვემოთ ჩამოთვლილია გვერდითი რეაქციები ორგანოთა სისტემის კლასის და სიხშირის მიხედვით. სიხშირე განსაზღვრულია როგორც: ძალიან ხშირი ($\geq 1/10$), ხშირი ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), არახშირი ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), იშვიათი ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$) და ძალიან იშვიათი ($< 1/10000$) იზოლირებული შემთხვევების ჩათვლით.

პოსტ-მარკეტინგული მონაცემებით განსაზღვრული სისშირის კატეგორიები ასახავს აღწერის ანგარიშის მაჩვენებელს და არა ნამდვილ სისშირეს.

იმუნური სისტემის დარღვევები

ძალიან იშვიათი: ალერგიული რეაქციები, გამონაყარის, ქავილის, ურტიკარიის, ლოკალიზებული შეშუპების და ანგიოედემის ჩათვლით.

ფსიქიატრიული დარღვევები

ძალიან იშვიათი: დეპრესიული განწყობა

კანის და კანქვეშა ქსოვილების დარღვევები:

იშვიათი: ალოპეცია (უპირატესად სხეულის თმის ცვენა), ჰიპერტრიქოზი

რეპროდუქციული სისტემის და ძუძუს მხრივ დარღვევები

ძალიან იშვიათი: სათესლეების ტკივილი და შეშუპება

ჭარბი დოზირება

მოხალისეებზე ჩატარდა კვლევა, სადაც გამოიყენებოდა დუტასტერიდის ერთჯერადი დოზები 40მგ-მდე დღეში (80-ჯერ აღმატება თერაპიულ დოზას) 7 დღის განმავლობაში, უსაფრთხოების მნიშვნელოვანი დარღვევების გარეშე. კლინიკურ კვლევებში, სადაც პაციენტებში, რომელთა თერაპიული დოზა იყო 0.5მგ, გამოიყენეს დოზა 5მგ დღეში 6 თვის განმავლობაში, დამატებითი გვერდითი ეფექტები არ გამოვლინდა. დუტასტერიდის სპეციფიკური ანტიდოტი არ არსებობს, აქედან გამომდინარე შესაძლო ჭარბი დოზირების შემთხვევაში საჭიროა სიმპტომური და დამხმარე თერაპიის სათანადოდ გამოყენება.

ფარმაკოლოგიური მახასიათებლები

ფარმაკოდინამიკა

დუტასტერიდი არის 5 ალფა-რედუქტაზას ორმაგი ინჰიბიტორი. აინჰიბირებს ორივე ტიპის - 1-ლი და მე-2 ტიპის, 5 ალფა-რედუქტაზას იზოფერმენტებს, რომლებიც პასუხისმგებელია ტესტოსტერონის გარდაქმნაზე დიჰიდროტესტოსტერონად (DHT). დჰტ (DHT) არის ანდროგენი, რომელიც პირველ რიგში პასუხისმგებელია პროსტატის ჯირკვლოვანი ქსოვილის ჰიპერპლაზიაზე.

გავლენა დჰტ/ტესტოსტერონზე

ავოდარტის დღიური დოზების მაქსიმალური ეფექტი დჰტ-ს შემცირებაზე დოზა-დამოკიდებულია და ვლინდება 1-2 კვირაში. ავოდარტის 0,5მგ დღიური დოზის მიღებიდან 1 და 2 კვირაში შრატში დჰტ-ის საშუალო კონცენტრაცია შემცირდა შესაბამისად 85% და 90%-ით.

პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის (BPH) მქონე პაციენტებში, რომლებსაც მკურნალობდნენ 0.5მგ დუტასტერიდით დღეში, დჰტ-ის დონე საშუალოდ მცირდებოდა 94%-ით 1 წლის შემდეგ და 93% - 2 წლის შემდეგ, და შრატში ტესტოსტერონის საშუალო ზრდა იყო 19% ორივე - 1 და 2 წელს. ეს არის 5 ალფა-რედუქტაზას ინჰიბირებით გამოწვეული მოსალოდნელი ეფექტი და არ იწვევს რაიმე გვერდით მოვლენას.

ფარმაკოკინეტიკა

შეწოვა

დუტასტერიდი მიიღება ორალურად ხსნარის სახით, როგორც უელატინის რბილი კაფსულა. ერთჯერადი 0,5მგ დოზის მიღების შემდეგ შრატში დუტასტერიდის მაქსიმალური კონცენტრაცია მიიღწევა 1-3 საათში.

მამაკაცებში აბსოლუტური ბიოშელწვევაღობა შეადგენს დაახლოებით 60%-ს ინტრავენური 2 საათიანი ინფუზიის შემდეგ. დუტასტერიდის ბიოშელწვევაღობაზე საკვები არ მოქმედებს.

