# أفودارت®

دوتاستيرايد

**التركيب الكيفي والكمي**

كل كبسولة للإستعمال الفموي تحتوي على ٠,٥ ملجم دوتاستيرايد (انظر الملطفات).

**الشكل الصيدلاني**

كبسولات: كبسولات جيلاتين لينة قاتمة، معتمة، صفراء اللون مستطيلة، مطبوع عليها GX CE2

**التفاصيل الاكلينيكية**

دواعي الإستعمال

*أفودارت* يستعمل لعلاج ومنع تصاعد فرط التنسج البروستاتي الحميد (BPH) من خلال تخفيف الأعراض، وتصغير حجم البروستات، وتحسين معدل تدفق البول، وتخفيض مخاطر إحتباس البول الحاد (AUR) والحاجة لعملية جراحية تتعلق بفرط التنسج البروستاتي الحميد (BPH).

إضافة إلى ما تقدم، *أفودارت* بإستعماله مع محاصر الألفا تامسولوسين، يعالج ويمنع تصاعد BPH بتصغير حجم البروستات، وتخفيف الأعراض، وتحسين تدفق البول والتقليل من خطر الاحتباس البولي الحاد (AUR)، والحاجة إلى عملية جراحية ذات صلة بفرط التنسج البروستاتي الحميد (BPH) (انظر "الدراسات الإكلينيكية").

**الجرعة والإعطاء**

**الذكور البالغين (بما فيهم المسنون)**

الكبسولات يجب بلعها كامل، ولا يجوز مضغها أو فتحها، نظراً لأن ملامسة محتويات الكبسولة يجوز أن يؤدي إلى تهيج الغشاء المخاطي الفموي البلعومي.

*أفودارت* يجوز تناوله مع الطعام أو بدونه.

الجرعة الموصى بها من *أفودارت* هي كبسولة واحدة (٠,٥ ملجم) يؤخذ عن طريق الفم مرة واحدة يومياً.

رغم أنه قد يلاحظ تحسن في مرحلة مبكرة، إلا أنه قد يكون ضروريا العلاج لمدة ستة أشهر على الأقل لكي يتسنى التقدير بصورة موضوعية ما إذا أمكن تحقيق استجابة جيدة للعلاج.

لمعالجة فرط التنسج البروستاتي الحميد (BPH)، يمكن أن يعطى *أفودارت* بمفرده أو بالاشتراك مع محاصر الألفا التامسولوسين (٠,٤ ملجم).

**قصور وظيفة الكلي**

تأثير القصور الكلوي على الحرائك العقاقيرية لدوتاستيرايد لم تتم دراسته. ومع ذلك ليس من المتوقع ضرورة إجراء تعديل في الجرعة لمرضى قصور وظيفة الكلي (انظر "الحرائك العقاقيرية").

**قصور وظيفة الكبد**

تأثير قصور وظيفة الكبد على الحرائك العقاقيرية لدوتاستيرايد لم تتم دراسته (انظر "تحذيرات وإحتياطات" و"الحرائك العقاقيرية").

**نواهي الإستعمال**

*أفودارت* لا يجوز إستعماله لدى مرضى معروفين بشدة حساسيتهم لدوتاستيرايد، أو مثبطات أخرى لـ ٥- ألفا ريداكتيز، أو لأي من مكونات المستحضر (انظر "قائمة الملطفات").

*أفودارت* لا يجوز إستعماله لدى النساء والأطفال (انظر "الحمل والرضاعة").

**تحذيرات وإحتياطات**

دوتاستيرايد يتم إمتصاصه من خلال الجلد، وكذلك يجب على النساء والأطفال تجنب ملامسة كبسولات بها تسريب (انظر "الحمل والرضاعة"). إذا حدثت ملامسة مع كبسولات بها تسريب، يجب غسل موضع التلامس فوراً بالماء والصابون.

تأثير قصور وظيفة الكبد على الحرائك العقاقيرية لدوتاستيرايد لم تتم دراسته. بما أن دوتاستيرايد يتم إستقلابه بشكل واسع وله عمر نصفي يتراوح من ٣ إلى ٥ أسابيع، فيجب مراعاة الحذر عند إعطاء دوتاستيرايد لمرضى الكبد (انظر "الجرعة والإعطاء" و "الحرائك العقاقيرية").

**العلاج المختلط مع التامسولوسين وقصور القلب**

في دراستين إكلينيكيتين لمدة ٤ سنوات، كانت نسبة حدوث قصور القلب (وهو مصطلح مركب من الأحداث المبلغ عنها، بشكل أساسي قصور القلب، وقصور القلب الاحتقاني) أعلى بين المرضى الذين يتناولون العلاج المختلط من أفودارت ومحاصر ألفا، بشكل أساسي التامسولوسين، مما كان عليه بين المرضى الذين لم يأخذوا العلاج المختلط. كانت نسبة حدوث قصور القلب في هاتين الدراستين منخفضة (≤ ١٪)، ومتغيرة بين هاتين الدراستين. لم يلاحظ أي خلل في وقوع الأحداث الغير مستحبة للقلب والأوعية الدموية عموما في أي من الدراستين. لم يثبت وجود علاقة سببية بين أفودارت (وحده أو بالاشتراك مع محاصر ألفا)، وقصور القلب (انظر الدراسات الإكلينيكية).

**التأثيرات على مستضد البروستاته المحدد (PSA) والكشف عن سرطان البروستاته**

الفحص الرقمي للمستقيم وكذلك غيره من فحوصات سرطان البروستات، يجب إجراؤها على المرضى قبل بدء العلاج بدوتاستيرايد وبعد ذلك على فترات منتظمة.

تركيز PSA في مصل الدم يعتبر أحد المكونات الهامة لعملية الفرز للكشف عن سرطان البروستاتة.

أفودارت يسبب إنخفاضاً في متوسط مستويات PSA في مصل الدم بما يعادل ٥٠٪ تقريبا بعد ستة أشهر من العلاج.

ينبغي المرضى الذين يتلقون أفودارت إنشاء مستوى أساس PSA جديد بعد ٦ أشهر من العلاج بأفودارت. ومن المستحسن مراقبة قيم PSA بانتظام بعد ذلك. أي زيادة مؤكدة عن أدنى مستوى PSA أثناء العلاج بأفودارت قد تشير إلى وجود سرطان البروستاتا (خاصة السرطان المرتفع الدرجة) أو عدم الامتثال للعلاج مع أفودارت وينبغي تقييمها بعناية، حتى ولو كانت هذه القيم لا تزال ضمن المعدل الطبيعي للرجال الذين لا يتناولون مثبط ٥ ألفا ريداكتيز (انظر الدراسات الإكلينيكية). في تفسير قيمة PSA لمريض يأخذ أفودارت، ينبغي البحث عن القيم السابقة PSA للمقارنة.

