

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RAFUSTER 0,5 mg μαλακά καψάκια.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 0,5 mg δουταστερίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, μαλακό.

Κίτρινα, επιμήκους σχήματος καψάκια μαλακής ζελατίνης.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

Μείωση του κινδύνου οξείας επίσχεσης 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 RAFUSTER μπορεί να χορηγηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με τον άλφα-αποκλειστή ταμσουλοσίνη (0,4 mg) (βλέπε παράγραφο 4.4., 4.8 και 5.1).

Ενήλικες (περιλαμβανομένων των ηλικιωμένων):

Η συνιστώμενη δόση του RAFUSTER είναι ένα καψάκιο (0,5 mg) την ημέρα λαμβανόμενο από το στόμα. Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα χωρίς να μασώνται 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 δουταστερίδης δεν έχει μελετηθεί. Εκτιμάται ότι προσαρμογή της δοσολογίας σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας δεν είναι απαραίτητη (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

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

4.3 Αντενδείξεις

Η χρήση του RAFUSTER αντενδείκνυται σε:

- γυναίκες, παιδιά και εφήβους (βλέπε παράγραφο 4.6).
- ασθενείς με υπερευαισθησία στη δουταστερίδη, άλλους αναστολείς της 5-άλφα αναγωγής ή σε οποιοδήποτε 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 του οφέλους κινδύνου, λόγω του δυνητικά αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών (περιλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας) και μετά από εξέταση του ενδεχόμενου εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών περιλαμβανομένης της μονοθεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.2).

Καρκίνος του προστάτη και όγκοι υψηλού βαθμού κακοήθειας

Η μελέτη REDUCE, μια τετραετής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, διερεύνησε την επίδραση της δουταστερίδης 0,5 mg ημερησίως σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για καρκίνο του προστάτη (συμπεριλαμβανομένων των ανδρών ηλικίας 50 έως 75 ετών με επίπεδα PSA 2,5 έως 10 ng/ml και αρνητική βιοψία προστάτη 6 μήνες πριν από την εγγραφή της μελέτης) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης αποκάλυψαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνων του προστάτη βαθμού 8-10, κατά Gleason, στους άνδρες που έλαβαν δουταστερίδη (n=29, 0,9%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (n=19, 0,6%). Η συσχέτιση μεταξύ δουταστερίδης και καρκίνων του προστάτη βαθμού 8-10 κατά Gleason δεν είναι σαφής. Ως εκ τούτου, άνδρες που λαμβάνουν RAFUSTER θα πρέπει να αξιολογούνται τακτικά για κίνδυνο καρκίνου του προστάτη (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ειδικό αντιγόνο προστάτη (PSA)

Η συγκέντρωση του συγκεκριμένου αντιγόνου του προστάτη στον ορό (PSA) είναι ένα σημαντικό συστατικό στην ανίχνευση του καρκίνου του προστάτη. Το RAFUSTER προκαλεί μείωση των μέσων επιπέδων PSA ορού κατά περίπου 50% μετά από 6 μήνες θεραπείας.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν RAFUSTER θα πρέπει να έχουν νέα τιμή αναφοράς PSA που θα έχει τεθεί μετά από 6 μήνες θεραπείας με το RAFUSTER. Συνιστάται η τακτική παρακολούθηση των τιμών PSA στη συνέχεια. Οποιαδήποτε επιβεβαιωμένη αύξηση από το χαμηλότερο επίπεδο PSA κατά τη διάρκεια του RAFUSTER μπορεί να σηματοδοτήσει την παρουσία καρκίνου του προστάτη ή μη συμμόρφωσης με τη θεραπεία με το RAFUSTER και θα πρέπει να αξιολογηθεί προσεκτικά, ακόμη και αν οι τιμές αυτές παραμένουν εντός της κανονικής κλίμακας για άνδρες που δεν λαμβάνουν Αναστολέα 5-άλφα αναγωγής (βλέπε Παράγραφο 5.1). Στην ερμηνεία της τιμής PSA για έναν ασθενή που λαμβάνει RAFUSTER, πρέπει να αναζητηθούν προηγούμενες τιμές PSA για σύγκριση.

Η θεραπεία με το RAFUSTER δεν παρεμποδίζει τη χρήση του PSA ως εργαλείου για την υποβοήθηση στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη μετά τη θέσπιση νέας τιμής αναφοράς.

Τα επίπεδα ολικού PSA στον ορό επιστρέφουν στη τιμή αναφοράς εντός 6 μηνών από τη διακοπή της θεραπείας. Ο λόγος του ελεύθερου προς το συνολικό PSA παραμένει σταθερός ακόμη και υπό την επίδραση του RAFUSTER. Εάν οι κλινικοί γιατροί επιλέξουν να χρησιμοποιήσουν ποσοστό ελεύθερου PSA ως βοήθημα για την ανίχνευση καρκίνου του προστάτη σε άνδρες που υποβάλλονται σε θεραπεία με RAFUSTER, δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της αξίας του.

Πρέπει να διενεργείται ψηφιακή ορθική εξέταση, καθώς και άλλες αξιολογήσεις για καρκίνο του προστάτη, πριν από την έναρξη της θεραπείας με RAFUSTER και περιοδικά μετά από αυτή.