განაწილება

ფარმაკოკინეტიკურმა მონაცემებმა ერთჯერადი და განმეორებითი ორალური დოზების შემდეგ აჩვენა, რომ დუტასტერიდს გააჩნია ფართო განაწილების მოცულობა (300-500ლ). დუტასტერიდი ფართოდ უკავშირდება პლაზმის ცილებს (>99.5%).

დღიური დოზირების შემდეგ შრატში დუტასტერიდის კონცენტრაციები აღწევს მყარი მდგომარეობის 65%-ს 1 თვის შემდეგ და დაახლოებით 90%-ს 3 თვის შემდეგ. შრატში მყარი მდგომარეობის კონცენტრაცია (C_{ss}) დაახლოებით 40 ნანოგრამი/მლ მიიღწევა 0.5მგ-ის დღეში ერთხელ დოზირებისას 6 თვის შემდეგ. შრატის მსგავსად, სპერმაში დუტასტერიდის კონცენტრაცია მყარ მდგომარეობას აღწევს 6 თვეში. 52-კვირიანი მკურნალობის შემდეგ სპერმაში დუტასტერიდის კონცენტრაცია შეადგენს საშუალოდ 3.4 ნანოგრამი/მლ-ს (დიაპაზონი 0.4-14ნგ/მლ). დუტასტერიდის გადანაწილება შრატიდან სპერმაში შეადგენს დაახლოებით 11.5%-ს.

ბიოტრანსფორმაცია

In vitro, დუტასტერიდი მეტაბოლიზდება ადამიანის ციტოქრომ P450 იზოფერმენტით CYP3A4 ორ მცირე მონოჰიდროქსილირებულ მეტაბოლიტად, მაგრამ ის არ მეტაბოლიზდება CYP1A2, CY2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 ან CYP2D6 მიერ.

ადამიანის შრატში, დოზირების შემდეგ მყარი მდგომარეობის მიღწევისას, როგორც მას-სპექტრომეტრითაა განსაზღვრული, აღმოჩენილია უცვლელი დუტასტერიდი, 3 ძირითადი მეტაბოლიტი (4'-ჰიდროქსიდუტასტერიდი, 1,2-დიჰიდროქსიდუტასტერიდი და 6-ჰიდროქსიდუტასტერიდი) და 2 მცირე მეტაბოლიტი (6,4'-დიჰიდროქსიდუტასტერიდი და 15-ჰიდროქსიდუტასტერიდი). ვირთხების შრატში აღმოჩენილია დუტასტერიდის ადამიანის 5 შრატის მეტაბოლიტი, თუმცა ჰიდროქსილის 6 და 15 პოზიციაზე დამატებების სტერეოქიმია ადამიანის და ვირთხების მეტაბოლიტებში უცნობია.

ელიმინაცია (გამოყოფა)

დუტასტერიდი ფართოდ მეტაბოლიზდება. დუტასტერიდის დღეში 0,5მგ ორალური დოზირების შემდეგ მყარ მდგომარეობამდე ადამიანებში მიღებული დოზის 1.0-15.4% (საშუალოდ 5.4%) გამოიყოფა დუტასტერიდის სახით განავალში. დანარჩენი გამოიყოფა ასევე განავლით 4 დიდი მეტაბოლიტის, რომელთაგანაც თითოეული შეიცავს 39%, 21%, 7% და 7% პრეპარატთან დაკავშირებულ ნივთიერებებს და 6 მცირე მეტაბოლიტის სახით (5%-ზე ნაკლები თითოეული).

ადამიანის შარდში აღმოჩენილია უცვლელი დუტასტერიდის მხოლოდ ნარჩენი რაოდენობა (0.1%-ზე ნაკლები).

თერაპიული დოზირების დროს, დუტასტერიდის საბოლოო ნახევარდაშლის პერიოდი შეადგენს 3-5 კვირას.

შრატში კონცენტრაცია რჩება აღმოჩენადი (0.1ნგ/მლ-ზე მეტი) მკურნალობის შეწყვეტიდან 4-6 თვის განმავლობაში.

ხაზოვნება/არახაზოვნება

დუტასტერიდის ფარმაკოკინეტიკა შეიძლება აღწერილი იყოს, როგორც პირველი რივის აბსორბციის პროცესი და ორი პარალელური ელიმინაციის გზა, ერთი გაჯერებული (კონცენტრაცია-დამოკიდებული) და მეორე არა-გაჯერებული (კონცენტრაცია-დამოუკიდებელი).

შრატში დაბალი კონცენტრაციის დროს (3 ნგ/მლ-ზე ნაკლები) დუტასტერიდი გამოიყოფა სწრაფად ორივე - კონცენტრაცია-დამოკიდებული და კონცენტრაცია-დამოუკიდებელი, გზით. 5 მგ ან ნაკლები დოზის ერთჯერადმა მიღებამ დაამტკიცა სწრაფი კლირენსი და მოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი 3-9 დღე.

