## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Duagen 0.5 mg μαλακά καψάκια.

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε καψάκιο περιέχει 0.5 mg ντουταστερίδη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Kαψάκιο, μαλακό.

Τα καψάκια είναι ημιδιαφανή, κίτρινα, ελλιπτοειδούς σχήματος, με μαλακή ζελατίνη και φέρουν τον κωδικό GX CE2.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Θεραπεία μέτριων έως σοβαρών συμπτωμάτων καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη (ΚΥΠ).

Μείωση του κινδύνου οξείας κατακράτησης ούρων (AUR) και χειρουργικής επέμβασης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρά συμπτώματα ΚΥΠ.

Πληροφορίες σχετικά με τα αποτελέσματα της θεραπείας και ομάδες ασθενών που έχουν συμπεριληφθεί στις κλινικές δοκιμές παρέχονται στην παράγραφο 5.1.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Το Duagen μπορεί να χορηγηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με τον άλφα αποκλειστή ταμσουλοσίνη (0.4 mg) (βλ. παράγραφο 4.4,4.8 και 5.1).

*Eνήλικες (περιλαμβανομένων των ηλικιωμένων):*

Η συνιστώμενη δόση του Duagen είναι ένα καψάκιο (0.5 mg) την ημέρα λαμβανόμενο από το στόμα. Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα χωρίς να μασσώνται ή να ανοίγονται, καθώς η επαφή με το περιεχόμενο του καψακίου μπορεί να οδηγήσει σε ερεθισμό του στοματοφαρυγγικού βλεννογόνου. Τα καψάκια μπορούν να λαμβάνονται πριν ή μετά το φαγητό. Αν και κάποια βελτίωση των συμπτωμάτων ενδέχεται να εμφανισθεί νωρίς, προκειμένου να επιτευχθεί η ανταπόκριση στη θεραπεία μπορεί να χρειαστούν έως και 6 μήνες. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους.

## *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην φαρμακοκινητική της ντουταστερίδης δεν έχει μελετηθεί. Εκτιμάται ότι προσαρμογή της δοσολογίας σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας δεν είναι απαραίτητη (βλ. παράγραφο 5.2).

## *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στην φαρμακοκινητική της ντουταστερίδης δεν έχει μελετηθεί, επομένως χρειάζεται προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 5.2). Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία η χρήση της ντουταστερίδης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

**4.3 Αντενδείξεις**

Η χρήση του Duagen αντενδείκνυται σε :

* γυναίκες και παιδιά ή εφήβους (βλ. παράγραφο 4.6)
* ασθενείς με υπερευαισθησία στη ντουταστερίδη, σε άλλους αναστολείς της 5-άλφα αναγωγάσης, τη σόγια, το αράπικο φυστίκι (peanut) ή σε κάποιο άλλο από τα έκδοχα
* ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η συνδυασμένη θεραπεία θα πρέπει να συνταγογραφείται μετά από προσεκτική αξιολόγηση οφέλους κινδύνου, λόγω της δυνητικής αύξησης του κινδύνου ανεπιθύμητων συμβάντων (συμπεριλαμβανομένης και της καρδιακής ανεπάρκειας) και μετά από εξέταση εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών, περιλαμβανομένων των μονοθεραπειών (βλ. παράγραφο 4.2).

*Καρδιακή ανεπάρκεια*

Σε 2 4-ετείς κλινικές μελέτες, η συχνότητα καρδιακής ανεπάρκειας (ένας σύνθετος όρος καταγεγραμμένων αντιδράσεων, κυρίως καρδιακής ανεπάρκειας και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας) ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που λάμβαναν συνδυαστική φαρμακευτική αγωγή Duagen με έναν άλφα αποκλειστή, κυρίως ταμσουλοσίνη, σε σχέση με τους ασθενείς που δεν λάμβαναν θεραπεία συνδυασμού. Σε αυτές τις δύο κλινικές μελέτες, η εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας ήταν χαμηλή (≤ 1%) και μεταβλητή μεταξύ των μελετών (βλ. παράγραφο 5.1).

*Επίδραση στο ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA) και την ανίχνευση του καρκίνου του προστάτη*

Πριν από την έναρξη χορήγησης του Duagen, καθώς και σε τακτικά διαστήματα κατά την διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται με ψηφιακή εξέταση δια του ορθού και με άλλες εξετάσεις για την ανίχνευση προστατικού καρκίνου.

Τα επίπεδα του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) στον ορό αποτελούν βασικό μέσο για την ανίχνευση προστατικού καρκίνου. Μετά την 6μηνη αγωγή με Duagen παρατηρείται μείωση στη μέση συγκέντρωση PSA στον ορό κατά περίπου 50%.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν Duagen θα πρέπει να καθορίζεται εκ νέου η αρχική συγκέντρωση PSA ύστερα από 6 μήνες θεραπείας και προτείνεται στη συνέχεια να γίνεται τακτική παρακολούθηση του επιπέδου PSA. Οποιαδήποτε επιβεβαιωμένη αύξηση από το χαμηλότερο επίπεδο PSA κατά τη διάρκεια θεραπείας με Duagen μπορεί να αποτελεί ένδειξη παρουσίας καρκίνου του προστάτη (ειδικά υψηλού βαθμού κακοήθειας) ή ένδειξη μη συμμόρφωσης με τη θεραπεία με Duagen και θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά, ακόμα και αν οι τιμές αυτές παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων για άντρες που δε λαμβάνουν αναστολείς της 5-άλφα αναγωγάσης (βλ. παράγραφο 5.1). Για την ερμηνεία των τιμών PSA σε ασθενείς που λαμβάνουν Duagen, προτείνεται η αναζήτηση παλαιότερων τιμών PSA για σύγκριση.

Η θεραπεία με Duagen δεν επηρεάζει τη χρήση του PSA ως εργαλείου που βοηθάει στη διάγνωση του προστατικού καρκίνου αν πρώτα έχει γίνει καθορισμός νέας αρχικής τιμής (βλ. παράγραφο 5.1).

Το ολικό επίπεδο PSA ορού επανέρχεται στην αρχική τιμή εντός 6 μηνών από την διακοπή της θεραπείας. Ο λόγος τιμών μεταξύ ελεύθερου και ολικού PSA δεν επηρεάζεται από το Duagen. Εάν ο γιατρός επιλέξει να χρησιμοποιήσει το ποσοστό του ελεύθερου PSA ως μέσο ανίχνευσης προστατικού καρκίνου, δεν απαιτείται προσαρμογή της τιμής σε ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο.