العلاج بأفودارت لا يتداخل مع استخدام PSA كأداة للمساعدة في تشخيص سرطان البروستاتة بعد إنشاء مستوى أساس جديد.

معدل مستويات PSA في مصل الدم يعود إلى القيمة الأساسية خلال ستة أشهر من وقف العلاج.

نسبة PSA الحر إلى PSA الكلي تبقى ثابتة حتى تحت تأثير أفودارت. إذا أختار الطبيب استخدام النسبة المئوية لـ PSA الحر كمساعد على الكشف عن سرطان البروستاتة لدى رجل تحت العلاج بالدوتاستيرايد، ليس من الضروري إجراء أي تعديل في قيمته.

**سرطان البروستاتة والأورام المرتفعة الدرجة**

في دراسة لمدة ٤ سنوات لأكثر من ٨٠٠٠ رجل تتراوح أعمارهم بين ٥٠ إلى ٧٥، مع خزعة سلبية مسبقة لسرطان البروستاتة ومستوى أساس PSA بين ٢,٥ نانوجرام / مل و ١٠,٠ نانوجرام / مل (دراسة REDUCE)، تم تشخيص ١,٥١٢ رجل مصاب بسرطان البروستاتة. كان هناك ارتفاع في معدلات الإصابة بسرطان البروستاتة بدرجة ٨-١٠ بمقياس غليسون في مجموعة أفودارت (عدد = ٢٩، ٠,٩٪) مقارنة مع مجموعة العلاج الوهمي (عدد = ١٩، ٠,٦٪). لم يكن هناك زيادة في سرطان البروستاتة درجة ٥-٦ أو ٧ بمقياس غليسون. لم يثبت وجود علاقة سببية بين أفودارت والإصابة بسرطان البروستاتة المرتفع الدرجة. الأهمية الإكلينيكية لاختلال التوازن العددي غير معروف. وينبغي تقييم خطر الإصابة بسرطان البروستاتة بانتظام عند الرجال الذين يتناولون أفودارت بما في ذلك اختبار PSA (انظر الدراسات الإكلينيكية).

**التفاعلات**

بين من الدراسات التي جرت على إستقلاب العقار في المختبر أن الدوتاستيرايد يتم إستقلابه بالسيتوكروم البشري P450 أيزو نزايم CYP3A4. لذلك يجوز أن ترتفع تركيزات الدوتاستيرايد في الدم بوجود مثبطات CYP3A4.

ظهرت معطيات المرحلة (٢) نقص في تصفية الدوتاستيرايد عند إعطائه في نفس الوقت مع مثبطات CYP3A4، الفيراباميل ٣٧٪) والديلتيازيم (٤٤٪). خلافاً لذلك، لم يُشاهد أي نقص في التصفية عند إعطاء الأملوديبين وهو مضاد آخر لقناة الكالسيوم، ي نفس الوقت مع الدوتاستيرايد. لا يُحتمل أن يكون لنقص في التصفية وزيادة لاحقة في التعرض للدوتاستيرايد، بوجود مثبطات CYP3A4، مغزى إكلينيكي نظراً لإتساع هامش السلامة (لقد تم إعطاء ما وصل إلى ١٠ أضعاف الجرعة الموصى بها لمرضى دة وصلت إلى ستة أشهر)، لذلك لا يلزم إجراء أي تعديل في الجرعة.

ي المختبر، الدوتاستيرايد لا يستقلب بالسيتوكروم البشري P450 الأيزوانزيمات CYP1A2، CYP2C9، CYP2C19، CYP2D.

وتاستيرايد لا يثبط السيتوكروم البشري P450، الإنزيمات المستقلبة للعقاقير في المختبر، ولا يحفز السيتوكروم P450 يزوانزيمات CYP1A، CYP2B و CYP3A، لدى الجرذان والكلاب في الجسم الحي.

ضح دراسات مختبرية أن الدوتاستيرايد لا يزيح الوارفارين أو الديازيبام أو الفينيتوين من بروتين البلازما، كما أن هذه مركبات الأنموذجية لا تزيح الدوتاستيرايد. المركبات التي تم إختبارها للتعرف على التفاعلات العقاقيرية لدى البشر اشتملت على مسولوسين والتيرازوسين والوارفارين والديجوكسين والكوليستيرامين، ولم تلاحظ أي تفاعلات لها مغزى إكلينيكي.

مع أنه لم تجر أي دراسات محددة للتفاعلات مع مركبات أخر، كان ٩٠٪ تقريباً من المرضى في دراسات المرحلة (٣) الواسعة طاق من الذين تلقوا الدوتاستيرايد. كان هؤلاء يتناولون أدوية أخرى في نفس الوقت. لم تلاحظ أي تفاعلات غير مستحبة ذات زى إكلينيكي في إختبارات إكلينيكية عند إعطاء الدوتاستيرايد في نفس الوقت مع مضادات زيادة الدهون، ومثبطات إنزيمات ولة أنجيوتنسين (ACE)، وعامل محاصرات بيتا الأدرينية، ومضادات قناة الكالسيوم، والكورتيكوستيرويدات، ومدرات البول، عقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهاب (NSAIDs)، ومثبطات الفوسفوديستيريز نوع V، والمضادات الحيوية الكوينولونية. ظهر دراسة التداخل العقاقيري للتامسولوسين أو التيرازوسين عند إعطائه مضافاً إلى أفودارت لمدة أسبوعين أي دليل على علات حركية عقاقيرية أو ديناميكية عقاقيرية.