შრატში 3ნგ/მლ-ზე მაღალი კონცენტრაციისას დუტასტერიდი გამოიყოფა ნელა (0.35-0.58ლ/სთ) ძირითადად ხაზოვანი, არა-გაჯერებული ელიმინაციით საბოლოო ნახევარდაშლის 3-5 კვირიანი პერიოდით. თერაპიული 0,5მგ/დღეში განმეორებითი დოზირებისას, უფრო ნელი კლირენსი დომინირებს და საერთო კლირენსი ხაზოვანი და კონცენტრაცია-დამოუკიდებელია.

ხანდაზმულები

დუტასტერიდის ფარმაკოკინეტიკა და ფარმაკოდინამიკა შეფასდა 36 ჯანმრთელ მამრობითი სქესის 24-87 წლის ასაკის სუბიექტში დუტასტერიდის ერთჯერადი 5მგ დოზის მიღების შემდეგ. დუტასტერიდის ზემოქმედება, წარმოდგენილი AUC და Cmax მონაცემებით, სტატისტიკურად არ განსხვავდებოდა ასაკობრივ ჯგუფებში. ნახევარდაშლის პერიოდი სტატისტიკურად არ განსხვავდებოდა 50-69 წლის და 70 წელზე უფროსი ასაკის ჯგუფების შედარების დროს, რომელსაც ძირითადად შეადგენს პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის (BPH) მქონე მამაკაცები. პრეპარატის განსხვავებული ეფექტურობა არ აღინიშნა ასაკობრივ ჯგუფებს შორის, რაც დადგინდა ღკტ შემცირების გაზომვით. შედეგებმა აჩვენა, რომ ასაკის მიხედვით დუტასტერიდის დოზის კორექცია საჭირო არ არის.

თირკმლის ფუნქციის დარღვევა

დუტასტერიდის ფარმაკოკინეტიკაზე თირკმლის ფუნქციის დარღვევის გავლენა შესწავლილი არ არის. თუმცა ადამიანის შარდში ისახლვრება დუტასტერიდის 0.5მგ დოზის მყარი მდგომარეობის 0.1%-ზე ნაკლები, აქედან გამომდინარე პაციენტებში თირკმლის ფუნქციის დარღვევით დოზის კორექცია მოსალოდნელი არ არის.

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა

დუტასტერიდის ფარმაკოკინეტიკაზე გავლენა ღვიძლის ფუნქციის დარღვევის დროს შესწავლილი არ არის (იხ. *გაფრთხილებები და უსაფრთხოების ზომები*).

კლინიკური კვლევები**პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის (BPH) ავოდარტი მონოთერაპია**

დუტასტერიდი 0.5მგ/დღეში ან პლაცებო შეაფასეს 4325 მამრობითი სქესის პირებში გადიდებული პროსტატით (30სმ³-ზე მეტი) პირველადი ეფექტურობის სამ 2-წლიან მულტიცენტრულ, პლაცებო-კონტროლირებად, ორმაგ ბრმა კვლევაში.

მამაკაცებში პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიით (BPH), ავოდარტი გამოიყენება სამკურნალოდ და დაავადების პროგრესირების პროფილაქტიკისთვის, როგორცაა შარდის მწვავე შეკავების (AUR) და ქირურგიული ჩარევის (SI) საჭიროების რისკის შემცირება, ასევე ქვედა საშარდე გზების სიმპტომების (LUTS), მაქსიმალური შარდის დენის სიჩქარის (Qmax) და პროსტატის მოცულობის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება პლაცებოსთან შედარებით. ქვედა საშარდე გზების სიმპტომების (LUTS), მაქსიმალური შარდის დენის სიჩქარის (Qmax) და პროსტატის მოცულობის გაუმჯობესება გამოვლინდა 24 თვეში. შემდგომი 2 წლის განმავლობაში, ღია დამატებითი კვლევების მიხედვით, ქვედა საშარდე გზების სიმპტომები (LUTS) და მაქსიმალური შარდის დენის სიჩქარე (Qmax) კიდევ უფრო გაუმჯობესდა. ამასთანავე, შემდგომი 2 წლის განმავლობაში, ღია დამატებითი კვლევების მიხედვით, შენარჩუნდა პროსტატის შემცირებული მოცულობა.

პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის (BPH) ავოდარტი და ტამსულოზინით კომბინირებული თერაპია

ავოდარტი 0.5მგ/დღეში, ტამსულოზინი 0.4მგ/დღეში ან ავოდარტი 0.5მგ და ტამსულოზინი 0.4მგ კომბინაციის გამოყენება შეფასდა 4844 მამრობითი სქესის სუბიექტში, რომლებსაც აღენიშნებოდათ პროსტატის ზომის გადიდება (30სმ³ ან მეტი), მულტიცენტრულ, ორმაგ ბრმა, პარალელური ჯგუფების კვლევაში 4 წლის განმავლობაში. პირველადი ეფექტურობის საბოლოო წერტილი 2 წლისთვის იყო საწყისი დონის გაუმჯობესება პროსტატის სიმპტომების საერთაშორისო შკალის (IPSS) მიხედვით.