*Προστατικός καρκίνος και όγκοι υψηλού βαθμού κακοήθειας*

Τα αποτελέσματα μιας κλινικής μελέτης (η REDUCE μελέτη) σε άνδρες με αυξημένο κίνδυνο προστατικού καρκίνου αποκάλυψαν συχνότερη εμφάνιση προστατικού καρκίνου βαθμού 8-10 κατά Gleason σε άνδρες που λάμβαναν θεραπεία με ντουταστερίδη σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Η σχέση ανάμεσα στη ντουταστερίδη και τον προστατικό καρκίνο υψηλού βαθμού κακοήθειας δεν είναι σαφής. Στους άντρες που παίρνουν Duagen θα πρέπει να γίνεται τακτική αξιολόγηση του κινδύνου προστατικού καρκίνου συμπεριλαμβανομένου και του ελέγχου PSA (βλ. παράγραφο 5.1).

*Καψάκια που παρουσιάζουν διαρροή*

Η ντουταστερίδη απορροφάται από το δέρμα. Για τον λόγο αυτό, οι γυναίκες, τα παιδιά και οι έφηβοι θα πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με καψάκια που παρουσιάζουν διαρροή (βλ. παράγραφο 4.6). Εάν γίνει επαφή με καψάκιο που παρουσιάζει διαρροή, το δέρμα θα πρέπει να πλένεται αμέσως με σαπούνι και νερό.

Ηπατική ανεπάρκεια

Η ντουταστερίδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική νόσο. Απαιτείται προσοχή στη περίπτωση χορήγησης του φαρμάκου σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2, παράγραφο 4.3 και παράγραφο 5.2).

Καρκίνος του μαστού

Καρκίνος του μαστού έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ντουταστερίδη τόσο κατά την διάρκεια των κλινικών δοκιμών (βλ. παράγραφο 5.1) όσο και κατά τη διάρκεια κυκλοφορίας του φαρμάκου. Οι γιατροί πρέπει να προτρέπουν τους ασθενείς να τους αναφέρουν άμεσα οποιαδήποτε αλλαγή στον ιστό του μαστού όπως είναι τα οζίδια και οι εκκρίσεις από την θηλή. Μέχρι τώρα δεν είναι σαφές αν η μακροχρόνια λήψη ντουταστερίδης αποτελεί αιτία εμφάνισης καρκίνου του μαστού στους άνδρες.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Για πληροφορίες σχετικά με τη μείωση των επιπέδων PSA κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ντουταστερίδη και οδηγίες σχετικά με την διάγνωση του προστατικού καρκίνου, βλ. παράγραφο 4.4.

*Επίδραση άλλων φαρμάκων στη φαρμακοκινητική της ντουταστερίδης*

***Συγχορήγηση με αναστολείς CYP3A4 και/ή αναστολείς P-γλυκοπρωτεΐνης:***

Η ντουταστερίδη αποβάλλεται κυρίως με μεταβολισμό. *Ιn vitro* μελέτες δείχνουν ότι ο μεταβολισμός αυτός καταλύεται από το CYP3A4 και CYP3A5. Δεν έχουν διεξαχθεί επισήμως μελέτες αλληλεπιδράσεων με ισχυρούς αναστολείς CYP3A4. Πάντως σε μία φαρμακοκινητική μελέτη πληθυσμού, οι συγκεντρώσεις της ντουταστερίδης στον ορό ήταν κατά μέσο όρο 1.6 έως 1.8 φορές μεγαλύτερες, αντίστοιχα, σε ένα μικρό αριθμό ασθενών που αντιμετωπίσθηκαν ταυτόχρονα με βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη (μέτριους αναστολείς του CYP3A4 και αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης) από ό,τι σε άλλους ασθενείς.

Συνδυασμός για μεγάλο χρονικό διάστημα της ντουταστερίδης με φάρμακα που είναι ισχυροί αναστολείς του ενζύμου CYP3A4 (π.χ. ριτοναβίρη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη χορηγούμενη από το στόμα) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της ντουταστερίδης στον ορό. Επί πλέον αναστολή της 5-α αναγωγάσης λόγω αυξημένης έκθεσης στη ντουταστερίδη δεν είναι πιθανή. Πάντως μείωση στη συχνότητα λήψης της ντουταστερίδης μπορεί να εξετασθεί εάν παρατηρηθούν ανεπιθύμητες ενέργειες. Πρέπει να σημειωθεί ότι στη περίπτωση αναστολής του ενζύμου ο μεγάλος χρόνος ημιζωής μπορεί να παραταθεί περαιτέρω και μπορεί να χρειασθούν περισσότερο από 6 μήνες συγχορήγησης πριν επιτευχθεί νέα κατάσταση ισορροπίας.

Χορήγηση 12g χολεστυραμίνης μία ώρα πριν τη λήψη εφάπαξ δόσης 5mg ντουταστερίδης δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ντουταστερίδης.

*Επίδραση της ντουταστερίδης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμάκων*

Η ντουταστερίδη δεν έχει καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης ή της διγοξίνης. Αυτό δείχνει ότι η ντουταστερίδη δεν αναστέλει/επάγει το CYP2C9 ή τον μεταφορέα P-γλυκοπρωτεΐνης. Mελέτες αλληλεπιδράσεων *in vitro* δείχνουν ότι η ντουταστερίδη δεν αναστέλει τα ένζυμα CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ή CYP3A4.

Σε μία μικρή μελέτη (N=24) διάρκειας δύο εβδομάδων σε υγιείς άνδρες, η ντουταστερίδη (0.5 mg ημερησίως) δεν είχε επίδραση στην φαρμακοκινητική της ταμσουλοσίνης ή της τεραζοσίνης. Επίσης δεν υπήρξε ένδειξη φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης σε αυτή τη μελέτη.

**4.6 Kύηση και γαλουχία**

Η χρήση του Duagen στις γυναίκες αντενδείκνυται.

***Γονιμότητα***

Η ντουταστερίδη έχει αναφερθεί ότι επηρεάζει τα χαρακτηριστικά του σπέρματος (μείωση του συνολικού αριθμού σπερματοζωαρίων, του όγκου του σπέρματος και της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων) σε υγιείς άνδρες (βλ. παράγραφο 5.1). Η πιθανότητα μειωμένης ανδρικής γονιμότητας δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

## *Κύηση*

Όπως και άλλοι αναστολείς της 5-άλφα αναγωγάσης η ντουταστερίδη αναστέλλει την μετατροπή της τεστοστερόνης σε διϋδροτεστοστερόνη, και ενδέχεται εάν χορηγηθεί σε γυναίκα που εγκυμονεί άρρεν έμβρυο, να εμποδίσει την φυσιολογική ανάπτυξη των εξωτερικών γεννητικών οργάνων του εμβρύου (βλ. παράγραφο 4.4). Μικρά ποσά ντουταστερίδη έχουν ανιχνευθεί στο σπέρμα σε άτομα που έλαβαν Duagen 0.5mg ημερησίως. Δεν είναι γνωστό αν ένα άρρεν έμβρυο μπορεί να επηρεασθεί αρνητικά εάν η μητέρα του εκτεθεί σε σπέρμα ασθενούς ο οποίος λαμβάνει ντουταστερίδη (ο κίνδυνος του οποίου είναι μεγαλύτερος κατά τη διάρκεια των πρώτων 16 εβδομάδων της κύησης).