**مل والرضاعة**

**صوبة**

قيم تأثيرات الدوتاستيرايد ٠,٥ ملجم/يوم على خصائص المنيّ لدى متطوعين أصحاء تتراوح أعمارهم ما بين ١٨ و ٥٢ سنة د = ٢٧ دوتاستيرايد، عدد= ٢٣ علاج وهمي) على مدى ٥٢ أسبوعاً من العلاج و ٢٤ أسبوعاً من المتابعة بعد العلاج. عند سبوع ٥٢ كان متوسط نسبة الإنخفاض المئوية عن القيمة الأساسية في إجمالي عدد الحيوانات المنوية وحجم المني وحركته ٢٣٪ ٢٦٪ و ١٨٪ على التوالي، لدى مجموعة الدوتاستيرايد عند تعديله من أجل التغييرات عن القيمة الأساسية في مجموعة العلاج همي. لم يتأثر تركيز الحيوانات المنوية ولا مورفولوجيتها. بعد ٢٤ أسبوعاً من المتابعة بقي متوسط نسبة التغيير في إجمالي عدد وانات المنوية لدى مجموعة الدوتاستيرايد أقل من القيمة الأساسية بنسبة ٢٣٪. في حين أن متوسط القيم لكل متغيرات المني كل المراحل الزمنية بقيت ضمن الحدود الطبيعية ولم تتفق مع المعايير المحددة سلفا لتغيير ذو مغزى إكلينيكيا (٣٠٪)، إلا أن سين ضمن مجموعة الدوتاستيرايد كان لديهما انخفاض في عدد الحيوانات المنوية بما يجاوز ٩٠٪ عن القيمة الأساسية عند

الحالة الثابتة عند ٦ أشهر. بعد ٥٢ أسبوعاً من العلاج، كان متوسط تركيزات الدوتاستيرايد في المني ٣,٤ نانوجرام/مل (في حدود ٠,٤ إلى ١٤ نانوجرام/مل). كان متوسط إنفصال الدوتاستيرايد عن مصل الدم إلى المني ١١,٥٪.

**التحول الحيوي**

في المختبر، يستقلب الدوتاستيرايد بواسطة السيتوكروم البشري P450 أيزو إنزايم CYP3A4 فيتحول إلى مستقلبين ثانويين معالجين بالمونوهيدروكسيلات، إلا أنه لا يُستقلب بواسطة CYP1A2، أو CYP2C9، أو CYP2C19، أو CYP2D6.

في مصل الدم البشري، بعد إعطاء الجرعة في الحالة الثابتة، تم الكشف عن دوتاستيرايد غير متغير، و٣ مستقلبات رئيسية (4'-hydroxydutasteride، و1,2-dihydrodustasteride، و6-hydroxydustasteride) ومستقلبين ثانويين (6,4'-hydroxydustasteride و 15-hydroxydustasteride)، تقييماً على أساس الإستجابة للقياس الطيفي للكتلة.

تم العثور على مستقلبات الدوتاستيرايد الخمسة الخاصة بمصل الدم البشري في مصل الجرذان، إلا أن الكيمياء القياسية المجسمة لإضافات الهيدروكسيل عند الحالتين ٦ و ١٥ في مستقلبات البشر والجرذان غير معروفة.

**الإطراح**

الدوتاستيرايد يتم إستقلابه بشكل بالغ. بعد إعطاء جرعة من الدوتاستيرايد ٠,٥ ملجم/يوم عن طريق الفم إلى الحالة الثابتة لدى البشر، يُفرز ١,٠٪ إلى ١٥,٤٪ (وسط ٥,٤٪) من الجرعة المعطاة يُفرز على هيئة دوتاستيرايد في البراز. أما الباقي فيُفرز في البراز على هيئة أربعة مستقلبات رئيسية تحتوي على ٣٩٪، ٢١٪، ٧٪ و٧٪ من كل من المادة المرتبطة بالعقار وستة مستقلبات ثانوية (أقل من ٥٪ كل منها).

مقادير ضئيلة فقط من الدوتاستيرايد غير المتغير (أقل من ٠,١٪ من الجرعة) تتواجد في البول البشر. عند الإعطاء بتركيزات علاجية، العمر النصفي النهائي للدوتاستيرايد هو ٣ إلى ٥ اسابيع.

التركيزات في مصل الدم تبقى ظاهرة (ما يزيد عن ٠,١ نانوجرام/مل) لمدة تصل إلى ٤ إلى ٦ أشهر بعد وقف العلاج.

**العلاقة الخطية\الغير خطية**

يمكن وصف الحرائك العقاقيرية للدوتاستيرايد بشكل عملية إمتصاص المرحلة الأولى ومسارين متوازيين للإطراح، إحدهما قابل للإشباع (يعتمد على التركيز) والأخر غير قابل للإشباع (لا يعتمد على التركيز).

عند التركيزات المنخفضة في مصل الدم (أقل من ٣ نانوجرام/مل)، الدوتاستيرايد يتم تصفيته بسرعة بواسطة كل من مساري الإطراح: المسار الذي يعتمد على التركيز، والمسار الذي لا يعتمد عليه. أظهرت جرعات مفردة ٥ ملجم أو أقل دلائل تصفية سريعة وعمر نصفي قصير يتراوح من ٣ إلى ٩ أيام.

عند تركيزات في مصل الدم تزيد عن ٣ نانوجرام/مل، تتم تصفية الدوتاستيرايد ببطء (٠,٣٥ إلى ٠,٥٨ لتر/ساعة) في المقام الأول بالإطراح الخطي غير القابل للإشباع مع عمر نصفي يتراوح من ٣ إلى ٥ أسابيع. عند تركيزات علاجية، وبعد تكرار الجرعة بمقدار ٠,٥ ملجم/يوم، يتغلب الإطراح الأبطأ، وتتم التصفية الكلية الخطية ولا تعتمد على التركيز.

**المسنون**

تم تقييم الحرائك العقاقيرية والديناميكا العقاقيرية للدوتاستيرايد لدى ٣٦ ذكراً من الأصحاء تتراوح أعمارهم من ٢٤ إلى ٨٧ سنة بعد إعطاء جرعة مفردة ٥ملجم من الدوتاستيرايد. تعرض الدوتاستيرايد متمثلا في قيم AUC و $C_{max}$، لم يختلف إحصائياً عند مقارنة أعمار الفئات المختلفة. العمر النصفي لم يختلف احصائياً عند مقارنة مجموعة ٥٠ - ٦٩ سنة مع الأكبر سناً من ٧٠ سنة، التي تضم عمر أكثرية الرجال الذين يشكون من BPH. لم تلاحظ أي إختلافات في تأثيرات العقار مقاسة بإنخفاض DHT بين الفئتين من هذه الأعمار. وتدل النتائج على أن تعديل جرعة الدوتاستيرايد حسب السن غير ضروري.

**القصور الكلوي**

لم يدرس تأثير القصور الكلوي على الحرائك العقاقيرية للدوتاستيرايد. ومع ذلك فإن أقل من ٠,١٪ من جرعة الدوتاستيرايد ٠,٥ ملجم في الحالة الثابتة يُستعاد في بول الإنسان، ولذلك لا يُتوقع إجراء أي تعديل لدى مرضى القصور الكلوي.

**قصور وظائف الكبد**

لم يُدرس التأثير على الحرائك العقاقيرية للدوتاستيرايد في حالة قصور وظائف الكبد (انظر "تحذيرات واحتياطات").