2 წლიანი მკურნალობის შემდეგ კომბინირებულმა თერაპიამ აჩვენა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი შეცვლილი საშუალო გაუმჯობესება სიმპტომების შკალაზე -6.2 ერთეული საწყის დონესთან შედარებით. სიმპტომების შკალაზე შეცვლილი საშუალო გაუმჯობესება ინდივიდუალური თერაპიისას იყო -4.9 ერთეული ავოდარტისთვის და -4.3 ერთეული ტამსულოზინისთვის. ნაკადის სისწრაფის შეცვლილი საშუალო გაუმჯობესება საწყის დონესთან შედარებით იყო 2.4მლ/წამში კომბინაციისთვის, 1.9მლ/წამში ავოდარტისთვის და 0.9მლ/წამში ტამსულოზინისთვის. BPH გავლენის ინდექსის (BII) შეცვლილი საშუალო გაუმჯობესება საწყის დონესთან შედარებით იყო -2.1 ერთეული კომბინაციისთვის, -1.7 ერთეული ავოდარტისთვის და -1.5 ერთეული ტამსულოზინისთვის.

პროსტატის საერთო მოცულობის და გარდამავალი ზონის მოცულობის შემცირება მკურნალობის 2 წლის შემდეგ იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი კომბინირებული თერაპიის გამოყენებისას მხოლოდ ტამსულოზინის მონოთერაპიასთან შედარებით.

მკურნალობის 4 წლის განმავლობაში პირველადი ეფექტურობის საბოლოო წერტილი იყო დრო შარდის მწვავე შეკავების პირველ შემთხვევამდე (AUR) ან პროსტატის კეთილთვისებიან ჰიპერპლაზიასთან (BPH) დაკავშირებულ ქირურგიულ მკურნალობამდე. 4 წლიანი მკურნალობის შემდეგ კომბინირებულმა თერაპიამ სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად შეამცირა AUR ან BPH დაკავშირებული ოპერაციების რისკი (65.8% რისკის შემცირება, $P < 0.001$ [95% CI 54.7%-74.1%]) ტამსულოზინის მონოთერაპიასთან შედარებით. 4 წლისთვის AUR ან BPH დაკავშირებული ოპერაციის სისშირე იყო 4.2% კომბინირებული თერაპიისთვის და 11.9% ტამსულოზინისთვის ($P < 0.001$). ავოდარტით მონოთერაპიასთან შედარებით კომბინირებული თერაპია ამცირებდა AUR ან BPH დაკავშირებული ოპერაციის რისკს 19.6%-ით. განსხვავება სამკურნალო ჯგუფებს შორის არ იყო მნიშვნელოვანი ($P = 0.18$ [95% CI -10,9%-41.7]). 4 წლისთვის AUR ან BPH დაკავშირებული ოპერაციის სისშირე იყო 4.2% კომბინირებული თერაპიისთვის და 5.2% ავოდარტისთვის.

კლინიკური პროგრესი განისაზღვრა გაუარესებული სიმპტომების ნაკრებით (პროსტატის სიმპტომების საერთაშორისო შკალით IPSS), და პროსტატის კეთილთვისებიან ჰიპერპლაზიასთან (BPH) დაკავშირებული შარდის მწვავე შეკავება (AUR), შეუკავებლობა, შარდ-სასქესო სისტემის ინფექცია (UTI) და თირკმლის უკმარისობა.