Όπως με όλους τους αναστολείς της 5-άλφα αναγωγάσης, όταν η σύντροφος του ασθενή είναι, ή μπορεί να μείνει έγκυος, συνιστάται όπως ο ασθενής αποφεύγει έκθεση της συντρόφου του στο σπέρμα με τη χρήση προφυλακτικού.

Για πληροφορίες σχετικά με προκλινικά δεδομένα, βλ. παράγραφο 5.3.

## *Γαλουχία*

Δεν είναι γνωστό εάν η ντουταστερίδη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Με βάση τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της ντουταστερίδης, η θεραπεία με ντουταστερίδη δεν αναμένεται να επιδράσει στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

ΤΟ DUAGEN ΩΣ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Περίπου 19% από 2167 ασθενείς που έλαβαν ντουταστερίδη σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης ΙΙΙ διάρκειας 2 ετών, ανέπτυξαν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας. Η πλειονότητα αυτών των περιστατικών ήταν ήπια ή μέτρια και εμφανίσθηκε στο αναπαραγωγικό σύστημα. Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν μεταβλήθηκε σε ένα διάστημα 2 επιπλέον ετών με τη συνέχιση ανοικτού τύπου μελετών.

Ο παρακάτω πίνακας δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και από εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες είναι συμβάντα σχετιζόμενα με το φάρμακο κατά την κρίση του ερευνητή (με συχνότητα εμφάνισης μεγαλύτερη ή ίση του 1%) που αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς που έλαβαν ντουταστερίδη συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου αναγνωρίστηκαν από αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία, επομένως η

πραγματική τους συχνότητα είναι άγνωστη.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Κατηγορία οργάνου συστήματος** | **Ανεπιθύμητη ενέργεια** | **Συχνότητα εμφάνισης από δεδομένα κλινικών μελετών** | | |
|  |  | **Συχνότητα εμφάνισης κατά τη διάρκεια του 1ου έτους θεραπείας (n=2167)** | **Συχνότητα εμφάνισης κατά τη διάρκεια του 2ου έτους θεραπείας (n=1744)** | |
|  |  |  |  | |
|  |  |  | |
|  |  |  | |
|  |  |  | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Αλλεργικές αντιδράσεις περιλαμβανομένου του εξανθήματος, του κνησμού, της κνίδωσης, του τοπικού οιδήματος και του αγγειοοιδήματος | **Συχνότητα εμφάνισης από δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου** | | |
| Άγνωστη | | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία (κυρίως στις τρίχες του σώματος), υπερτρίχωση | Σπάνια | | |
| Αναπαραγωγικό σύστημα και διαταραχές μαστού | Ανικανότητα | 6.0 % | | 1.7 % |
| Μειωμένη libido | 3.7 % | | 0.6 % |
| Διαταραχές εκσπερμάτισης | 1.8 % | | 0.5 % |
| Διαταραχές του μαστού (περιλαμβάνει μεγέθυνση του μαστού και/ή ευαισθησία) | 1.3 % | | 1.3 % |

ΤΟ DUAGEN ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΤΟΝ ΑΛΦΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΗ ΤΑΜΣΟΥΛΟΣΙΝΗ

Δεδομένα από την τετραετή μελέτη CombAT, σύμφωνα με την οποία συγκρίθηκε η ντουταστερίδη 0.5mg (n=1623) και η ταμσουλοσίνη 0.4mg (n=1611) χορηγούμενες μια φορά την ημέρα μόνες ή σε συνδυασμό (n=1610) έχουν δείξει ότι η συχνότητα εμφάνισης οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας, σχετιζόμενης με το φάρμακο κατά την κρίση του ερευνητή, κατά τη διάρκεια του πρώτου, του δεύτερου, του τρίτου και του τέταρτου έτους θεραπείας αντίστοιχα, ήταν 22%, 6%, 4% και 2% για τη συνδυασμένη θεραπεία ντουταστερίδης και ταμσουλοσίνης, 15%, 6%, 3% και 2% για τη μονοθεραπεία με ντουταστερίδη και 13 %, 5%, 2% και 2% για τη μονοθεραπεία με ταμσουλοσίνη. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στην ομάδα της συνδυασμένης θεραπείας στο πρώτο έτος της θεραπείας, οφειλόταν στην υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διαταραχών του αναπαραγωγικού συστήματος, συγκεκριμένα των διαταραχών εκσπερμάτισης που παρατηρήθηκε σε αυτή την ομάδα.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το φάρμακο κατά την κρίση του ερευνητή έχουν αναφερθεί με συχνότητα μεγαλύτερη ή ίση του 1% κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας στη μελέτη CombAT. Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των καταστάσεων κατά τη διάρκεια των τεσσάρων ετών θεραπείας φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Κατηγορία οργάνου συστήματος | Ανεπιθύμητη ενέργεια | Συχνότητα εμφάνισης κατά τη διάρκεια της θεραπείας | | | |
| ΧΡΟΝΟΣ 1 | ΧΡΟΝΟΣ 2 | ΧΡΟΝΟΣ 3 | ΧΡΟΝΟΣ 4 |
| Συνδυασμόςa (n)  Dutasteride  Tamsulosin | (n=1610)  (n=1623)  (n=1611) | (n=1428)  (n=1464)  (n=1468) | (n=1283)  (n=1325)  (n=1281) | (n=1200)  (n=1200)  (n=1112) |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Ζάλη |  |  |  |  |
|  | Συνδυασμόςa | 1.4% | 0.1% | <0.1% | 0.2% |
|  | Dutasteride | 0.7% | 0.1% | <0.1% | <0.1% |
|  | Tamsulosin | 1.3% | 0.4% | <0.1% | 0% |
| Καρδιακές  Διαταραχές | Καρδιακή ανεπάρκεια  (σύνθετος όροςb)  Συνδυασμόςa  Dutasteride  Tamsulosin | 0.2%  <0.1%  0.1% | 0.4%  0.1%  <0.1% | 0.2%  <0.1%  0.4% | 0.2%  0%  0.2% |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού,  Ψυχιατρικές διαταραχές,  Διερευνήσεις | Ανικανότητα  Συνδυασμόςa  Dutasteride  Tamsulosin | 6.3%  5.1%  3.3% | 1.8%  1.6%  1.0% | 0.9%  0.6%  0.6% | 0.4%  0.3%  1.1% |
| Μειωμένη libido  Συνδυασμόςa  Dutasteride  Tamsulosin | 5.3%  3.8%  2.5% | 0.8%  1.0%  0.7% | 0.2%  0.2%  0.2% | 0%  0%  <0.1% |
| Διαταραχές  Εκσπερμάτισης  Συνδυασμόςa  Dutasteride  Tamsulosin | 9.0%  1.5%  2.7% | 1.0%  0.5%  0.5% | 0.5%  0.2%  0.2% | <0.1%  0.3%  0.3% |
| Διαταραχές του μαστούc  Συνδυασμόςa  Dutasteride  Tamsulosin | 2.1%  1.7%  0.8% | 0.8%  1.2%  0.4% | 0.9%  0.5%  0.2% | 0.6%  0.7%  0% |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

a Συνδυασμός = dutasteride 0.5 mg μια φορά την ημέρα και tamsulosin 0.4 mg μια φορά την ημέρα.