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε δύο κλινικές μελέτες τεσσάρων ετών, η συχνότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας (σύνθετος όρος αναφερόμενων συμβάντων, κυρίως καρδιακής ανεπάρκειας και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας) ήταν οριακά υψηλότερος μεταξύ των ατόμων που έλαβαν το συνδυασμό του RAFUSTER

και άλφα αναστολέα, κυρίως ταμσουλοσίνη, από ό, τι ήταν μεταξύ των ατόμων που δεν έλαβαν το συνδυασμό. Ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας σε αυτές τις μελέτες ήταν χαμηλότερη σε όλες τις ομάδες που έλαβαν ενεργό θεραπεία σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου και άλλα διαθέσιμα δεδομένα για τη δουταστερίδη ή άλφα-αναστολείς δεν υποστηρίζουν συμπέρασμα για αυξημένους καρδιαγγειακούς κινδύνους (βλέπε παράγραφο 5.1).

Νεοπλασία μαστού

Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές ανδρικού καρκίνου του μαστού που αναφέρθηκαν σε άνδρες που έλαβαν δουταστερίδη σε κλινικές δοκιμές και κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά την κυκλοφορία. Ωστόσο, οι επιδημιολογικές μελέτες δεν έδειξαν αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού ανδρών με τη χρήση αναστολέων 5-άλφα αναγωγής (βλέπε Παράγραφο 5.1). Οι γιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τους ασθενείς τους για την άμεση αναφορά τυχόν αλλαγών στον ιστό του μαστού τους, όπως μάζες ή εκκρίσεις θηλών.

Καψάκια που παρουσιάζουν διαρροή

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Για πληροφορίες σχετικά με την μείωση των επιπέδων του PSA στον ορό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δουταστερίδη και οδηγίες σχετικά με την ανίχνευση προστατικού καρκίνου, βλέπε 4.4.

Επίδραση άλλων φαρμάκων στη φαρμακοκινητική της δουταστερίδης

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

Η δουταστερίδη αποβάλλεται κυρίως με μεταβολισμό. *In 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 δουταστερίδης στον ορό ήταν κατά μέσο όρο 1,6 έως 1,8 φορές μεγαλύτερες, αντίστοιχα, σε ένα μικρό αριθμό ασθενών που αντιμετωπίστηκαν ταυτόχρονα με βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη (μέτριους αναστολείς του CYP3A4 και αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης) από ότι σε άλλους ασθενείς.

Συνδυασμός για μεγάλο χρονικό διάστημα της δουταστερίδης 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 δουταστερίδης στον ορό. Επί πλέον αναστολή της 5-άλφα αναγωγής λόγω αυξημένης έκθεσης στη δουταστερίδη δεν είναι πιθανή. Πάντως μείωση στη συχνότητα λήψης της δουταστερίδης 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 12 g χολεστυραμίνης μία ώρα μετά τη λήψη μονής δόσης 5 mg δουταστερίδης δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της δουταστερίδης.

Επίδραση της δουταστερίδης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμάκων

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

Σε μία μικρή μελέτη (N=24) διάρκειας δύο εβδομάδων σε υγιείς άνδρες, η δουταστερίδη (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 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Η χρήση του RAFUSTER στις γυναίκες αντενδείκνυται.

Κύηση

Όπως και άλλοι αναστολείς της 5-άλφα αναγωγής η δουταστερίδη 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 (βλέπε παράγραφο 4.4). Μικρά ποσά δουταστερίδης έχουν ανιχνευθεί στο σπέρμα σε άτομα που έλαβαν δουταστερίδη 0,5mg ημερησίως. Δεν είναι γνωστό εάν ένα άρρεν έμβρυο μπορεί να επηρεασθεί αρνητικά εάν η μητέρα του εκτεθεί σε σπέρμα ασθενούς ο οποίος λαμβάνει δουταστερίδη (ο κίνδυνος του οποίου είναι μεγαλύτερος κατά τη διάρκεια των πρώτων 16 εβδομάδων της κύησης).

Όπως με όλους τους αναστολείς της 5-άλφα αναγωγής, 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 περισσότερες πληροφορίες προκλινικών δεδομένων, βλέπε παράγραφο 5.3.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δουταστερίδη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Γονιμότητα

Η δουταστερίδη 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 (βλέπε 5.1). Η πιθανότητα μειωμένης ανδρικής γονιμότητας δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

ΤΑ ΚΑΨΑΚΙΑ ΔΟΥΤΑΣΤΕΡΙΔΗΣ ΩΣ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Περίπου 19% από 2.167 ασθενείς που έλαβαν δουταστερίδη σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III διάρκειας 2 ετών, ανέπτυξαν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας. Η πλειονότητα αυτών των συμβάντων ήταν ήπια ή μέτρια και εμφανίστηκε στο αναπαραγωγικό σύστημα. Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν μεταβλήθηκε σε ένα διάστημα 2 επιπλέον ετών με την 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 δουταστερίδη 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:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$); Συχνές ($\geq 1/100, \geq 1/10$); Μη συχνές ($\geq 1/1,000, < 1/100$); Σπάνιες ($\geq 1/10,000, \geq 1/1,000$); Πολύ σπάνιες ($< 1/10,000$); Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα εμφάνισης από δεδομένα κλινικών μελετών	
		Συχνότητα εμφάνισης κατά τη διάρκεια του 1 ^{ου} έτους θεραπείας (n=2167)	Συχνότητα εμφάνισης κατά τη διάρκεια του 2 ^{ου} έτους θεραπείας (n=1744)
Αναπαραγωγικό σύστημα και διαταραχές μαστού	Ανικανότητα*	6,0%	1,7%
	Επηρεασμένη (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%
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	
		Μη γνωστή	
Ψυχιατρικές Διαταραχές	Μελαγχολική διάθεση	Μη γνωστή	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία (κυρίως απώλεια σωματικού τριχώματος), υπερίχωση	Όχι συχνή	
Αναπαραγωγικό σύστημα και διαταραχές μαστού	Πόνος στους όρχεις και πρήξιμο	Μη γνωστή	

*Αυτές οι φυλετικές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με την θεραπεία με δουταστερίδη (συμπεριλαμβανομένης της μονοθεραπείας και συνδυασμός με ταμσουλοσίνη). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επιμένουν μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο ρόλος της δουταστερίδης σε αυτή την επιμονή δεν είναι γνωστός.