კომბინირებული თერაპია დაკავშირებული იყო კლინიკური პროგრესის სტატისტიკურად მნიშვნელოვან შემცირებასთან ტამსულოზინთან შედარებით ($P < 0.001$, 44.1% რისკის შემცირება [95% CI: 33.6%-53.0%]) 4 წლის შემდეგ. კლინიკური პროგრესის სისწრაფე კომბინირებული თერაპიისთვის, ტამსულოზინისთვის და ავოდარტისთვის იყო შესაბამისად: 12.6%, 21.5% და 17.8%. სიმპტომების შკალაზე (IPSS) შეცვლილი სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი საშუალო გაუმჯობესება საწყის დონესთან შედარებით იყო შენარჩუნებული 2-იდან 4 წლამდე. 4 წლისთვის სიმპტომების შკალის შეცვლილი საშუალო გაუმჯობესება იყო -6.3 ერთეული კომბინირებული თერაპიისთვის, -5.3 ერთეული ავოდარტით მონოთერაპიისთვის და -3.8 ერთეული ტამსულოზინით მონოთერაპიისთვის. მკურნალობის 4 წლის შემდეგ ნაკადის სისწრაფის (Q_{max}) შეცვლილი საშუალო გაუმჯობესება საწყის დონესთან შედარებით იყო 2.4მლ/წამში კომბინირებული თერაპიისთვის, 2.0მლ/წამ ავოდარტით მონოთერაპიისთვის და 0.7მლ/წამ ტამსულოზინით მონოთერაპიისთვის. ტამსულოზინთან შედარებით, Q_{max} -ის შეცვლილი საშუალო გაუმჯობესება საწყის დონესთან შედარებით სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად უფრო მაღალი იყო კომბინირებული თერაპიისას 6 თვიანი შეფასებებით 6-დან 48 თვემდე ($P < 0.001$). ავოდარტთან შედარებით, Q_{max} -ის შეცვლილი საშუალო გაუმჯობესება საწყის დონესთან შედარებით სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა კომბინირებული თერაპიისგან ($P = 0.050$ 48-ე თვეს). კომბინირებული თერაპია მნიშვნელოვნად უპირატესი იყო ($P < 0.001$) ტამსულოზინით და ავოდარტით მონოთერაპიასთან შედარებით ჯანმრთელობის გამოსავლის პარამეტრების, გავლენის ინდექსის (BII) და BPH დაკავშირებული ჯანმრთელობის სტატუსის (BHS) გაუმჯობესების მხრივ მე-4 წელს. BII-ის შეცვლილი საშუალო გაუმჯობესება

საწყის დონესთან შედარებით იყო -2.2 ერთეული კომბინაციისთვის, -1.8 ავოდარტისთვის და -1.2 გამსულოზინისთვის. BHS-ის შეცვლილი საშუალო გაუმჯობესება საწყის დონესთან შედარებით იყო -1.5 ერთეული კომბინაციისთვის, -1.3 ერთეული ავოდარტისთვის და -1.1 გამსულოზინისთვის. 4 წლიანი მკურნალობის შემდეგ პროსტატის საერთო მოცულობის და გარდამავალი ზონის მოცულობის შემცირება სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი იყო კომბინირებული თერაპიის გამოყენებისას მხოლოდ გამსულოზინით მონოთერაპიასთან შედარებით.

გულის უკმარისობა

4 წლიან შედარებით კვლევაში ავოდარტის გამსულოზინთან კომბინაციაში და დუტასტერიდით ან გამსულოზინით მონოთერაპიისას, მამაკაცებში პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის (CombAT კვლევა) მკურნალობის შემდეგ კომბინაციის ჯგუფში გულის უკმარისობის სიხშირე (14/1610 0.9%) უფრო მაღალი იყო, ვიდრე რომელიმე მონოთერაპიის ჯგუფში: ავოდარტი 4/1623 (0.2%) და გამსულოზინი 10/1611, (0.6%). შედარებითი რისკის შეფასება გულის უკმარისობის პირველ გამოვლენამდე დროის მხრივ კომბინირებული მკურნალობისთვის იყო 3.57% (95% CI 1.17, 10.8] ავოდარტის მონოთერაპიასთან შედარებით, და 1.36% (95% CI 0.61, 3.07] გამსულოზინით მონოთერაპიასთან შედარებით.

პლაცებოს და ავოდარტის 4 წლიან ქემოპრევენციულ შედარებით კვლევაში რომელიც ჩატარდა 50-75 წლის 8231 მამაკაცში, წარსულში ნეგატიური ბიოფსიით პროსტატის კიბოზე და საწყისი პროსტატის სპეციფიკურ ანტიგენის (PSA) დონით 2.56გ/მლ-106გ/მლ (REDUCE კვლევა), გულის უკმარისობის სიხშირე უფრო მაღალი იყო სუბიექტებში, რომლებიც იღებდნენ ავოდარტს (30/4105, 0.7%) პლაცებოსთან შედარებით (16/4126, 0.4%) შედარებითი რისკის შეფასებისთვის გულის უკმარისობის პირველ გამოვლენამდე დროის მხრივ 1.91 [95% CI 1.04, 3.50]. რეტროსპექტიულ ანალიზში ალფა-ბლოკერის თანამდევი გამოყენებისას გულის უკმარისობის სიხშირე უფრო მაღალი იყო სუბიექტებში, რომლებიც იღებდნენ ავოდარტის და ალფა-ბლოკერის კომბინაციას (12/1152, 1.0%) იმ პირებთან შედარებით, ვინც არ იღებდა ავოდარტისა და ალფა-ბლოკერის კომბინაციას: ავოდარტი და არანაირი ალფა-ბლოკერი (18/2953, 0.6%), პლაცებო და ალფა-ბლოკერი (1/1399, <0.1%), პლაცებო და არანაირი ალფა-ბლოკერი (15/2727, 0.6%). მიზეზობრივი კავშირი ავოდარტს (მარტო ან ალფა-ბლოკერთან კომბინაციაში) და გულის უკმარისობას შორის დადგენილი არ არის (იხ. *გაფრთხილებები და უსაფრთხოების ზომები*).