**الدراسات الإكلينيكية**

**العلاج المفرد بأفودارت لمنع تصاعد فرط التنسج البروستاتي الحميد (BPH)**

دوتاستيرايد ٠,٥ ملجم/ يوم أو دواء وهمي تم تقييمه لدى ٤٣٢٥ ذكراً مصابين بتضخم البروستاتة (ما يزيد عن ٣٠ سم٣) في ثلاث دراسات للفعالية الأولية استغرقت سنتين ومتعددة المراكز، محكمة بالدواء الوهمي ومزدوجة التعمية. لدى رجال يشكون من BPH، أفودارت يعالج ويمنع تقدم المرض بتقليل مخاطر كل من إحتباس البول الحاد (AUR) والحاجة لإجراء عملية جراحية (SI)، وكذلك تحقق تحسن له مغزى احصائي في أعراض القناة البولية (LUTS) والمعدل الأقصى لتدفق البول (Qmax) وحجم البروستاتة مقارنة بالدواء الوهمي. هذه التحسينات في LUTS، وQmax وحجم البروستاتة لوحظت على مدى ٢٤ شهراً. وواصلت LUTS و Qmax التحسن لمدة سنتين إضافيتين في دراسات امتدادية مكشوفة. إضافة إلى ذلك، بقي الإنخفاض في حجم البروستاتة مستمر لمدة سنتين إضافيتين في دراسات امتدادية مكشوفة.

**العلاج المختلط بأفودارت والتامسولوسين لمنع تصاعد فرط التنسج البروستاتي الحميد (BPH)**

تم تقييم أفودارت ٠,٥ ملجم/يوم والتامسولوسين ٠,٤ ملجم/يوم، أو العلاج المختلط بأفودارت ٠,٥ ملجم والتامسولوسين ٠,٤ ملجم لدى ٤٨٤٤ من الذكور المصابين بتضخم البروستاتة (ما يزيد عن أو يساوي ٣٠ سم٣) في دراسة متعددة المراكز، مزدوجة التعمية، متوازية الفئات، على مدة سنتين. نقطة النهاية الأولية للفعالية عند سنتين من العلاج تمثلت في مستوى التحسن عن المستوى الأساسي في مقياس أعراض البروستاتا العالمي (IPSS). بعد سنتين من العلاج، أظهر العلاج المختلط متوسط التحسن المعدل إحصائياً في مجمل الأعراض له مغزى احصائي، وذلك عن مستوى أساسي -٦,٢ وحدة. متوسط التحسن المعدل إحصائياً في مجمل الأعراض التي لوحظت في علاج أفراد مختلفين كان -٤,٩ وحدة بالنسبة لأفودارت، و -٤,٣ وحدة للتامسولين. والتامسولوسين. وكان متوسط التحسن المعدل احصائياً في معدل السريان عن المستوى الأساسي ٢,٤ مل/ثانية بالنسبة للعلاج المختلط و١,٩ مل/ثانية بالنسبة لأفودارت و٠,٩ مل/ثانية للتامسولوسين. أما متوسط التحسن المعدل إحصائياً في مؤشر التأثير (BII) على BPH عن المستوى الأساسي فقد كان -٢,١ وحدة بالنسبة للعلاج المختلط و-١,٧ وحدة لأفودارت و -١,٥ للتامسولوسين. وكان الإنخفاض في حجم البروستاتة الكلي وحجم المنطقة الإنتقالية بعد سنتين من العلاج ذا مغزى احصائي بالنسبة للعلاج المختلط مقارنة بالعلاج بالتامسولوسين وحده.

كانت نقطة النهاية الرئيسية للفعالية عند ٤ سنوات من العلاج هي أول حدوث للاحتباس البولي الحاد AUR أو الجراحة ذات الصلة بفرط التنسج البروستاتي الحميد (BPH). بعد ٤ سنوات من العلاج، العلاج المختلط قلل بشكل ملحوظ إحصائيا من خطر الاحتباس البولي الحاد AUR أو جراحة ذات الصلة بفرط التنسج البروستاتي الحميد (BPH) (٦٥,٨٪ في الحد من الخطورة P<٠,٠٠١ [٩٥٪CI ٥٤,٧٪ إلى ٧٣,٥٪]) مقارنة بالتامسولوسين بمفرده. حدوث الاحتباس البولي الحاد AUR أو جراحة ذات الصلة بفرط التنسج البروستاتي الحميد (BPH) بحلول السنة الرابعة ٤,٢٪ للعلاج المختلط و ١١,٩٪ للتامسولوسين (P<٠,٠٠١). مقارنة بأفودارت بمفرده خفض العلاج المختلط من مخاطر الاحتباس البولي الحاد AUR أو جراحة ذات الصلة بفرط التنسج البروستاتي الحميد (BPH) بنسبة ١٩,٦٪، وكان الفرق بين المجموعات العلاجية لم يكن ذو مغزى (p=٠,١٨ [٩٥٪CI -١٠,٩٪ إلى ٤١,٧٪]). وكان حدوث الاحتباس البولي الحاد AUR أو جراحة ذات الصلة بفرط التنسج البروستاتي الحميد (BPH) بحلول السنة الرابعة ٤,٢٪ للعلاج المختلط و ٥,٢٪ للأفودارت.

قد تم تعريف التقدم الإكلينيكي كتراكب سوء الأعراض، (IPSS)، الأحداث ذات الصلة بفرط التنسج البروستاتي الحميد (BPH) الاحتباس البولي الحاد AUR، سلس البول، التهاب المسالك البولية، والقصور الكلوي. كان العلاج المختلط مرتبط إحصائيا بشكل ذات مغزى بعد ٤ سنوات مع معدلات أقل للتقدم الإكلينيكي مقارنة مع التامسولوسين (P<٠,٠٠١، الحد من مخاطر ٤٤,١٪ [٩٥٪CI: ٣٣,٦٪ إلى ٥٣,٠٪]). كانت معدلات التقدم الإكلينيكي مع العلاج المختلط، التامسولوسين، وأفودارت: ١٢,٦٪، ٢١,٥٪، و ١٧,٨٪ على التوالي.

تم الإبقاء على متوسط التحسن المعدل إحصائيا في درجات ظهور الأعراض (IPSS) بشكل ذو مغزى من المستوى الأساسي من السنة الثانية إلى السنة الرابعة. في السنة الرابعة، لوحظ أن متوسط التحسن في في درجات ظهور الأعراض المعدل كان -٦,٣ وحدة للعلاج المختلط، -٥,٣ وحدة لأفودارت بمفرده و-٣,٨ وحدة للتامسولوسين بمفرده.