* περιλαμβάνει μειωμένο όγκο σπέρματος

* περιλαμβάνει ευαισθησία στο μαστό και μεγαλομαστία.

ΤΑ ΚΑΨΑΚΙΑ ΔΟΥΤΑΣΤΕΡΙΔΗΣ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΤΟΝ ΑΛΦΑ-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΗ ΤΑΜΣΟΥΛΟΣΙΝΗ

Δεδομένα από την 4ετή Μελέτη CombAT όπου συγκρίθηκε η δουταστερίδη 0,5mg (n=1623) και η ταμσουλοσίνη 0,4mg (n=1611) μία φορά την ημέρα ως μονοθεραπεία 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, δεύτερου, τρίτου και τέταρτου έτους θεραπείας αντίστοιχα ήταν 22%, 6% 4% και 2% για την θεραπεία συνδυασμού δουταστερίδης και ταμσουλοσίνης 15%, 6%, 3% και 2% για την μονοθεραπεία με δουταστερίδη και 13%, 5%, 2% και 2% για την μονοθεραπεία με ταμσουλοσίνη. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στην ομάδα της θεραπείας συνδυασμού στο πρώτο έτος 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 στην Μελέτη CombAT. Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια των τεσσάρων ετών θεραπείας φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα εμφάνισης κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας			
		Έτος 1	Έτος 2	Έτος 3	Έτος 4
		Συνδυασμός ^α (n)	(n=1.610)	(n=1.428)	(n=1.283)
	Δουταστερίδη	(n=1.623)	(n=1.464)	(n=1.325)	(n=1.200)
	Ταμσουλοσίνη	(n=1.611)	(n=1.468)	(n=1.281)	(n=1.112)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη				
	Συνδυασμός ^α	1,4%	0,1%	<0,1%	0,2%
	Δουταστερίδη	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Ταμσουλοσίνη	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
Καρδιακές διαταραχές	Καρδιακή ανεπάρκεια (σύνθετος όρος ^β)				
	Συνδυασμός ^α	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Δουταστερίδη	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Ταμσουλοσίνη	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού, Ψυχιατρικές διαταραχές, Παρακλινικές εξετάσεις	Ανικανότητα				
	Συνδυασμός ^α	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Δουταστερίδη	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Ταμσουλοσίνη	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	Επηρεασμένη (μειωμένη) libido				
	Συνδυασμός ^α	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Δουταστερίδη	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Ταμσουλοσίνη	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
	Διαταραχές εκσπερμάτισης ^γ				
	Συνδυασμός ^α	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
	Δουταστερίδη	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Ταμσουλοσίνη	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	Διαταραχές του μαστού ^δ				
	Συνδυασμός ^α	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%
	Δουταστερίδη	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%
	Ταμσουλοσίνη	0,8%	0,4%	0,2%	0%

^α Συνδυασμός = δουταστερίδη 0,5 mg άπαξ ημερησίως συν ταμσουλοσίνη 0,4 mg άπαξ ημερησίως.

^β Ο σύνθετος όρος καρδιακή ανεπάρκεια αποτελείται από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή ανεπάρκεια, ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενές σοκ, οξεία ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας, οξεία

ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας, κοιλιακή ανεπάρκεια, καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια, συμφορητική μυοκαρδιοπάθεια.

⁷ Αυτές οι φυλετικές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με τη θεραπεία δουταστερίδης (συμπεριλαμβανομένης της μονοθεραπείας και συνδυασμός με την ταμσουλοσίνη). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επιμείνουν μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο ρόλος της δουταστερίδης στην επιμονή δεν είναι γνωστός.

^δ Περιλαμβάνει ευαισθησία του μαστού και μεγέθυνση του μαστού.

^ε Περιλαμβάνει μειωμένο όγκο σπέρματος.

ΑΛΛΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Η μελέτη REDUCE αποκάλυψε μία υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη Gleason 8-10 στους άνδρες που έλαβαν δουταστερίδη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1). Δεν έχει τεκμηριωθεί εάν η δράση της δουταστερίδης να μειώσει τον όγκο του προστάτη, ή παράγοντες σχετιζόμενοι με την μελέτη, επηρέασαν τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης.

Το παρακάτω έχει αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές και χρήση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος: καρκίνος του μαστού σε άνδρες (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Φαξ: + 357 22608649
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Σε μελέτες της δουταστερίδης επί εθελοντών, χορηγήθηκε δουταστερίδη σε μία ημερήσια δόση έως 40 mg (80πλάσια της θεραπευτικής δόσης) 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 RAFUSTER, 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 5-άλφα αναγωγής της τεστοστερόνης
Κωδικός ATC G04C B02

Η δουταστερίδη ελαττώνει τα επίπεδα της διϋδροτεστοστερόνης (DHT) στην κυκλοφορία, μέσω αναστολής των ισοενζύμων τύπου 1 και 2 της 5-άλφα αναγωγής, η οποία είναι υπεύθυνη για την μετατροπή της τεστοστερόνης σε DHT.