პროსტატის კიბო და მაღალი ხარისხის სიმსივნეები

პლაცებოს და ავოდარტის 4 წლიან შედარებით კვლევაში, რომელშიც მონაწილეობდა 50-75 წლის ასაკის 8231 მამაკაცი, წარსულში ნეგატიური ბიოფსიით პროსტატის კიბოზე და საწყისი პროსტატის სპეციფიკური ანტიგენის (PSA) დონით 2.56გ/მლ-106გ/მლ (REDUCE კვლევა), 6,706 სუბიექტს აღმოაჩნდა პროსტატის პუნქციური ბიოფსიის მონაცემები ანალიზისთვის, რომელიც საკმარისი იყო გლისონის ქულების განსასაზღვრად. კვლევაში მონაწილეობდა 1517 სუბიექტი პროსტატის კიბოს დიაგნოზით. ბიოფსიით დადგენილი პროსტატის კიბოს უმრავლესობა ორივე ჯგუფში დიაგნოსტირდა, როგორც დაბალი ხარისხის

(გლისონი 5-6). არ აღინიშნა განსხვავება გლისონის 7-10 კიბოს ავადობაში ($p=0.81$).

აღინიშნა გლისონის 8-10 პროსტატის კიბოს რაოდენობრივად მეტი შემთხვევები ავოდარტის ჯგუფში ($n=29$, 0.9%) პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით ($n=19$, 0.6%) ($p=0.15$). 1-2 წლის განმავლობაში, გლისონის 8-10 კიბოს მქონე პირების რაოდენობა ჰგავდა ავოდარტის ჯგუფს ($n=17$, 0.5%) და პლაცებოს ჯგუფს ($n=18$, 0.5%). 3-4 წლის განმავლობაში, უფრო მეტი გლისონის 8-10 კიბო დიაგნოსტირდა ავოდარტის ჯგუფში ($n=12$, 0.5%) პლაცებო ჯგუფთან შედარებით ($n=1$, <0.1%) ($p=0.0035$). 4 წლისთვის მონაცემები ავოდარტის ეფექტის შესახებ პროსტატის კიბოს რისკის ქვეშ მყოფ მამაკაცებში ხელმისაწვდომი არ არის. გლისონის 8-10 ხარისხის კიბოთი დიაგნოსტირებული პირების პროცენტულობა იყო მყარი კვლევის მთელი პერიოდის განმავლობაში (1-2 წლები და 3-4 წლები) ავოდარტის ჯგუფში (0.5% თითოეულ დროის პერიოდში), მაშინ როცა პლაცებო ჯგუფში გლისონის 8-10 კიბოთი დიაგნოსტირებული პირების პროცენტულობა იყო უფრო დაბალი 3-4 წლების განმავლობაში, ვიდრე 1-2 წლებში (<0.1% 0.5% შედარებით, შესაბამისად). 4 წლიან პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის (BPH) კვლევაში (CombAT), სადაც არ იყო პროტოკოლ-მანდატირებული ბიოფსიები და პროსტატის კიბოს ყველა დიაგნოზი დაფუძნებული იყო მიზეზობრივ ბიოფსიაზე, გლისონის კიბოს 8-10 მაჩვენებელი იყო ($n=8$, 0.5%) ავოდარტისთვის, ($n=11$, 0.7%) ტამსულოზინისთვის და ($n=5$, 0.3%) კომბინირებული თერაპიისთვის (იხ. *გაფრთხილებები და უსაფრთხოების ზომები*).

ეპიდემიოლოგიური, პოპულაციაზე დაფუძნებული კვლევების ($n=174,895$) შედეგებმა საზოგადოებრივი პრაქტიკის პირობებში გვაჩვენა რომ 5-ARI გამოყენება პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის (BPH)/ქვედა საშარდე გზების სიმპტომების (LUTS) მკურნალობისას არ არის დაკავშირებული პროსტატის კიბოთი გამოწვეული სიკვდილიანობის გაზრდილ რისკთან (საფრთხის კოეფიციენტი, რომელიც რეგულირდება კონკურენტული რისკებისთვის: 0.85, 95% CI 0.72, 1.01), როდესაც ადარებენ ალფა-ბლოკერების გამოყენებას. მსგავსი შედეგები აღინიშნა პროსტატის კიბოთი დაავადებული მამაკაცების ეპიდემიოლოგიურ კვლევაში ($n=13,892$) დიდ ბრიტანეთში (დარეგულირებული საფრთხის კოეფიციენტი პროსტატის კიბოთი გამოწვეული სიკვდილიანობისთვის 5-ARI მომხმარებლებისთვის არა მომხმარებლებთან შედარებით: 0.86; 95% CI 0.69, 1.06). ჯანდაცვის პროფესიონალების მიერ ჩატარებულმა შემდგომმა პროსპექტულმა კოჰორტულმა კვლევამ ($n=38,058$) ასევე გამოავლინა, რომ 5-ARI გამოყენება არ იყო დაკავშირებული ფატალურ პროსტატის კიბოსთან (დარეგულირებული საფრთხის კოეფიციენტი: 0.99; 95% CI 0.58, 1.69).