b O σύνθετος όρος της καρδιακής ανεπάρκειας αποτελείται από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια,καρδιακή ανεπάρκεια, ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενές σόκ, οξεία ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας,οξεία ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας, κοιλιακή ανεπάρκεια, καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια, συμφορητική μυοκαρδιοπάθεια

c Περιλαμβάνει μεγέθυνση του μαστού και/ή ευαισθησία

ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η μελέτη REDUCE αποκάλυψε υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης προστατικού καρκίνου βαθμού Gleason 8-10 σε άνδρες που έχουν λάβει θεραπεία ντουταστερίδης σε σχέση με εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.1). Το κατά πόσο η επίδραση της ντουταστερίδης στη μείωση του όγκου του προστάτη ή άλλοι παράγοντες σχετιζόμενοι με τη μελέτη, επηρέασαν τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δεν έχει τεκμηριωθεί.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Σε μελέτες του Duagen επί εθελοντών, χορηγήθηκε ντουταστερίδη σε μία ημερήσια δόση έως 40 mg (80πλάσια της θεραπευτικής) επί 7 ημέρες, χωρίς ουσιώδη προβλήματα ασφάλειας. Σε κλινικές μελέτες, χορηγήθηκαν δόσεις 5 mg ημερησίως επί 6 μήνες χωρίς επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτές που παρατηρήθηκαν με την θεραπευτική δόση του 0.5 mg. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το Duagen, επομένως, σε περιπτώσεις πιθανολογούμενης υπερδοσολογίας θα πρέπει να χορηγούνται τα ενδεδειγμένα συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αναστολείς της 5α-αναγωγάσης της τεστοστερόνης

Κωδικός ATC G04C B02

Η ντουταστερίδη ελαττώνει τα επίπεδα της διυδροτεστοστερόνης (DHT) στην κυκλοφορία, μέσω αναστολής των ισοενζύμων τύπου 1 και 2 της 5α-αναγωγάσης, η οποία είναι υπεύθυνη για την μετατροπή της τεστοστερόνης σε DHT.

ΤΟ DUAGEN ΩΣ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

***Επιδράσεις στην DHT/Τεστοστερόνη***

Η επίδραση του Duagen στα επίπεδα της DHT είναι δοσοεξαρτώμενη και παρατηρείται εντός 1-2 εβδομάδων (85% και 90% μείωση αντίστοιχα).

Σε ασθενείς με ΚΥΠ που αντιμετωπίσθηκαν με ντουταστερίδη σε ημερήσια δόση 0.5 mg, η διάμεση μείωση της DHT στον ορό ήταν 94% το πρώτο έτος και 93% το δεύτερο έτος και η διάμεση αύξηση της τεστοστερόνης στον ορό ήταν 19% τόσο το πρώτο όσο και το δεύτερο έτος.

Επίδραση στον όγκο του προστάτη

Ουσιώδης ελάττωση του όγκου του προστάτη διαπιστώθηκε ακόμη και ένα μήνα από την έναρξη της αγωγής και η τάση αυτή διατηρείται ως τον Μήνα 24 (p<0.001). Το Duagen επέφερε μέση μείωση του προστατικού όγκου κατά 23.6% (από 54.9ml προ της αγωγής σε 42.1ml) τον 12ο μήνα έναντι μέσης μείωσης 0.5% (από 54.0ml σε 53.7ml) με εικονικό φάρμακο. Σημαντικές μειώσεις (p<0.001) εμφανίσθηκαν επίσης στον όγκο της μεταβατικής ζώνης του προστάτη από τον πρώτο μήνα συνεχιζόμενες μέχρι τον μήνα 24, με μέση μείωση στον όγκο της μεταβατικής ζώνης του προστάτη 17.8% (από 26.8ml αρχικά σε 21.4ml) στην ομάδα του Duagen συγκριτικά με μέση αύξηση 7.9% (από 26.8ml σε 27.5ml) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου τον 12o μήνα. Η μείωση που παρατηρήθηκε στον όγκο του προστάτη κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 ετών διπλής τυφλής θεραπείας, διατηρήθηκε για 2 επιπλέον έτη με τη συνέχιση ανοικτού τύπου μελετών. Μείωση του μεγέθους του προστάτη οδηγεί σε βελτίωση των συμπτωμάτων και μείωση του κινδύνου για οξεία κατακράτηση ούρων (AUR) και της ανάγκης χειρουργικής επέμβασης σχετιζόμενης με ΚΥΠ.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Η χρήση του Duagen (0.5 mg/ημέρα) ή εικονικού φαρμάκου μελετήθηκαν σε 4325 άνδρες με μέτρια έως σοβαρά συμπτώματα καλοήθους υπερπλασίας του προστάτου, οι οποίοι είχαν προστάτη ≥30 ml και τιμή PSA εντός του ορίου των 1.5 - 10 ng/ml σε τρεις πολυεθνικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλές τυφλές μελέτες αποτελεσματικότητας, διάρκειας 2 ετών. Οι μελέτες συνεχίστηκαν ως ανοικτού τύπου έως τα 4 έτη με όλους τους ασθενείς που παρέμειναν στη μελέτη να λαμβάνουν ντουταστερίδη στην ίδια δόση 0.5 mg 37% των ασθενών αρχικά τυχαιοποιημένων σε εικονικό φάρμακο και 40 % των ασθενών τυχαιοποιημένων σε ντουταστερίδη παρέμειναν στη μελέτη στα 4 έτη. Η πλειονότητα (71%) των 2340 ατόμων στην ανοικτού τύπου μελέτη συμπλήρωσε τα επιπλέον 2 έτη της ανοικτής θεραπείας.

## Οι πιο σημαντικοί παράμετροι κλινικής αποτελεσματικότητας ήταν ο δείκτης συμπτωμάτων της Αμερικανικής Ουρολογικής Εταιρείας (AUA-SI), η μέγιστη ροή ούρων (Qmax) και η συχνότητα οξείας κατακράτησης ούρων και οι χειρουργικές επεμβάσεις σχετιζόμενες με ΚΥΠ.

Το AUA-SI είναι ένα ερωτηματολόγιο επτά σημείων σχετικά με τα συμπτώματα που σχετίζονται με BPH με μέγιστη βαθμολογία 35. Στην αρχή των μελετών η μέση βαθμολογία ήταν περίπου 17. Μετά από έξι μήνες, ένα και δύο έτη θεραπείας, η ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχε μία μέση βελτίωση 2.5, 2.5 και 2.3 βαθμών αντίστοιχα, ενώ η ομάδα του Duagen βελτιώθηκε 3.2, 3.8 και 4.5 βαθμούς αντίστοιχα. Οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ήταν στατιστικά σημαντικές. Η βελτίωση του AUA-SI, που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 ετών της διπλής τυφλής θεραπείας, διατηρήθηκε για 2 επιπλέον έτη με τη συνέχιση ανοικτού τύπου μελετών.