ΤΑ ΚΑΨΑΚΙΑ ΔΟΥΤΑΣΤΕΡΙΔΗΣ ΩΣ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Επιδράσεις στην DHT/Τεστοστερόνη

Η επίδραση της καθημερινής δόσης των καψακίων δουταστερίδης στα επίπεδα της DHT είναι δοσοεξαρτώμενη και παρατηρείται εντός 1-2 εβδομάδων (85% και 90% μείωση αντίστοιχα). Σε ασθενείς με ΚΥΠ που αντιμετωπίστηκαν με δουταστερίδη 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 ($p < 0,001$). Τα καψάκια δουταστερίδης επέφεραν μέση μείωση του προστατικού όγκου κατά 23,6% (από 54,9 ml, ως τιμή αναφοράς, σε 42,1 ml) τον 12ο μήνα έναντι μέσης μείωσης 0,5% (από 54,0 ml σε 53,7 ml) με εικονικό φάρμακο. Σημαντικές μειώσεις ($p < 0,001$) εμφανίστηκαν 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 26,8 ml, ως τιμή αναφοράς, σε 21,4 ml) στην ομάδα του RAFUSTER συγκριτικά με μέση αύξηση 7,9% (από 26,8 ml σε 27,5 ml) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου τον 12^ο 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 την συνέχιση ανοικτού τύπου μελετών. Μείωση του μεγέθους του προστάτη οδηγεί σε βελτίωση των συμπτωμάτων και μείωση του κινδύνου για οξεία επίσχεση ούρων (AUR) και χειρουργική επέμβαση σχετιζόμενη με ΚΥΠ.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Τα καψάκια δουταστερίδης 0,5 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο εκτιμήθηκαν 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 δουταστερίδη στην ίδια δόση 0,5 mg. 37% των ασθενών αρχικά τυχαιοποιημένων σε εικονικό φάρμακο και 40% των ασθενών τυχαιοποιημένων σε δουταστερίδη παρέμειναν στη μελέτη στα 4 έτη. Η πλειονότητα (71%) των 2.340 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 (Q_{max}) και η συχνότητα οξείας επίσχεσης ούρων και η χειρουργική επέμβαση σχετιζόμενη με ΚΥΠ.

Το AUA-SI είναι ένα ερωτηματολόγιο επτά σημείων σχετικά με τα συμπτώματα που σχετίζονται με ΚΥΠ 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 RAFUSTER 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 την συνέχιση ανοικτού τύπου μελετών.

Q_{max} (Μέγιστη ροή ούρων)

Η μέση τιμή έναρξης Q_{max} για τις μελέτες ήταν περίπου 10 ml/sec (φυσιολογική $Q_{max} \geq 15$ ml/sec). Μετά 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 της δουταστερίδης. 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 έτη με την συνέχιση ανοικτού τύπου μελετών.

Οξεία επίσχεση ούρων και χειρουργικές επεμβάσεις

Μετά από δύο έτη θεραπείας η συχνότητα της οξείας επίσχεσης ούρων (AUR) ήταν 4,2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έναντι 1,8% στην ομάδα της δουταστερίδης (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 μία περίπτωση οξείας επίσχεσης ούρων (AUR).

Η συχνότητα χειρουργικών επεμβάσεων σχετιζόμενων με ΚΥΠ μετά από δύο έτη ήταν 4,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 2,2% στην ομάδα του RAFUSTER (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 δουταστερίδης 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 εξετάστηκε σε μία μελέτη ενός έτους σε υγιείς άνδρες. Τα επίπεδα της ελεύθερης θυροξίνης ήταν σταθερά κατά τη διάρκεια θεραπείας με δουταστερίδη αλλά τα επίπεδα της TSH αυξήθηκαν ελαφρά (κατά 0,4 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 η δουταστερίδη, οι μεταβολές στη TSH δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές. Σε όλες τις κλινικές μελέτες δεν υπήρξε ένδειξη ότι η δουταστερίδη έχει ανεπιθύμητη δράση στη λειτουργία του θυρεοειδούς.

Νεοπλασία μαστού

Σε κλινικές μελέτες 2 ετών, που έδωσαν 3374 ανθρωποέτη έκθεσης ασθενών στη δουταστερίδη, και κατά το χρόνο εγγραφής στην διαιτη ανοικτή παράταση, υπήρξαν 2 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που ελάμβαναν δουταστερίδη και 1 περίπτωση ασθενούς που ελάμβανε εικονικό φάρμακο. Στις 4ετούς διάρκειας κλινικές δοκιμές CombAT και REDUCE που παρείχαν 17489 ανθρωποέτη έκθεσης στη δουταστερίδη και 5027 ανθρωποέτη έκθεσης στη δουταστερίδη και στον συνδυασμό με ταμσουλοσίνη δεν υπήρξαν περιστατικά καρκίνου του μαστού που να αναφέρθηκαν σε κάποια από τις θεραπευτικές ομάδες.