ზეგავლენა პროსტატის სპეციფიკურ ანტიგენზე (PSA) და პროსტატის კიბოს გამოვლენაზე

REDUCE კვლევაში, პაციენტებში წარსულში ნეგატიური ბიოფსიით პროსტატის კიბოზე და საწყისი პროსტატის სპეციფიკურ ანტიგენის (PSA) დონით 2.5ნგ/მლ-10ნგ/მლ, ავოდარტით მკურნალობამ გამოიწვია შრატის საშუალო PSA შემცირება დაახლოებით 50%-ით მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ პაციენტებს შორის მაღალი

ვარიანობით (სტანდარტული გადახრა 30%). PSA სუპრესია, რომელიც აღინიშნა მე-6 თვეზე მსგავსი იყო იმ მამაკაცებში, რომლებსაც განუვითარდათ ან არ განუვითარდათ ბიოფსიით დადგენადი პროსტატის კიბო კვლევის დროს (იხ. *გაფრთხილებები და უსაფრთხოების ზომები*).

ძუძუს კიბოთი ავადობა

პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის მონოთერაპიის კლინიკურ კვლევებში, სადაც ავოდარტი წლების მანძილზე გამოიყენებოდა 3374 პაციენტში, აღმოჩნდა მამაკაცის ძუძუს კიბოს 2 შემთხვევა ავოდარტით ნამკურნალებ პაციენტებში, პირველი - 10 კვირის შემდეგ და მეორე - 11 თვის შემდეგ, და 1 შემთხვევა იმ პაციენტებს შორის, რომლებიც იღებდნენ პლაცებოს. პროსტატის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის (BPH) შემდგომ კლინიკურ კვლევებში, რომელშიც მონაწილეობდა 50-75 წლის ასაკის 8231 მამაკაცი, წარსულში ნეგატიური ბიოფსიით პროსტატის კიბოზე და საწყისი პროსტატის სპეციფიკურ ანტიგენის (PSA) დონით 2.5ნგ/მლ-10ნგ/მლ, სადაც 17489 პაციენტთან წლების მანძილზე გამოიყენებოდა ავოდარტი და 5027 პაციენტთან - ავოდარტის და ტამსულოზინის კომბინაცია, არ აღინიშნა ძუძუს კიბოს შემთხვევები არც ერთ სამკურნალო ჯგუფში.

ორი საკონტროლო შემთხვევა, ეპიდემიოლოგიური კვლევის შედეგად, რომელთაგან ერთი ჩატარდა აშშ-ში (n=339 ძუძუს კიბოს შემთხვევები და n=6.780 საკონტროლო ჯგუფი) და მეორე დიდ ბრიტანეთში (n=398 ძუძუს კიბოს შემთხვევები და n=3.930 საკონტროლო ჯგუფი) ჯანდაცვის მონაცემთა ბაზაში არ გამოვლინდა მამაკაცის ძუძუს კიბოს განვითარების რისკის მატება 5-ARI მომხმარებლებში (იხ. *გაფრთხილებები და უსაფრთხოების ზომები*). პირველი კვლევის შედეგებმა არ გამოავლინა დადებითი კავშირი მამაკაცის ძუძუს კიბოსთვის (შეფარდებითი რისკი გამოყენების ≥ 1 წლისთვის ძუძუს კიბოს დიაგნოზის დასამადგე გამოყენების < 1 წელზე შედარებით: 0.70: 95% CI 0.34, 1.45). მეორე კვლევაში, 5-ARI-ის გამოყენებასთან დაკავშირებული ძუძუს კიბოს განვითარების დადგენილი შანსების შეფარდების კოეფიციენტი (Odds ratio) იმ შემთხვევებთან შედარებით, რომელიც არ იყო დაკავშირებული 5-ARI-ს გამოყენებასთან იყო: 1.08: 95% CI 0.62, 1.87).

კავშირი დუტასტერიდის ხანგრძლივ გამოყენებასა და მამაკაცის ძუძუს კიბოს შორის არ არის დადგენილი.

არა-კლინიკური ინფორმაცია

კლინიკურ დოზაზე მაღალი დოზების მიღებისას აღინიშნა შექცევადი, არასპეციფიკური ცენტრალურ ნერვულ სისტემასთან (ცნს) დაკავშირებული ეფექტები ვირთაგვებში (425) და ძაღლებში (315).