***Qmax (Μέγιστη ροή ούρων):***

Η μέση βασική τιμή Qmax για τις μελέτες ήταν περίπου 10 ml/sec (φυσιολογική Qmax ≥15 ml/sec). Μετά από ένα και δύο έτη θεραπείας η ροή στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου βελτιώθηκε κατά 0.8 και 0.9 ml/sec αντίστοιχα και 1.7 και 2.0 ml/sec αντίστοιχα στην ομάδα του Duagen. Η διαφορά μεταξύ των ομάδων ήταν στατιστικά σημαντική από τον μήνα 1 έως τον μήνα 24. Η αύξηση του ρυθμού μέγιστης ροής ούρων που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 ετών της διπλής τυφλής θεραπείας διατηρήθηκε για 2 επιπλέον τη με τη συνέχιση ανοικτού τύπου μελετών.

## *Οξεία κατακράτηση ούρων και χειρουργικές επεμβάσεις:*

Μετά από δύο έτη θεραπείας η συχνότητα της οξείας κατακράτησης ούρων (AUR) ήταν 4.2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έναντι 1.8% στην ομάδα του Duagen (57% μείωση κινδύνου). Η διαφορά αυτή είναι στατιστικά σημαντική και σημαίνει ότι 42 ασθενείς (95% CI 30-73) χρειάζεται να κάνουν θεραπεία για δύο έτη για να αποφευχθεί η περίπτωση οξείας κατακράτησης ούρων (AUR).

Η συχνότητα χειρουργικών επεμβάσεων σχετιζόμενων με BPH μετά από δύο έτη ήταν 4.1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 2.2% στην ομάδα του Duagen (48% μείωση κινδύνου). Αυτή η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική και σημαίνει ότι 51 ασθενείς (95% CI 33-109) χρειάζεται να κάνουν θεραπεία για δύο έτη για να αποφευχθεί μία χειρουργική επέμβαση.

*Κατανομή των τριχών:*

Η επίδραση της ντουταστερίδης στην κατανομή των τριχών δεν μελετήθηκε επίσημα κατά τη διάρκεια του προγράμματος φάσης III, πάντως οι αναστολείς της 5-άλφα αναγωγάσης μπορούν να μειώσουν την απώλεια τριχών και μπορεί να ενισχύσουν την ανάπτυξη τριχών σε άτομα με ανδρικού τύπου απώλεια τριχών (ανδρογενής αλωπεκία).

*Λειτουργία του θυρεοειδούς:*

Η λειτουργία του θυρεοειδούς εξετάσθηκε σε μία μελέτη ενός έτους σε υγιείς άνδρες. Τα επίπεδα της ελεύθερης θυροξίνης ήταν σταθερά κατά τη διάρκεια θεραπείας με ντουταστερίδη αλλά τα επίπεδα της TSH αυξήθηκαν ελαφρά (κατά0.4 MCIU/ml) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στο τέλος της θεραπείας ενός έτους. Πάντως καθώς τα επίπεδα της TSH ήταν μεταβλητά, οι μέσες διακυμάνσεις TSH (1.4 - 1.9 MCIU/ml ) παρέμειναν εντός των φυσιολογικών ορίων (0.5 - 5/6 MCIU/ml), τα επίπεδα ελεύθερης θυροξίνης ήταν σταθερά εντός των φυσιολογικών ορίων και παρόμοια τόσο για το εικονικό φάρμακο όσο και για τη ντουταστερίδη, οι μεταβολές στη TSH δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές. Σε όλες τις κλινικές μελέτες δεν υπήρξε ένδειξη ότι η ντουταστερίδη έχει ανεπιθύμητη δράση στη λειτουργία του θυρεοειδούς.

***Νεοπλασία μαστού:***

Σε κλινικές μελέτες 2 ετών, που έδωσαν 3374 ασθενείς με έτη έκθεσης στη ντουταστερίδη, και κατά το χρόνο εγγραφής στην διετή ανοικτή παράταση, υπήρξαν 2 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν ντουταστερίδη και 1 περίπτωση ασθενούς που λάμβανε εικονικό φάρμακο. Κατά τη διάρκεια τετραετών κλινικών μελετών CombaT και REDUCE οι οποίες έδωσαν 17489 ασθενείς με έτη έκθεσης στη ντουταστερίδη και 5027 ασθενείς με έτη έκθεσης σε συνδυασμό ντουταστερίδης και ταμσουλοσίνης, δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις καρκίνου του μαστού σε κάποια από τις ομάδες θεραπείας.

Προς το παρόν δεν είναι ακόμα σαφές αν υπάρχει αιτιακή σχέση μεταξύ της εμφάνισης καρκίνου του μαστού στους άνδρες και της μακροχρόνιας χρήσης ντουταστερίδης.

***Επίδραση στην ανδρική γονιμότητα:***

Οι επιδράσεις της ντουταστερίδης 0.5 mg/ημέρα στα χαρακτηριστικά του σπέρματος αξιολογήθηκαν σε υγιείς εθελοντές ηλικίας 18 έως 52 ετών (n=27 ντουταστερίδη, n=23 εικονικό φάρμακο) μέσω θεραπείας 52 εβδομάδων και παρακολούθησης μετά τη θεραπεία για 24 εβδομάδες. Στις 52 εβδομάδες, η μέση ποσοστιαία μείωση από την αρχική τιμή στον συνολικό αριθμό των σπερματοζωαρίων, στον όγκο του σπέρματος και στην κινητικότητα των σπερματοζωαρίων ήταν 23%, 26% και 18% αντίστοιχα, στην ομάδα της ντουταστερίδης όταν προσαρμόσθηκαν για μεταβολές από την αρχική τιμή στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων και η μορφολογία των σπερματοζωαρίων δεν επηρεάστηκαν. Μετά από παρακολούθηση 24 εβδομάδων από τη λήξη της θεραπείας η μέση ποσοστιαία μεταβολή του συνολικού αριθμού σπερματοζωαρίων στην ομάδα της ντουταστερίδης παρέμεινε 23% χαμηλότερη από την αρχική τιμή. Παρότι οι μέσες τιμές για όλες τις παραμέτρους του σπέρματος σε όλα τα χρονικά σημεία παρέμειναν εντός των φυσιολογικών ορίων και δεν έφτασαν τα προκαθορισμένα κριτήρια για κλινικά σημαντική μεταβολή (30%), δύο άτομα της ομάδας της ντουταστερίδης είχαν μειώσεις στον αριθμό των σπερματοζωαρίων μεγαλύτερες από 90% της αρχικής τιμής στις 52 εβδομάδες, με μερική ανάκτηση στις 24 εβδομάδες παρακολούθησης. Η πιθανότητα μειωμένης ανδρικής γονιμότητας δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