Δύο επιδημιολογικές μελέτες ελέγχου περιπτώσεων, μία που διενεργήθηκε σε μια βάση δεδομένων υγειονομικής περιθαλψής των ΗΠΑ (n = 339 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού και n = 6.780 μάρτυρες) και μια άλλη που διενεργήθηκε σε μια βάση δεδομένων υγειονομικής περιθαλψής του Ηνωμένου Βασιλείου (n = 398 και n = 3.930 μάρτυρες) δεν έδειξαν αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε άνδρες με τη χρήση αναστολέων 5-άλφα αναγωγάσης (βλέπε παράγραφο 4.4). Τα αποτελέσματα από την πρώτη μελέτη δεν κατέδειξαν θετική συσχέτιση με τον καρκίνο του μαστού στους άνδρες (σχετικός κίνδυνος για ≥ 1 έτος χρήσης πριν από τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με <1 έτος χρήσης: 0,70; 95% CI 0,34, 1,45). Στη δεύτερη μελέτη, η εκτιμώμενη αναλογία πιθανοτήτων για το σχετιζόμενο με τη χρήση αναστολέων της 5-άλφα-αναγωγάσης καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με τη μη χρήση ήταν 1,08; 95% CI 0.62, 1.87).

Δεν έχει καθοριστεί αιτιώδης σχέση μεταξύ της εμφάνισης καρκίνου του μαστού και της μακροχρόνιας χρήσης της δουταστερίδης.

Επίδραση στην ανδρική γονιμότητα:

Οι επιδράσεις της δουταστερίδης 0,5 mg/ημέρα στα χαρακτηριστικά του σπέρματος αξιολογήθηκαν σε υγιείς εθελοντές ηλικίας 18 έως 52 ετών (n=27 δουταστερίδη, 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 δουταστερίδης όταν προσαρμόστηκαν 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 δουταστερίδης 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 δουταστερίδης 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.

ΤΑ ΚΑΨΑΚΙΑ ΔΟΥΤΑΣΤΕΡΙΔΗΣ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΤΟΝ ΑΛΦΑ-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΗ ΤΑΜΣΟΥΛΟΣΙΝΗ

Καψάκια δουταστερίδης 0,5 mg/ημέρα (n = 1.623), η ταμσουλοσίνη 0,4 mg/ημέρα (n = 1.611) ή ο συνδυασμός καψακίων δουταστερίδης 0,5 mg και ταμσουλοσίνη 0,4 mg (n = 1.610) αξιολογήθηκαν σε άρρενες με μέτρια έως σοβαρά συμπτώματα ΚΥΠ που είχαν προστάτη ≥ 30 ml και τιμή PSA εντός του ορίου των 1,5-10 ng/ml σε μία πολυεθνική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή παράλληλων ομάδων μελέτη (μελέτη CombAT). Περίπου 52% των ατόμων είχαν προηγούμενη έκθεση σε θεραπεία με αναστολέα της 5-άλφα αναγωγάσης ή άλφα-αποκλειστή. Τα βασικά τελικά σημεία αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 ετών θεραπείας ήταν η μεταβολή του International Prostate Symptom Score (IPSS), ένα εργαλείο 8 στοιχείων βασισμένο στο AUA-SI με μία επιπλέον ερώτηση σχετικά με την ποιότητα ζωής. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας στα 2 χρόνια περιελάμβαναν μέγιστο ρυθμό ροής ούρων (Qmax) και όγκο του προστάτη.

Ο συνδυασμός πέτυχε σημαντική διαφορά ως προς το IPSS από τον Μήνα 3 συγκριτικά με τα καψάκια δουταστερίδης και από τον Μήνα 9 συγκριτικά με την ταμσουλοσίνη. Ως προς το Qmax ο συνδυασμός πέτυχε σημαντική διαφορά από τον Μήνα 6 συγκριτικά τόσο με τα καψάκια δουταστερίδης όσο και με την ταμσουλοσίνη.

Το βασικό τελικό σημείο αποτελεσματικότητας στα 4 χρόνια θεραπείας ήταν ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση του πρώτου επεισοδίου Οξείας επίσχεσης ούρων ή χειρουργικής επέμβασης σχετιζόμενης με ΚΥΠ. Μετά από 4 χρόνια θεραπείας, η θεραπεία συνδυασμού μείωσε στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο οξείας επίσχεσης ούρων ή χειρουργικής επέμβασης σχετιζόμενης με ΚΥΠ (65,8% μείωση του κινδύνου $p < 0,001$ [95% CI 54,7% έως 74,1%]) συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με ταμσουλοσίνη. Η συχνότητα εμφάνισης οξείας επίσχεσης ούρων ή χειρουργικής επέμβασης σχετιζόμενης με ΚΥΠ το Έτος 4 ήταν 4,2% για τη θεραπεία συνδυασμού και 11,9% για την ταμσουλοσίνη ($p < 0,001$). Συγκριτικά με μονοθεραπεία με δουταστερίδη, η θεραπεία συνδυασμού μείωσε τον κίνδυνο οξείας επίσχεσης ούρων ή χειρουργικής επέμβασης σχετιζόμενης με ΚΥΠ κατά 19,6% ($p = 0,18$ [95% CI -10,9% έως 41,7%]). Η συχνότητα εμφάνισης οξείας επίσχεσης ούρων ή χειρουργικής επέμβασης σχετιζόμενης με ΚΥΠ το Έτος 4 ήταν 4,2% για τη θεραπεία συνδυασμού και 5,2% για τη δουταστερίδη.

Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας μετά από 4 χρόνια θεραπείας περιελάμβαναν χρόνο που απαιτείται για την κλινική εξέλιξη (ορίστηκε ως ένας συνδυασμός: επιδείνωσης του IPSS κατά ≥ 4 σημεία, συμβάντα οξείας επίσχεσης ούρων σχετιζόμενα με ΚΥΠ, ακράτεια, ουρολοίμωξη και νεφρική ανεπάρκεια), μεταβολή του International Prostate Symptom Score (IPSS), μέγιστο ρυθμό ροής ούρων (Qmax) και όγκο του προστάτη. Τα αποτελέσματα μετά από 4 χρόνια θεραπείας παρουσιάζονται παρακάτω:

Παράμετρος	Χρονικό σημείο	Συνδυασμός	Δουταστερίδη	Ταμσουλοσίνη
Οξεία Επίσχεση Ούρων ή Χειρουργική επέμβαση σχετιζόμενη με ΚΥΠ (%)	Συχνότητα εμφάνισης τον Μήνα 48	4,2	5,2	11,9 ^α
Κλινική εξέλιξη* (%)	Μήνας 48	12,6	17,8 ^β	21,5 ^α
IPSS (μονάδες)	[Αρχική τιμή] Μήνας 48 (Μεταβολή από αρχική τιμή)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^β	[16,4] -3,8 ^α
Qmax (ml/sec)	[Αρχική τιμή] Μήνας 48 (Μεταβολή από αρχική τιμή)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 7 ^α
Όγκος προστάτη	[Αρχική τιμή] (ml) Μήνας 48 (% Μεταβολή από αρχική τιμή)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^α
Όγκος μεταβατικής ζώνης του προστάτη	[Αρχική τιμή] (ml) Μήνας 48 (% Μεταβολή από αρχική τιμή)	[27,7] 17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^α
ΚΥΠ Δείκτης επίπτωσης (ΒΙ) (μονάδες)	[Αρχική τιμή] Μήνας 48 (Μεταβολή από αρχική τιμή)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^β	[5,3] -1,2 ^α
IPSS Ερώτηση 8 (κατάσταση υγείας, σχετιζόμενη με ΚΥΠ)	[Αρχική τιμή] Μήνας 48 (Μεταβολή από αρχική τιμή)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^β	[3,6] -1,1 ^α

Οι τιμές έναρξης είναι οι μέσες τιμές και οι μεταβολές από την τιμή έναρξης είναι προσαρμοσμένες μέσες μεταβολές.

* Η κλινική εξέλιξη ορίστηκε ως ένας συνδυασμός: επιδείνωσης του IPSS κατά ≥ 4 σημεία, συμβάντα οξείας επίσχεσης ούρων σχετιζόμενα με ΚΥΠ, ακράτεια, ουρολοίμωξη και νεφρική ανεπάρκεια.

Μετρήθηκε σε επιλεγμένα κέντρα (13% των τυχαιοποιημένων ασθενών)

α. Ο συνδυασμός πέτυχε σημαντική διαφορά ($p < 0,001$) vs. ταμσουλοσίνης τον Μήνα 48

β. Ο συνδυασμός πέτυχε σημαντική διαφορά ($p < 0,001$) vs. δουταστερίδη τον Μήνα 48

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΑ ΣΥΜΒΑΝΤΑ

Σε μία 4ετή μελέτη ΚΥΠ, δουταστερίδη σε συνδυασμό με ταμσουλοσίνη σε 4.844 άνδρες (μελέτη CombAT) η συχνότητα του σύνθετου όρου της καρδιακής ανεπάρκειας στην ομάδα του συνδυασμού (14/1.610, 0,9%) ήταν υψηλότερη από ότι στις ομάδες μονοθεραπείας: δουταστερίδης, 4/1.623 (0,2%) και ταμσουλοσίνη, 10/1611, (0,6%).

Σε μία ξεχωριστή 4ετή μελέτη σε 8.231 άνδρες ηλικίας 50 έως 75, με προηγούμενη αρνητική βιοψία για καρκίνο του προστάτη και βασική τιμή PSA μεταξύ 2,5 ng/mL και 10,0 ng/mL στη περίπτωση ανδρών ηλικίας 50 έως 60 ετών, ή 3 ng/mL και 10,0 ng/mL στην περίπτωση ανδρών ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών) (μελέτη REDUCE), υπήρξε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης του σύνθετου όρου καρδιακή ανεπάρκεια στα άτομα που έλαβαν δουταστερίδη 0,5 mg άπαξ ημερησίως (30/4.105, 0,7%) συγκριτικά με τα άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο (16/4.126, 0,4%). Μία post-hoc ανάλυση αυτής της μελέτης έδειξε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης του σύνθετου όρου καρδιακή ανεπάρκεια στα άτομα που έλαβαν ταυτόχρονα δουταστερίδη και ένα άλφα-αποκλειστή (12/1.152, 1,0%), συγκριτικά με τα άτομα που έλαβαν δουταστερίδη χωρίς άλφα-αποκλειστή (18/2.953, 0,6%), εικονικό φάρμακο και άλφα-αποκλειστή (1/1.399, <0,1%), ή εικονικό φάρμακο χωρίς άλφα-αποκλειστή (15/2.727, 0,6%) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μια μετα-ανάλυση 12 τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό (placebo) ή συγκριτικό φάρμακο κλινικών μελετών (n=18.802) που αξιολόγησαν τους κινδύνους εμφάνισης καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων συμβάντων από τη χρήση της δουταστερίδης (σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου), δεν υπήρξε σταθερή στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου καρδιακής ανεπάρκειας (RR 1,05, 95%

CI 0,71, 1,57), οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (RR 1,00, 95% CI 0,77, 1,30) ή εγκεφαλικού επεισοδίου (RR 1,20, 95% CI 0,88, 1,64).