بعد ٤ سنوات من العلاج، وكان متوسط التحسن المعدل في معدل التدفق (Qmax) من المستوى الأساسي ٢,٤ مل / ثانية للعلاج المختلط، ٢,٠ مل / ثانية لأفودارت بمفرده و ٠,٧ مل / ثانية للتامسولوسين بمفرده. مقارنة مع التامسولوسين، كان متوسط التحسن المعدل من المستوى الأساسي في Qmax إحصائيا وبشكل ذو مغزى أكثر بكثير مع العلاج المختلط في كل تقدير للستة أشهر من شهر ٦ إلى شهر ٤٨ (P<٠,٠٠١). مقارنة مع أفودارت، متوسط التحسن المعدل من المستوى الأساسي في Qmax لم يكن يختلف إحصائيا بشكل ذو مغزى عن العلاج المختلط (p=٠,٠٥٠ في الشهر ٤٨).

وكان العلاج المختلط متفوق بشكل ذو مغزى (P<٠,٠٠١) على التامسولوسين بمفرده، وأفودارت بمفرده من أجل تحسين نتائج المعايير الصحية BII والحالة الصحية ذات الصلة بفرط التنسج البروستاتي الحميد (BPH) (BHS) عند ٤ سنوات. وكان متوسط التحسن المعدل في BII من المستوى الأساسي -٢,٢ وحدة للعلاج المختلط، -١,٨ لأفودارت و -١,٢ للتامسولوسين. وكان متوسط التحسن المعدل في BHS من المستوى الأساسي -١,٥ وحدة للعلاج المختلط، -١,٣ لأفودارت و -١,١ للتامسولوسين.

كان الانخفاض في حجم البروستاتة الإجمالي وحجم المنطقة الانتقالية (Transition Zone) بعد ٤ سنوات من العلاج ذو دلالة إحصائية ذات مغزى للعلاج المختلط مقابل التامسولوسين بمفرده.

**قصور القلب**

في مقارنة لمدة ٤ سنوات لأفودارت يعطى مع التامسولوسين ودوتاستيرايد أو التامسولوسين بمفرده في الرجال الذين يعانون فرط التنسج البروستاتي الحميد (BPH) (دراسة CombAT)، فإن حالات قصور القلب في مجموعة العلاج المختلط (١٤/١٦١٠، ٠,٩٪) كانت أعلى مما كانت عليه في كلتا المجموعتين: أفودارت بمفرده ٤/١٦٢٣ (٠,٢٪) والتامسولوسين، ١٠/١٦١١، (٠,٦٪).

وكان تقدير المخاطر النسبية لحدوث أول حالة قصور القلب ٣,٥٧ [٩٥٪ CI ١,١٧، ١٠,٨] للعلاج المختلط مقارنة بأفودارت بمفرده و ١,٣٦ [٩٥٪ CI ٠,٦١، ٣,٠٧] مقارنة للتامسولوسين بمفرده. لم يثبت وجود علاقة سببية بين أفودارت (وحدها أو بالاشتراك مع مانع ألفا)، وقصور القلب (انظر تحذيرات واحتياطات).

في مقارنة لمدة ٤ سنوات لعلاج وهمي وأفودارت في ٨٢٣١ رجل بين عمر ٥٠ إلى ٧٥، مع خزعة سلبية مسبقة لسرطان البروستاتة والمستوى الأساسي PSA بين ٢,٥ نانوجرام / مل و ١٠,٠ نانوجرام / مل (دراسة REDUCE) كان هناك ارتفاع عدد حالات قصور القلب متراكب في المرضى الذين يتناولون أفودارت (٣٠/٤١٠٥، ٠,٧٪) مقابل العلاج الوهمي (١٦/٤١٢٦،

الأسبوع ٥٢، مع إستعادة جزئية عند الأسبوع ٢٤ من المتابعة. الأهمية الإكلينيكية لتأثير الدوتاستيرايد على خصائص المني لخصوبة كل مريض غير معروفة.

### الحمل

الدوتاستيرايد لا يجوز إستعماله لدى النساء. الدوتاستيرايد لم تتم دراسته لدى النساء لأن المعطيات قبل الإستعمال الإكلينيكي تشير إلى أن كبت مستويات الدايهيدروتيستوستيرون في الدورة الدموية قد يثبط نمو الأعضاء التناسلية الخارجية لدى الجنين الذكر عند تعرض الأم للدوتاستيرايد أثناء الحمل.

### الارضاع

ليس من المعروف ما إذا كان الدوتاستيرايد يُفرز في حليب الثدي.

### التأثيرات على القدرة على قيادة السيارات وإستعمال الآلات

على أساس الحرائك العقاقيرية و الديناميكا العقاقيرية للدوتاستيرايد، فإن العلاج بالدوتاستيرايد لا يتوقع أن يؤثر على القدرة على قيادة السيارات أو إستعمال الآلات.

### ردود غير المستحبة

### معطيات التجارب الاكلينيكية

### العلاج بالدوتاستيرايد بمفرده لمنع تصاعد فرط التنسج البروستاتي الحميد (BPH)

ورد ذكر العوارض غير المستحبة التالية المثبتة بالتحقيق والمتعلقة بالعقار (بنسبة حدوث تساوي أو تزيد عن ١٪) بشكل أكثر شيوعاً في المرحلة (٣) الدراسات المحكمة بالعلاج الوهمي التي أجريت على العلاج بأفودارت مقارنة بالعلاج الوهمي:

| العارض غير المستحب | الحدوث خلال السنة الأولى من العلاج | | الحدوث خلال السنة الثانية من العلاج | |
|---|---|---|---|---|
| | العلاج الوهمي (عدد = ٢١٥٨) | أفودارت (عدد = ٢١٦٧) | العلاج الوهمي (عدد = ١٧٣٦) | أفودارت (عدد = ١٧٤٤) |
| العنة | ٣٪ | ٦٪ | ١٪ | ٢٪ |
| شبق متغير (متناقص) | ٢٪ | ٤٪ | <١٪ | <١٪ |
| إضطرابات القذف | <١٪ | ٢٪ | <١٪ | <١٪ |
| إضطرابات الثدي+ | <١٪ | ١٪ | <١٪ | ١٪ |

+ تشمل إيلام الثدي وتضخم الثدي

لم يظهر تغيير في خصائص العارض غير المستحب لمدة سنتين إضافيتين في دراسات إمتدادية مكشوفة.