ΤΟ DUAGEN ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΤΟΝ ΑΛΦΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΗ ΤΑΜΣΟΥΛΟΣΙΝΗ

Το Duagen 0.5 mg/ημέρα (n= 1.623), η ταμσουλοσίνη 0.4 mg/ημέρα (n= 1.611) ή ο συνδυασμός Duagen 0.5 mg και ταμσουλοσίνη 0.4 mg (n= 1.610) αξιολογήθηκαν σε άρρενες με μέτρια έως σοβαρά συμπτώματα ΚΥΠ που είχαν προστάτη ≥ 30ml και τιμή PSA εντός του ορίου των 1.5-10 ng/ml σε μια πολυεθνική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή παράλληλων ομάδων μελέτη (μελέτη CombaT). Περίπου 53% των ατόμων είχαν προηγούμενη έκθεση σε θεραπεία με αναστολέα της 5-άλφα αναγωγάσης ή άλφα αποκλειστή. Πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 ετών θεραπείας ήταν η μεταβολή του International Prostate Symptom Score (IPSS), το οποίο είναι ένα εργαλείο 8 στοιχείων βασισμένο στο AUA-SI με μια επιπλέον ερώτηση σχετικά με την ποιότητα ζωής. Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ύστερα από 2 χρόνια ήταν η μέγιστη ταχύτητα ροής ούρων (Qmax) και ο όγκος του προστάτη. Ο συνδυασμός πέτυχε σημαντικότητα για τον IPSS από τον Μήνα 3 σε σχέση με το Duagen και από τον Μήνα 9 σε σχέση με την ταμσουλοσίνη. Για το Qmax ο συνδυασμός πέτυχε σημαντικότητα από τον Μήνα 6 σε σχέση τόσο με το Duagen όσο και με την ταμσουλοσίνη.

Το πρωτεύον τελικό σημείο σημαντικότητας ύστερα από 4 χρόνια θεραπείας ήταν ο χρόνος μέχρι το πρώτο χειρουργείο σχετιζόμενο με οξεία κατακράτηση ούρων (AUR) ή καλοήθη υπερπλασία προστάτη (ΚΥΠ). Ύστερα από 4 χρόνια θεραπείας, η συνδυαστική θεραπεία πέτυχε στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης χειρουργείου σχετιζόμενου με AUR ή ΚΥΠ (65.8% μείωση στο κίνδυνο p<0.001 [95% CI 54.7 to 74.1]) σε σχέση με την μονοθεραπεία με ταμσουλοσίνη. Η συχνότητα εμφάνισης χειρουργείου σχετιζόμενου με οξεία κατακράτηση ούρων (AUR) ή καλοήθη υπερπλασία προστάτη (ΚΥΠ)τον τέταρτο χρόνο θεραπείας ήταν 4.2% για συνδυαστική θεραπεία και 11.9% για ταμσουλοσίνη (p,0.001). Η συνδυαστική θεραπεία μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης χειρουργείου σχετιζόμενου με AUR ή ΚΥΠ κα΄τα 19.6% (p=0.18 [95%CI – 10.9% to 41.7]) σε σχέση με τη μονοθεραπεία με DUAGEN. Η ανάγκη χειρουργείου σχετιζόμενου με AUR ή ΚΥΠ το τέταρτο έτος ήταν 4.2% στη συνδυαστική θεραπεία και 5.2% στο Duagen.

Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ύστερα από 4 χρόνια θεραπείας περιλαμβάνουν την αλλαγή στο χρόνο της κλινικής προόδου (οριζόμενος ως ο συνδυασμός των: IPSS επιδείνωση μεγαλύτερη από 4 μονάδες, οξεία κατακράτηση ούρων (AUR) σχετιζόμενη με καλοήθη υπερπλασία του προστάτη (ΚΥΠ), ακράτεια, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και νεφρική ανεπάρκεια) του συστήματος IPSS, τη μέγιστη ταχύτητα ροής (Qmax) και το μέγεθος του προστάτη. Τα αποτελέσματα μετά από 4 έτη θεραπείας παρουσιάζονται παρακάτω:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Παράμετρος** | **Χρονικό σημείο** | **Συνδυασμός** | **Duagen** | **Ταμσουλοσίνη** |
| ***Χειρουργείο σχετιζόμενο με την οξεία κατακράτηση ούρων (AUR) ή την καλοήθη υπερπλασία προστάτη (ΚΥΠ) (%)*** | *Συχνότητα εμφάνισης στο Μήνα 48* | 4.2 | 5.2 | 11.9α |
| ***Κλινική εξέλιξη \* (%)*** | *Μήνας 48* | 12.6 | 17.8β | 21.5α |
| ***IPSS (μονάδες)*** | *[Αρχική τιμή]*  *Μήνας 48 (μεταβολή από αρχική τιμή)* | [16.6]  -6.3 | [16.4]  -5.3β | [16.4]  -3.8α |
| ***Qmax (ml/sec)*** | *[Αρχική τιμή]*  *Μήνας 48 (μεταβολή από αρχική τιμή)* | [10.9]  2.4 | [10.6]  2,0 | [10.7]  0.7α |
| ***Όγκος προστάτη (ml)*** | *[Αρχική τιμή]*  *Μήνας 48 (μεταβολή από αρχική τιμή)* | [54.7]  -27.3 | [54.6]  -28,0 | [55.8]  +4.6α |
| ***Όγκος προστάτη στη μεταβατική ζώνη (ml)*** # | *[Αρχική τιμή] (ml)*  *Μήνας 48 (% μεταβολή από αρχική τιμή)* | [27.7]  -17.9 | [30.3]  -26,5 | [30.5]  18.2α |
| ***ΚΥΠ δείκτης επίπτωσης (ΒΙΙ) (μονάδες)*** | *[Αρχική τιμή] (ml)*  *Μήνας 48 (% μεταβολή από αρχική τιμή)* | [5.3]  -2.2 | [5.3]  -1,8β | [5.3]  -1.2α |
| ***IPSS Ερώτηση 8 (κατάσταση υγείας, σχετιζόμενη με ΚΥΠ) (μονάδες)*** | *[Αρχική τιμή]*  *Μήνας 48 (μεταβολή από αρχική τιμή)* | [3.6]  -1.5 | [3.6]  -1.3β | [3.6]  -1.1α |

Η αρχική τιμή είναι μέσος όρος τιμών και η μεταβολή από την αρχική τιμή είναι η προσαρμοσμένος μέσος όρος.

\* Κλινική εξέλιξη ορίζεται ως συνδυασμός των: επιδείνωση του IPSS κατά τουλάχιστον 4 μονάδες, κρούσματα οξείας κατακράτησης ούρων ((AUR) σχετιζόμενα με την καλοήθη υπερπλασία του προστάτη (ΚΥΠ), ακράτεια ούρων, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος και νεφρική ανεπάρκεια.