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΚΑΙ ΟΓΚΟΙ ΥΨΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ

Σε μία 4ετή συγκριτική μελέτη εικονικού φαρμάκου και δουταστερίδης με 8.231 άνδρες ηλικίας 50 έως 75, με προηγούμενη αρνητική βιοψία για καρκίνο του προστάτη και βασική τιμή PSA μεταξύ 2,5 ng/mL και 10,0 ng/mL στη περίπτωση ανδρών ηλικίας 50 έως 60 ετών, ή 3 ng/mL και 10,0 ng/mL στην περίπτωση ανδρών ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών (μελέτη REDUCE), 6.706 άτομα είχαν δεδομένα από βιοψία προστάτου δια βελόνης (πρωτίστως βάσει πρωτοκόλλου) διαθέσιμα για ανάλυση για τον υπολογισμό των τιμών Gleason. 1.517 άτομα διαγνώστηκαν με καρκίνο του προστάτη στη μελέτη. Η πλειονότητα καρκίνων του προστάτη που ανιχνεύθηκε με βιοψία και στις δύο θεραπευτικές ομάδες διαγνώστηκε ως χαμηλού βαθμού κακοήθειας (Gleason 5-6, 70%).

Υπήρξε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνων του προστάτη Gleason 8-10 στην ομάδα της δουταστερίδης (n=29, 0,9%) συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (n=19, 0,6%) (p=0,15). Στα έτη 1-2, ο αριθμός των ατόμων με καρκίνους Gleason 8-10 ήταν παρόμοιος στην ομάδα της δουταστερίδης (n=17, 0,5%) και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (n=18, 0,5%). Στα έτη 3-4, περισσότεροι καρκίνοι Gleason 8-10 διαγνώστηκαν στην ομάδα της δουταστερίδης (n=12, 0,5%) συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (n=1, <0,1%) (p=0,0035). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη δράση της δουταστερίδης μετά τα 4 έτη σε άνδρες με κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη. Το ποσοστό ατόμων που διαγνώστηκε με καρκίνους Gleason 8-10 ήταν σταθερό σε όλες τις χρονικές περιόδους της μελέτης (Έτη 1-2 και Έτη 3-4) στην ομάδα της δουταστερίδης (0,5% σε κάθε χρονική περίοδο), ενώ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, το ποσοστό ατόμων που διαγνώστηκαν με καρκίνους Gleason 8-10 ήταν χαμηλότερο κατά τη διάρκεια των ετών 3-4 από ότι τα έτη 1-2 (<0,1% έναντι 0,5%, αντίστοιχα) (βλέπε παράγραφο 4.4). Δεν υπήρχε διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης των καρκίνων Gleason 7-10 (p=0,81).

Η πρόσθετη 2ετής μελέτη παρακολούθησης της μελέτης REDUCE δεν αναγνώρισε νέες περιπτώσεις καρκίνου του προστάτη βαθμού 8-10 κατά Gleason.

Σε μία 4ετή μελέτη ΚΥΠ (CombAT) όπου δεν υπήρχαν βιοψίες βάσει πρωτοκόλλου και όλες οι διαγνώσεις καρκίνου του προστάτη βασίστηκαν σε for-cause biopsies, τα ποσοστά καρκίνου Gleason 8-10 ήταν (n=8, 0,5%) για τη δουταστερίδη (n=11, 0,7%) για την ταμσουλοσίνη και (n=5, 0,3%) για τη συνδυασμένη θεραπεία.

Τέσσερις διαφορετικές επιδημιολογικές μελέτες βασιζόμενες στον πληθυσμό (δύο εκ των οποίων βασίστηκαν σε συνολικό πληθυσμό 174.895, μία σε πληθυσμό 13.892 και μία σε πληθυσμό 38.058) έδειξαν ότι η χρήση αναστολέων 5-άλφα αναγωγής δεν συνδέεται με την εμφάνιση υψηλού βαθμού κακοήθειας καρκίνου του προστάτη, ή με καρκίνο του προστάτη ή με τη συνολική θνησιμότητα. Δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της δουταστερίδης και καρκίνου του προστάτη υψηλής κακοήθειας.

Επιδράσεις στη σεξουαλική λειτουργία:

Οι επιδράσεις του συνδυασμού σταθερών δόσεων δουταστερίδης-ταμσουλοσίνης στη σεξουαλική λειτουργία αξιολογήθηκαν σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε σεξουαλικά ενεργούς άνδρες με BPH (n = 243 συνδυασμός δουταστερίδης-ταμσουλοσίνης, n = 246 placebo). Μία στατιστικά σημαντική (p <0,001) μεγαλύτερη μείωση (επιδείνωση) της βαθμολογίας του Ερωτηματολογίου Σεξουαλικής Υγείας των Ανδρών (MSHQ) παρατηρήθηκε σε 12 μήνες στην ομάδα του συνδυασμού. Η μείωση σχετίζεται κυρίως με την επιδείνωση των τομέων εκσπερμάτισης και συνολικής ικανοποίησης παρά με τους τομείς της στύσης. Αυτές οι επιδράσεις δεν επηρέασαν την αντίληψη των συμμετεχόντων στη μελέτη του συνδυασμού, η οποία αξιολογήθηκε με στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη ικανοποίηση καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (p <0,05). Σε αυτή τη μελέτη τα σεξουαλικά ανεπιθύμητα συμβάντα εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια των 12 μηνών θεραπείας και περίπου τα μισά από αυτά απέδραμαν εντός 6 μηνών μετά τη θεραπεία.