### العلاج المختلط بأفودارت والتامسولوسين لمنع تصاعد فرط التنسج البروستاتي الحميد (BPH)

ورد ذكر العوارض غير المستحبة التالية المثبتة بالتحقيق والمتعلقة بالعقار (بنسبة حدوث تراكمية تساوي أو تزيد عن ١٪) في دراسة العلاج المختلط بأفودارت والتامسولوسين (CombAT)، شملت مقارنة بين أفودارت ٠,٥ ملجم والتامسولوسين ٠,٤ ملجم مرة واحدة يومياً لمدة أربع سنوات كعلاج مختلط أو كعلاج مفرد.

| ردود الفعل غير المستحبة | الحدوث خلال فترة العلاج | | | |
|---|---|---|---|---|
| | السنة الأولى | السنة الثانية | السنة الثالثة | السنة الرابعة |
| مختلطأ (عدد)<br>دوتاستيرايد<br>تامسولوسين | (عدد = ١٦١٠)<br>(عدد = ١٦٢٣)<br>(عدد = ١٦١١) | (عدد = ١٤٢٨)<br>(عدد = ١٤٦٤)<br>(عدد = ١٤٦٨) | (عدد = ١٢٨٣)<br>(عدد = ١٣٢٥)<br>(عدد = ١٢٨١) | (عدد = ١٢٠٠)<br>(عدد = ١٢٠٠)<br>(عدد = ١١٢٣) |
| العنة<br>مختلطاً<br>دوتاستيرايد<br>تامسولوسين | <br>٦٪<br>٥٪<br>٣٪ | <br>٢٪<br>٢٪<br>١٪ | <br><١٪<br><١٪<br><١٪ | <br><١٪<br><١٪<br>١٪ |
| شبق متغير (متناقص)<br>مختلطاً<br>دوتاستيرايد<br>تامسولوسين | <br>٥٪<br>٤٪<br>٢٪ | <br><١٪<br>١٪<br><١٪ | <br><١٪<br><١٪<br><١٪ | <br>٠٪<br>٠٪<br><١٪ |
| إضطرابات القذف<br>مختلطاً<br>دوتاستيرايد<br>تامسولوسين | <br>٩٪<br>١٪<br>٣٪ | <br>١٪<br><١٪<br><١٪ | <br><١٪<br><١٪<br><١٪ | <br><١٪<br><١٪<br><١٪ |
| إضطرابات الثديب<br>مختلطاً<br>دوتاستيرايد<br>تامسولوسين | <br>٢٪<br>٢٪<br><١٪ | <br><١٪<br>١٪<br><١٪ | <br><١٪<br><١٪<br><١٪ | <br><١٪<br><١٪<br>٠٪ |
| دوار<br>مختلطاً<br>دوتاستيرايد<br>تامسولوسين | <br>١٪<br><١٪<br>١٪ | <br><١٪<br><١٪<br><١٪ | <br><١٪<br><١٪<br><١٪ | <br><١٪<br><١٪<br>٠٪ |

أ مختلط = دوتاستيرايد ٠,٥ ملجم مرة يومياً + تامسولوسين ٠,٤ ملجم مرة يومياً.

ب يشمل إيلام الثدي وتضخم الثدي

### معطيات ما بعد التسويق

ردود الفعل غير المستحبة للعقار مدرجة أدناه حسب فئة العضو الجهازي ومعدل التواتر.

يعرّف معدل التواتر كما يلي: شائعة جداً (أكثر من أو تساوي ١/١٠)، شائعة (أكثر من أو تساوي ١/١٠٠ إلى أقل من ١/١٠)، غير شائعة (أكثر من أو تساوي ١/١٠٠٠ إلى أقل من ١/١٠٠)، نادرة (أكثر من أو تساوي ١/١٠٠٠٠ إلى أقل من ١/١٠٠٠)، ونادرة جداً (أقل من ١/١٠٠٠٠) بما في ذلك تقارير مفردة. فئات معدل التواتر المستقاة من معطيات ما بعد التسويق تشير إلى معدل ما ورد في التقارير بدلاً من معدل التواتر الحقيقي.

### إضطرابات جهاز المناعة

نادراً جداً: ردود فعل أرجية، بما في ذلك طفح جلدي وحكة وشري وأوديما موضعية وأوديما وعائية.

### اضطرابات الجلد والنسيج تحت الجلدي

نادرة: الثعلبة (بشكل أساسي فقدان الشعر في الجسم)، فرط الشعر

### تجاوز الجرعة

في دراسات أجريت على متطوعين أصحاء، أعطيت جرعات يومية مفردة من الدوتاستيرايد وصلت إلى ٤٠ ملجم/يوم (٨٠ مرة أكبر من الجرعة العلاجية) لمدة ٧ أيام دون أن يوجد ما يستحق الذكر من قلق حول السلامة. في دراسات إكلينيكية، أعطيت جرعات لمرضى بمقدار ٥ملجم يومياً لمدة ٦ أشهر بدون تأثيرات غير مستحبة غير تلك التي شوهدت مع جرعات علاجية مقدارها ٠,٥ ملجم. لا يوجد عقار مضاد محدد للدوتاستيرايد، ولذلك، فيجب اعطاء علاج للأعراض واتخاذ ما يلزم من إجراءات داعمة ملائمة في حالات الشك بتجاوز الجرعة.

### الخواص العقاقيرية

### الديناميكا العقاقيرية

الدوتاستيرايد مثبط ثنائي لـ ٥ ألفا ريداكتيز. إنه يثبط أيزوانزيمات ٥ ألفا ـ ريداكتيز بنوعيها (١) و (٢)، وهي المسؤولة عن تحويل التيستوستيرون إلى دايهيدروتيستوستيرون (DHT). DHT هو الأندروجين المسؤول بالمقام الأول عن فرط تنسج في الأنسجة البروستاتية الغدية.

### التأثيرات على DHT/تيستوستيرون

التأثير الأقصى لجرعات يومية من أفودارت على نقص DHT يعتمد على الجرعة ويلاحظ خلال أسبوع واحد إلى أسبوعين. بعد أسبوع واحد وأسبوعين من إعطاء جرعة أفودارت ٠,٥ ملجم يومياً، إنخفض متوسط تركيزات DHT في مصل الدم بنسبة ٨٥٪ و٩٠٪ على التوالي.

لدى مرضى BPH الذين عولجوا بـ ٠,٥ ملجم دوتاستيرايد يومياً. كان متوسط الإنخفاض في DHT ٩٤٪ عند سنة واحدة و٩٣٪ عند سنتين، وكان متوسط زيادة التيستوستيرون في مصل الدم ١٩٪ عند كل من سنة واحدة وسنتين. وهذه نتيجة متوقعة في تثبيط ٥ألفا ـ ريداكتيز ولم تؤدي إلى أي عوارض غير مستحبة معروفة.