# Μέτρηση σε επιλεγμένες περιπτώσεις (τυχαίο δείγμα 13% των ασθενών)

α: ο συνδυασμός πέτυχε σημαντικότητα (p< 0.001) έναντι της ταμσουλοσίνης από τον μήνα 48

β: ο συνδυασμός πέτυχε σημαντικότητα (p< 0.001) έναντι του Duagen από τον μήνα 48.

**ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ:**

Σε μια μελέτη 4 ετών της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη με Duagen σε συνδυασμό με ταμσουλοσίνη σε 4844 άνδρες (μελέτη CombaT) η συχνότητα του σύνθετου όρου της καρδιακής ανεπάρκειας στην ομάδα της θεραπείας συνδυασμού (14/1610, 0.9%) ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με τις ομάδες της μονοθεραπείας που λάμβαναν είτε Duagen (4/1623, 0.2%) είτε ταμσουλοσίνη (10/1611, 0.6%).

Σε μια άλλη μελέτη 4 ετών (μελέτη REDUCE) σε 8231 άνδρες ηλικίας 50 έως 75 ετών με προηγούμενη αρνητική βιοψία για προστατικό καρκίνο και αρχική τιμή PSA από 2.5ng/mL έως 10.0ng/mL (στους άνδρες ηλικίας 50 έως 60 ετών) ή από 3ng/mL έως 10.0ng/mL (στους άνδρες άνω των 60 ετών) υπήρχε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης του σύνθετου όρου καρδιακή ανεπάρκεια στους άνδρες που λάμβαναν Duagen 0.5 mg άπαξ ημερησίως (30/4105, 0.7%) σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (16/4126, 0.4%). Μια επακόλουθη ανάλυση αυτής της μελέτης έδειξε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης του σύνθετου όρου καρδιακή ανεπάρκεια στους άνδρες που λάμβαναν ταυτόχρονα Duagen και κάποιο άλφα αποκλειστή (12/1152, 1.0%) σε σχέση με εκείνους που λάμβαναν Duagen και όχι άλφα αποκλειστή (18/2953, 0.6%), εικονικό φάρμακο και άλφα αποκλειστή (1/1399, <0.1%) ή εικονικό φάρμακο και όχι άλφα αποκλειστή (15/2727, 0.6%). (βλ. παράγραφο 4.4).

ΠΡΟΣΤΑΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΑΙ ΟΓΚΟΙ ΥΨΗΛΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ

Σε μια σύγκριση τεσσάρων ετών (μελέτη REDUCE) μεταξύ εικονικού φαρμάκου και Duagen σε 8231 άνδρες ηλικίας 50 έως 75 ετών με προηγούμενη αρνητική βιοψία για προστατικό καρκίνο και αρχική τιμή PSA από 2.5ng/mL έως 10.0ng/mL (στους άνδρες ηλικίας 50 έως 60 ετών) ή από 3ng/mL έως 10.0ng/mL (στους άνδρες άνω των 60 ετών) 6706 άτομα είχαν διαθέσιμα δεδομένα προς ανάλυση από βιοψία προστάτη με βελόνα (κυρίως κατ’ εντολή του πρωτοκόλλου) για καθορισμό του βαθμού Gleason. Προστατικός καρκίνος διαγνώσθηκε σε 1517 άτομα στη μελέτη. Η πλειοψηφία των προστατικών καρκίνων που διαγνώσθηκαν με βιοψία και στις δύο ομάδες θεραπείας ήταν χαμηλού βαθμού (Gleason 5-6, 70%).

Υπήρχε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης προστατικού καρκίνου βαθμού Gleason 8-10 στην ομάδα του Duagen (n=29, 0.9%) σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (n=19, 0.6%)(p=0.15). Τον πρώτο και τον δεύτερο χρόνο ο αριθμός των ατόμων με καρκίνο βαθμού Gleason 8-10 ήταν παρόμοιος στην ομάδα του Duagen (ν=17, 0.5%) και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (n=18, 0.5%). Στον τρίτο και τον τέταρτο χρόνο διαγνώσθηκαν πιο πολλοί καρκίνοι βαθμού Gleason 8-10 στην ομάδα του Duagen (n=12, 0.5%) σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (n=1, <0.1%) (p=0.0035). Μετά τον τέταρτο χρόνο δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση του Duagen στους άνδρες με κίνδυνο προστατικού καρκίνου. Το εκατοστιαίο ποσοστό ατόμων που διαγνώσθηκαν με καρκίνο βαθμού Gleason 8-10 ήταν σταθερό κατά τη διάρκεια της μελέτης (έτη 1-2 και έτη 3-4) στην ομάδα του Duagen (0.5% σε κάθε χρονική περίοδο), ενώ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου το εκατοστιαίο ποσοστό ατόμων που διαγνώσθηκαν με καρκίνο βαθμού Gleason 8-10 ήταν χαμηλότερο τα έτη 3-4 σε σχέση με τα έτη 1-2 (<0.1% έναντι 0.5% αντίστοιχα) (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν υπήρχε διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου βαθμού Gleason 7-10 (p=0.81).

Στην τετραετή μελέτη της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη (CombAT), όπου δεν υπήρχαν βιοψίες κατ’ εντολή του πρωτοκόλλου και όλες οι διαγνώσεις προστατικού καρκίνου βασίστηκαν στις βιοψίες λόγω αιτίας, τα ποσοστά του καρκίνου βαθμού Gleason 8-10 ήταν (n=8, 0.5%) για την ομάδα του Duagen, (n=11, 0.7%) για την ομάδα της ταμσουλοσίνης και (n=5, 0.3%) για την συνδυαστική θεραπεία.

Η σχέση μεταξύ του Duagen και του προστατικού καρκίνου υψηλού βαθμού κακοήθειας δεν είναι σαφής.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

## *Απορρόφηση*

Μετά την χορήγηση μιας δόσης 0.5 mg ντουταστερίδης, ο χρόνος επίτευξης μέγιστων συγκεντρώσεων στον ορό κυμαίνεται από 1 έως 3 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου το 60%. Η βιοδιαθεσιμότητα της ντουταστερίδης δεν επηρεάζεται από την παρουσία τροφής.

## *Κατανομή*

H ντουταστερίδη έχει μεγάλο όγκο κατανομής (300 έως 500 L) και συνδέεται σε μεγάλο βαθμό προς τις πρωτεΐνες του πλάσματος (>99.5%). Μετά από καθημερινή χορήγηση, η συγκέντρωση της ντουταστερίδης στον ορό φθάνει στο 65% της τιμής της σταθεροποιημένης κατάστασης μετά από 1 μήνα και σχεδόν στο 90% μετά 3 μήνες.