ტოქსიკურობის სხვა შედეგები დაკავშირებული იყო 5 ალფა-რედუქტაზას ინჰიბიტორების ფარმაკოლოგიურ აქტივობასთან. მამრობითი სქესის ვირთაგვებსა და ძაღლებში ეს მოიცავდა ეფექტებს დამატებით რეპროდუქციულ ორგანოებზე და მამრობით ვირთაგვებში ფერტილობის შექცევად დაქვეითებას. მას არ გააჩნია კლინიკური მნიშვნელობა, რადგან არ მოქმედებს სპერმის განვითარებაზე.

კონცენტრაციასა და მოძრაობაზე. გარე გენიტალიების ფემინიზაცია აღინიშნა იმ მდებრი ვირთაგვების და ბოცვრების მამრობით ნაყოფში, რომლებშიც ხდებოდა დუტასტერიდით ორალური დოზირება. თუმცა დუტასტერიდის ინტრავენური გამოყენებისას ორსულ რეზუს მაიმუნებში ემბრიოფეტალური განვითარებისას 2010 ნანოგრამი/ცხოველი/დღე-მდე დოზით, არ გამოიწვია დედის ან ნაყოფის გვერდითი რეაქცია. ეს დოზა წარმოადგენს ნამრავლს სულ მცირე 186-ჯერ (ნანოგრამი/კგ/ბაზისი) იმ პოტენციური დღიური დოზისა, რომელიც შეიძლება მიიღოს 50 კგ ქალმა, 5 მლ სპერმის ექსპოზიციით (თუ ხდება 100% აბსორბცია) დუტასტერიდით ნამკურნალები მამაკაცისგან. დუტასტერიდი არ იყო გენოტოქსიკური მუტაგენური ტესტების დიდ რაოდენობაში. ვირთხებში ჩატარებულ კანცეროგენობის ტესტში დუტასტერიდმა წარმოშვა კეთილთვისებიანი ინტერსტიციალური უჯრედების სიმსივნეების მატება სათესლე ჯირკვლებში მაღალი დოზით (158-ჯერი კლინიკური ზემოქმედება). თუმცა მიჩნეულია, რომ ენდოკრინული მექანიზმი, ჩართული ინტერსტიციალური უჯრედების ჰიპერპლაზიის და ადენომის პროდუქციისას ვირთხებში, არ არის მნიშვნელოვანი ადამიანებისთვის. არ აღინიშნა კლინიკურად მნიშვნელოვანი ეფექტი სიმსივნის პროფილზე თავგების კარცინოგენობის კვლევაში.

ზარმაცევრული ინფორმაცია

დამხმარე ნივთიერებების ჩამონათვალი

კაფსულის შემცველობა: კაპრილის მუავას მონოდიგლიცერიდები; ბუტილირებული ჰიდროქსიტოლუენი

კაფსულის გარსი: უელატინი, გლიცეროლი, ტიტანის დიოქსიდი (E171, CI 77891); რკინის ყვითელი ოქსიდი (E172, CI 77492). საშუალო ჯაჭვის ტრიგლიცერიდები და ლეციტინი კაფსულის ლუბრიკანტის სახით.

შენახვის ვადა

შენახვის ვადა მითითებულია შეფუთვაზე.

შენახვის პირობები

შენახვის პირობები მითითებულია შეფუთვაზე

შეფუთვის ფორმა და შიგთავსი

პეკ/პედქ ბლისტერები.

შეუთავსებლობა

რა არის მოწოდებული

გამოყენება და მოხმარება

დუტასტერიდი შეიწოვება კანიდან, ამიტომ ქალები და ბავშვები უნდა მოერიდონ გაუონვად კაფსულებთან ურთიერთობას (იხ. *გაფრთხილებები და უსაფრთხოების ზომები* და *ორსულობა და ლაქტაცია*). თუ მაინც მოხდა კონტაქტი გაუონვად კაფსულებთან, აუცილებელია კონტაქტის მიდამოს საპნით და წყლით სასწრაფოდ დაბანა.

ყველა სამკურნალწამლო ფორმა არ არის ხელმისაწვდომი ყველა ქვეყანაში.

გაცემის წესი

ფარმაცევტული პროდუქტის ჯგუფი II, გაიცემა ფორმა №3 რეცეპტით

წარმოებულია:

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189,
60-322 Poznan,
Poland

დელპფარმი პოზნანი სპოლკა აკციჯნა
ულ. გრუნვალდზკა 189,
60-322 პოზნანი, პოლონეთი

სავაჭრო ნიშნები ეკუთვნის ან ლიცენზირებულია GSK ჯგუფის კომპანიების მიერ.
© 2022 GSK კომპანიების ჯგუფი ან მისი ლიცენზიანტი..

ვერსიის ნომერი: **GDS20/IPI18**
გამოცემის თარიღი: 25 მაისი 2022