### الحرائك العقاقيرية

### الإمتصاص

الدوتاستيرايد يُعطى عن طريق الفم في محلول على هيئة كبسولة جلاتين لينة. بعد إعطاء جرعة مفردة بمقدار ٠,٥ ملجم، تصل تركيزات الدوتاستيرايد في مصل الدم إلى ذروتها خلال ساعة إلى ٣ ساعات.

التوافر الحيوي المطلق لدى الرجل هو ٦٠٪ تقريباً بالنسبة إلى تسريب على مدى ساعتين في الوريد. التوافر الحيوي للدوتاستيرايد لا يتأثر بالطعام.

### التوزيع

معطيات الحرائك العقاقيرية بعد جرعات مفردة ومتكررة أظهرت أن دوتاستيرايد يتوزع على نطاق واسع (٣٠٠ إلى ٥٠٠ لتر).

الدوتاستيرايد يرتبط ارتباطاً بالغاً ببروتينات البلازما (أكثر من ٩٩,٥٪).

بعد إعطاء الجرعة يومياً، تصل تركيزات الدوتاستيرايد في مصل الدم إلى مقدار ٦٥٪ من التركيز في حالة ثابتة بعد شهر واحد و٩٠٪ تقريباً بعد ٣ أشهر. تتحقق التركيزات في مصل الدم في الحالة الثابتة ($C_{ss}$) بمقدار ٤٠ نانوجرام/مل تقريباً بعد ستة أشهر من إعطاء جرعة بمقدار ٠,٥ ملجم مرة واحدة في اليوم. وكما هو الحال في مصل الدم، تتحقق تركيزات الدوتاستيرايد في المني في

٠,٩٪) تقدير المخاطر النسبية لحدوث أول حالة قصور القلب من ١,٦١ [٩٥٪ CI ١,٠٤، ٢,٥٠]. في تحليل آخر مخصص للاستخدام المتزامن مع محاصر ألفا، كان هناك ارتفاع عدد حالات قصور القلب متراكب في المرضى الذين يتناولون **أفودارت** ومحاصر ألفا بالتزامن (١١٥٢/١٢، ١,٠٪)، مقارنة مع المرضى الذين لا يتناولون **أفودارت** ومحاصرات ألفا بالتزامن: **أفودارت** بدون محاصر ألفا (٢٩٥٣/١٨، ٠,٦٪)، علاج وهمي ومحاصر ألفا (١٣٩٩/١، <٠,١٪)، علاج وهمي بدون محاصر ألفا (٢٧٢٧/١٥، ٠,٦٪). لم يثبت وجود علاقة سببية بين **أفودارت** (وحده أو بالاشتراك مع محاصر ألفا)، وقصور القلب (انظر تحذيرات واحتياطات).

### سرطان البروستاتة والأورام المرتفعة الدرجة

في مقارنة لمدة ٤ سنوات بين العلاج الوهمي و**أفودارت** في ٨٢٣١ رجل بين عمر ٥٠ إلى ٧٥، مع خزعة سلبية مسبقة لسرطان البروستاتة والمستوى الأساسي PSA بين ٢,٥ نانوجرام / مل و ١٠,٠ نانوجرام / مل (دراسة REDUCE)، وكان لدى ٦٧٠٦ مريض البروستاتة بيانات خزعة إبرة متاحة للتحليل لتحديد الدرجة على مقياس غليسون. تم تشخيص ١٥١٧ مريض بحالة سرطان البروستاتة في الدراسة. تم تشخيص الغالبية من سرطان البروستاتة المكتشف بالخزعة في كل من المجموعتين العلاجيتين كدرجة منخفضة (غليسون ٥-٦). لم يكن هناك اختلاف في نسبة حدوث السرطان من درجة ٧-١٠ بمقياس غليسون (p= ٠,٨١).

كان هناك ارتفاع معدلات الإصابة بسرطان البروستاتة من درجة ٨-١٠ بقياس غليسون في المجموعة **أفودارت** (عدد = ٢٩، ٠,٩٪) مقارنة مع مجموعة العلاج الوهمي (عدد = ١٩، ٠,٦٪) (p= ٠,١٥). في السنوات ١-٢، عدد المرضى مع سرطان من درجة ٨-١٠ بمقياس غليسون كان مشابها في مجموعة **أفودارت** (عدد = ١٧، ٠,٥٪) و مجموعة العلاج الوهمي (عدد = ١٨، ٠,٥٪). في السنوات ٣-٤، تم تشخيص عدد أكبر من حالات السرطان من درجة ٨-١٠ بمقياس غليسون في مجموعة **أفودارت** (عدد = ١٢، ٠,٥٪) مقارنة مع مجموعة العلاج الوهمي (عدد = ١، <٠,١٪) (p= ٠,٠٠٣٥). لا توجد بيانات متاحة عن تأثير **أفودارت** أكثر من ٤ سنوات من العلاج في الرجال المعرضين لخطر الإصابة بسرطان البروستاتة. كانت النسبة المئوية للمرضى الذين تم تشخيصهم بسرطان من درجة ٨-١٠ بمقياس غليسون متسقة عبر الفترات الزمنية للدراسة (السنوات ١-٢ والسنوات ٣-٤) في مجموعة **أفودارت** (٠,٥٪ في كل فترة زمنية)، بينما في مجموعة العلاج الوهمي، كانت النسبة المئوية للمرضى الذين تم تشخيصهم بسرطان من درجة ٨-١٠ بمقياس غليسون أقل خلال السنوات ٣-٤ من السنوات ١-٢ (<٠,١٪ مقابل ٠,٥٪ على التوالي). في دراسة أجريت على مدى ٤ سنوات على فرط التنسج البروستاتي الحميد (BPH) (CombAT) حيث لم يكن هناك بروتوكول مقرر لأخذ الخزعات وكل التشخيص لسرطان البروستاتة كان قائماً على أخذ الخزعات مقابل سبب، كانت معدلات الإصابة بالسرطان من درجة ٨-١٠ بمقياس غليسون (عدد = ٨، ٠,٥٪) لأفودارت، (عدد = ١١، ٠,٧٪) للتامسولوسين و (عدد = ٥، ٠,٣٪) للعلاج المختلط (انظر تحذيرات واحتياطات).

### الآثار على مستضد البروستاتة المحدد (PSA) والكشف عن سرطان البروستاتة

في مقارنة لمدة ٤ سنوات بين علاج وهمي ودوتاستيرايد في ٨٢٣١ رجل بين عمر ٥٠ إلى ٧٥، مع خزعة سلبية مسبقة لسرطان البروستاتا ومستوى أساس PSA بين ٢,٥ مل / نانوجرام ونانوجرام ١٠,٠ / مل (دراسة REDUCE)، سبب العلاج بأفودارت انخفاض PSA في مصل الدم بنسبة ٥٠٪ بعد ستة أشهر من العلاج مع وجود تباين كبير (الانحراف المعياري ٣٠٪) بين المرضى. لوحظ أن الحد من PSA في ستة أشهر مماثل لدى الرجال الذين تطور لديهم أو لم يتطور سرطان البروستاتة المكتشف بالخزعة خلال فترة الدراسة. (انظر تحذيرات واحتياطات).