Η συγκέντρωση σε σταθεροποιημένη κατάσταση (Css), περίπου 40ng/ml, επιτυγχάνεται μετά από 6 μήνες καθημερινής χρήσης σε δόση 0.5 mg. Η μέση κλασματική κατανομή από τον ορό προς το σπέρμα της ντουταστερίδης είναι 11.5%

## *Αποβολή*

Η ντουταστερίδη μεταβολίζεται εκτεταμένα *in vivo*. *In vitro*, η ντουταστερίδη μεταβολίζεται από το κυττόχρωμα P450 3A4 και 3Α5 σε τρεις μονοϋδροξυλιωμένους μεταβολίτες και ένα διϋδροξυλιωμένο μεταβολίτη.

Μετά από χορήγηση από το στόμα σε ημερήσια δόση 0.5 mg έως την επίτευξη σταθεροποιημένης κατάστασης, ποσοστό 1.0% έως 15.4% (μέση τιμή 5.4%) της χορηγούμενης ποσότητας αποβάλλεται ως αυτούσια ντουταστερίδη με τα κόπρανα. Η υπόλοιπη αποβάλλεται στα κόπρανα με την μορφή 4 κύριων μεταβολιτών, οι οποίοι αποτελούν το 39%, 21%, 7% και 7% της ποσότητας και 6 ελασσόνων μεταβολιτών (ο καθένας σε αναλογία μικρότερη του 5%). Στον άνθρωπο, μόνον ίχνη αναλλοίωτης ντουταστερίδης (ποσοστό μικρότερο του 0.1% της δόσης) ανιχνεύονται στα ούρα.

Η κάθαρση της ντουταστερίδης είναι δοσοεξαρτώμενη και η διαδικασία μπορεί να περιγραφεί με δύο παράλληλες οδούς αποβολής, από τις οποίες η μία εμφανίζει σημεία κορεσμού σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις, ενώ η άλλη όχι.

Με μικρές συγκεντρώσεις ορού (κάτω των 3 ng/ml), η ντουταστερίδη αποβάλλεται ταχύτατα μέσω και των δύο μεταβολικών οδών, δηλαδή τόσο μέσω της εξαρτώμενης από την συγκέντρωση όσο και μέσω της μη εξαρτώμενης από την συγκέντρωση μεταβολικής οδού. Απλές δόσεις των 5 mg ή μικρότερες, έδειξαν σημεία ταχείας αποβολής και βραχύ χρόνο ημιζωής από 3 έως 9 ημέρες.

Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις, μετά από επανειλημμένη χορήγηση δόσης 0.5 mg/ημέρα, κυριαρχεί η βραδύτερη γραμμική κάθαρση και ο χρόνος ημιζωής είναι περίπου 3-5 εβδομάδες.

## *Ηλικιωμένοι*

Η φαρμακοκινητική της ντουταστερίδης μελετήθηκε σε 36 υγιείς άνδρες, ηλικίας 24 έως 87 ετών, μετά από χορήγηση μίας απλής δόσης 5 mg. Δεν διαπιστώθηκε επίδραση της ηλικίας στην έκθεση της ντουταστερίδης, αλλά ο χρόνος ημιζωής ήταν μικρότερος στους άνδρες κάτω των 50 ετών. Ο χρόνος ημιζωής δεν διέφερε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεταξύ της ομάδας των 50-69 ετών και εκείνης άνω των 70 ετών.

## *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην φαρμακοκινητική της ντουταστερίδης δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο, στον άνθρωπο σε σταθεροποιημένη κατάσταση με χορήγηση δόσης 0.5 mg, λιγότερο από το 0.1% της ποσότητας του φαρμάκου ανιχνεύεται στα ούρα. Συνεπώς εκτιμάται ότι δεν υπάρχει κλινικά σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα της ντουταστερίδης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

## *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στην φαρμακοκινητική της ντουταστερίδης δεν έχει μελετηθεί (βλ. παράγραφο 4.3). Επειδή η ντουταστερίδη απομακρύνεται κυρίως με μεταβολισμό τα επίπεδα της ντουταστερίδης στο πλάσμα αναμένονται να είναι αυξημένα σε αυτούς τους ασθενείς και ο χρόνος ημιζωής παρατεταμένος (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Επί του παρόντος μελέτες γενικής τοξικότητας, γονιδιοτοξικότητας και καρκινογένεσης δεν έδειξαν κάποιο ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας σε άρρενες αρουραίους έδειξαν μειωμένο βάρος του προστάτη και των σπερματικών σωληναρίων, μειωμένη έκκριση από επικουρικούς γενετικούς αδένες και μείωση των δεικτών γονιμότητας (προκληθέντα από τη φαρμακολογική δράση της ντουταστερίδης). Η κλινική συσχέτιση αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

Όπως με άλλους αναστολείς της 5-άλφα αναγωγάσης, έχει παρατηρηθεί ότι η ντουταστερίδη προκάλεσε θηλυκοποίηση των αρρένων εμβρύων όταν χορηγήθηκε σε αρουραίους και λαγούς κατά τη διάρκεια της κύησης. Η ντουταστερίδη έχει βρεθεί στο αίμα θηλυκών αρουραίων μετά τη συνεύρεση τους με άρρενες αρουραίους που είχαν λάβει ντουταστερίδη. Όταν η ντουταστερίδη χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της κύησης σε πρωτεύοντα θηλαστικά, δεν παρατηρήθηκε θηλυκοποίηση των αρρένων εμβρύων σε συγκεντρώσεις στο αίμα αρκετά παραπάνω αυτών που πιθανόν να εμφανισθούν μέσω του ανθρωπίνου σπέρματος. Είναι απίθανο ένα άρρεν έμβρυο να επηρεασθεί αρνητικά μετά από μεταφορά ντουταστερίδης μέσω του σπέρματος.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

## *Περιεχόμενο τoυ καψακίου:*

Μονο- και διγλυκερίδια καπριλικού / καπρικού οξέος

Βούτυλ-υδρόξυ-τολουένιο (Ε321)

## *Περίβλημα του καψακίου:*

Ζελατίνη

Γλυκερόλη

Τιτανίου διοξείδιο (Ε171)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (Ε172)

Τριγλυκερίδια μέτριων πλευρικών αλυσίδων

Λεκιθίνη

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

4 έτη.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30οC.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες από αδιαφανή φύλλα PVC/PVDC που περιέχουν 10 καψάκια μαλακής ζελατίνης, συσκευασμένα σε κουτιά που περιέχουν 10, 30, 50, 60 ή 90 καψάκια. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Η ντουταστερίδη απορροφάται από το δέρμα, επομένως η επαφή με καψάκια που παρουσιάζουν διαρροή πρέπει να αποφεύγεται. Εάν γίνει επαφή με καψάκιο που παρουσιάζει διαρροή, η περιοχή που ήρθε σε επαφή πρέπει να πλένεται αμέσως με σαπούνι και νερό (βλ. παράγραφο 4.4).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

DEMO ABEE, 21ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας,14568 Κρυονέρι. Τηλ.: 210 81 61 802, Φαξ: 210 81 61 587.

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

15083/24-2-2009

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

24-2-2009

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

22/02/2012