Η θεραπεία με το συνδυασμό δουταστερίδης-ταμσουλοσίνης και η μονοθεραπεία με δουταστερίδη είναι

γνωστό ότι προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες στη σεξουαλική λειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.8).

Όπως παρατηρήθηκε σε άλλες κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των Combat και REDUCE, η επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με τη σεξουαλική λειτουργία μειώνεται με την πάροδο του χρόνου με τη συνέχιση της θεραπείας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την χορήγηση από το στόμα μιας δόσης 0,5 mg δουταστερίδης, ο χρόνος επίτευξης μέγιστων συγκεντρώσεων στον ορό κυμαίνεται μεταξύ 1 και 3 ωρών. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου το 60%. Η βιοδιαθεσιμότητα της δουταστερίδης δεν επηρεάζεται από την παρουσία τροφής.

Κατανομή

Η δουταστερίδη έχει μεγάλο όγκο κατανομής (300 έως 500 L) και συνδέεται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (>99,5%). Μετά από καθημερινή χορήγηση, η συγκέντρωση της δουταστερίδης στον ορό φθάνει στο 65% της τιμής της σταθερής κατάστασης μετά από 1 μήνα και σχεδόν στο 90% μετά από 3 μήνες.

Η συγκέντρωση σταθερής κατάστασης (C_{ss}), περίπου 40 ng/ml, επιτυγχάνεται μετά από 6 μήνες καθημερινής χρήσης σε δόση 0,5 mg. Η μέση κλασματική κατανομή από τον ορό προς το σπέρμα της δουταστερίδης είναι 11,5%

Βιομετασχηματισμός

Η δουταστερίδη μεταβολίζεται εκτενώς in vivo. In vitro, η δουταστερίδη μεταβολίζεται από το κυττόχρωμα P450 3A4 και 3A5 σε τρεις μονοϋδροξυλιωμένους μεταβολίτες και έναν διϋδροξυλιωμένο μεταβολίτη.

Μετά από του στόματος χορήγηση ημερήσιας δόσης 0.5 mg έως την επίτευξη σταθεροποιημένης κατάστασης, ποσοστό 1,0% έως 15,4% (μέση τιμή 5,4%) της χορηγούμενης ποσότητας αποβάλλεται ως αυτούσια δουταστερίδη με τα κόπρανα. Το υπόλοιπο αποβάλλεται στα κόπρανα με την μορφή 4 κύριων μεταβολιτών, οι οποίοι αποτελούν το 39%, 21%, 7% και 7% της σχετιζόμενης με το φάρμακο ύλης και 6 ελασσόνων μεταβολιτών (ο καθένας σε αναλογία μικρότερη του 5%). Στον άνθρωπο, μόνον ίχνη αναλλοίωτης δουταστερίδης (ποσοστό μικρότερο του 0,1% της δόσης) ανιχνεύονται στα ούρα.

Αποβολή

Η αποβολή της δουταστερίδης 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.

Σε μικρές συγκεντρώσεις ορού (κάτω των 3 ng/ml), η δουταστερίδη αποβάλλεται ταχύτατα και με τις δύο οδούς 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 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 η ημιπερίοδος ζωής είναι περίπου 3-5 εβδομάδες.

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική της δουταστερίδης μελετήθηκε σε 36 υγιείς άνδρες, ηλικίας 24 έως 87 ετών, μετά από χορήγηση μίας απλής δόσης 0,5 mg. Δεν διαπιστώθηκε επίδραση της ηλικίας στην έκθεση της δουταστερίδης, αλλά ο χρόνος ημιζωής ήταν μικρότερος στους άνδρες κάτω των 50 ετών. Ο χρόνος ημιζωής δεν διέφερε σε βαθμό στατιστικό σημαντικό μεταξύ της ομάδας των 50-69 ετών και εκείνης άνω των 70 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην φαρμακοκινητική της δουταστερίδης δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο, στον άνθρωπο σε σταθερή 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 δουταστερίδης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

Όπως με άλλους αναστολείς της 5-άλφα αναγωγάσης, έχει παρατηρηθεί ότι η δουταστερίδη προκάλεσε θηλυκοποίηση των αρρένων εμβρύων όταν χορηγήθηκε σε αρουραίους και λαγούς κατά τη διάρκεια της κύησης. Η δουταστερίδη έχει βρεθεί στο αίμα θηλυκών αρουραίων μετά τη συνέντευση τους με άρρενες αρουραίους που είχαν λάβει δουταστερίδη. Όταν η δουταστερίδη 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 ανθρώπινου σπέρματος. Είναι απίθανο ένα άρρεν έμβryo να επηρεασθεί αρνητικά μετά από μεταφορά δουταστερίδης μέσω σπέρματος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο του καψακίου:

Μονο-καπριλο-καπρυλική γλυκερόλη
Βουτυλυδροξυτολουένιο (E321)

Κέλυφος του καψακίου:

Ζελατίνη
Ανυδρή Γλυκερόλη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη από 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από αδιαφανή φύλλα PVC/PE /PVDC και φύλλο αλουμινίου συσκευασμένο σε περιέκτες των 10, 30, 50, 60 και 90 καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η δουταστερίδη απορροφάται από το δέρμα, επομένως 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 (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

RAFARM AEBE
Κορίνθου 12
Ν. Ψυχικό, 15451, Αθήνα,
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 6776550

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα:
Κύπρος:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ελλάδα:
Κύπρος:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