### حدوث الإصابة بسرطان الثدي

في التجارب الإكلينيكية على علاج فرط التنسج البروستاتي الحميد (BPH) باستخدام علاج مفرد، بتقديم ٣٣٧٤ سنة مرضية من التعرض **لأفودارت**، ورد ذكر حالتين إصابة بسرطان الثدي بين المرضى الذين تلقوا **أفودارت**، حالة بعد ١٠ أسابيع وحالة بعد ١١ شهراً من العلاج، وحالة واحدة لمريض تلقى العلاج الوهمي. في التجارب الإكلينيكية اللاحقة على فرط التنسج البروستاتي الحميد (BPH) و ٨٢٣١ رجلا تتراوح أعمارهم بين ٥٠-٧٥، مع خزعة سلبية مسبقة لسرطان البروستاتة ومستوى الأساس PSA بين ٢,٥ نانوجرام / مل و ١٠,٠ نانوجرام / مل تم تقديم ١٧٤٨٩ سنة مرضية من التعرض **لأفودارت** و٥٠٢٧ سنة مرضية من التعرض **لأفودارت** والتامسولوسين مجتمعين، لم توجد حالات إضافية في أي من مجموعات العلاج. العلاقة بين الإستخدام على المدى الطويل لدوتاستيرايد والإصابة بسرطان الثدي لدى الذكور غير معروف.

### معطيات السلامة قبل الإستعمال الإكلينيكي

في حالات التعرض لجرعات زائدة بشكل كبير عن الجرعة الإكلينيكية، شوهدت تأثيرات قابلة للإنعكاس غير محددة ذات صلة بالجهاز العصبي المركزي في الجرذان (٤٢٥ ضعف) والكلاب (٣١٥ ضعف).

نتائج سمية أخرى كانت متسقة مع النشاط العقاقيري الناتج عن تثبيط انزيم مختزل-٥ ألفا في ذكور الجرذان والكلاب، وشملت هذه التأثيرات على الأعضاء الوالجة للجهاز التناسلي. في ذكور الجرذان، بانخفاض قابل للانعكاس في الخصوبة. واعتبر هذا ليس لديه أي صلة إكلينيكية انه لم يكن هناك أي تأثير على نمو الحيوانات المنوية، أو تركيزها أو حركتها. لوحظ تأنيث الأعضاء التناسلية الخارجية في الأجنة الذكور لإناث الجرذان والأرانب التي أخذت جرعات فموية من دوتاستيرايد. ومع ذلك، الإعطاء الوريدي لدوتاستيرايد لقرود ريسس حوامل خلال نمو المضغة الجنينية بجرعات تصل إلى ٢٠١٠ نانوجرام / حيوان / يوم لم تنتج سمية غير مستحبة للأم أو الجنين. هذه الجرعة تمثل تعدد ما لا يقل عن ١٨٦ ضعف (نانوجرام / كيلوجرام بالأساس) الجرعة اليومية القصوى المحتملة لامرأة وزنها ٥٠ كجم، نتيجة تعرضها لمقدار ٥ مل من السائل المنوي (على افتراض امتصاص ١٠٠٪) لرجل يعالج بالدوتاستيرايد.

لم يكن دوتاستيرايد مُسمّم للأجنة في نطاق واسع من تجارب التطفر.

في دراسة على السرطنة في الجرذان، كانت هناك زيادة في أورام خلوية خلالية حميدة في الخصية عند جرعة عالية (١٥٨ ضعف التعرض الإكلينيكي). ومع ذلك، فإن آليات الغدد الصماء التي يعتقد أنها تشارك في إنتاج تضخم خلوي خلالي وأورام غديّة في الجرذان ليست ذات صلة بالبشر. لم تكن هناك آثار ذات صلة إكلينيكية على ملمح الأورام في دراسة السرطنة في الفئران.

### تفاصيل صيدلانية

### قائمة الملطفات

محتويات الكبسولة: مونو-ثنائي جليسريد حامض الكابريليك/كابريك، هيدروكسيتولوين معالج بالبوتيل.

غلاف الكبسولة: جيلاتين، جليسرول، ثاني أوكسيد التيتانيوم (E171، CI 77491)، أوكسيد الحديد الأصفر (E172، CI 77492).

سلسلة الترايجليسرايد المتوسطة وليسيثين على هيئة مزلقات الكبسولة.

### الاحتياطات الخاصة للتخزين

لا يُخزن في درجة حرارة أعلى من ٣٠ درجة مئوية

### طبيعة الحاوية ومحتوياتها

فقاعات PVC/PVDC

### تعليمات للإستعمال / المداولة

الدوتاستيرايد يتم امتصاصه من خلال الجلد، ولذلك فعلى النساء والأطفال تجنب ملامسة الكبسولات التي بها تسريب (انظر "تحذيرات واحتياطات" و "الحمل والرضاعة"). إذا حدث تلامس مع كبسولات بها تسريب، يجب غسل موضع التلامس على الفور بالماء والصابون.

© ٢٠١٣ مجموعة شركات جلاكسوسميث كلاين. جميع الحقوق محفوظة.
**أفودارت** علامة تجارية مسجلة لمجموعة شركات جلاكسوسميث كلاين.

## تعليمات المريض

**إن هذا دواء:**

- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يعرضك للخطر.
- اتبع بدقة وصفة الطبيب، وطريقة الاستعمال المنصوص عليها وتعليمات الصيدلي الذي صرفها لك.
- الطبيب والصيدلي هما الخبيران بالدواء، وبنفعه وضرره.
- لا تقطع مدة العلاج المحددة لك من تلقاء نفسك.
- لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.

**لا تترك الأدوية في متناول الأطفال**

مجلس وزراء الصحة العرب
اتحاد الصيادلة العرب

**تصنيع:** كاتالانت فرانس بيانهيم اس.أيه، بيانهيم ـ فرنسا
**تعبئة:** شركة جلاكسو العربية السعودية المحدودة*، جدة ـ المملكة العربية السعودية
*عضو مجموعة شركات جلاكسوسميث كلاين

رقم النص: GDS015/ IPI13.
تاريخ النص: ٢٤ مارس ٢٠١١

GlaxoSmithKline