# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1

# ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Atestur 0,5 mg μαλακά καψάκια.

# ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 0,5 mg δουταστερίδη.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε καψάκιο περιέχει λεκιθίνη (που μπορεί να περιέχει λάδι σόγιας) (E322)

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

# ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, μαλακό.

Τα καψάκια Atestur είναι επιμήκους σχήματος μαλακά καψάκια ζελατίνης (περίπου 16,5 x 5,6 mm) από ανοιχτό κίτρινο χρώμα, γεμάτα με διαφανές υγρό.

# ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

* 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.

# Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Atestur μπορεί να χορηγηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με τον άλφα-αποκλειστή ταμσουλοσίνη (0,4 mg) (βλέπε παραγράφους 4.4., 4.8 και 5.1).

Δοσολογία

*Ενήλικες (περιλαμβανομένων και των ηλικιωμένων):*

Η συνιστώμενη δόση του Atestur 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 σε πρώιμο στάδιο, 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 παραγράφους 4.4 και 5.2). Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία η χρήση της δουταστερίδης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

# Αντενδείξεις

Η χρήση του Atestur αντενδείκνυται σε:

* ασθενείς με υπερευαισθησία στη δουταστερίδη, άλλους αναστολείς της 5-άλφα αναγωγάσης, τη σόγια, τα φιστίκια ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
* γυναίκες, παιδιά και εφήβους (βλέπε παράγραφο 4.6).
* ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λεκιθίνη (μπορεί να περιέχει έλαιο σόγιας). Εάν είστε αλλεργικοί στα φιστίκια ή τη σόγια, μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

# 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).

*Καρδιακή ανεπάρκεια*

Σε δύο κλινικές μελέτες διάρκειας 4 ετών, η συχνότητα καρδιακής ανεπάρκειας (σύνθετος όρος αναφερθέντων συμβάντων, πρωτογενούς καρδιακής ανεπάρκειας και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας) ήταν υψηλότερη μεταξύ των ατόμων που ελάμβαναν συνδυασμό δουταστερίδης και ενός άλφα-αποκλειστή, πρωτίστως ταμσουλοσίνη, από ό,τι μεταξύ των ατόμων που δεν ελάμβαναν τον συνδυασμό. Σε αυτές τις δύο μελέτες η συχνότητα εμφάνισης της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν χαμηλή (≤1%) και μεταβλητή μεταξύ των μελετών (βλέπε παράγραφο 5.1).

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

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

Τα επίπεδα του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) στον ορρό αποτελούν βασικό μέσο για την ανίχνευση προστατικού καρκίνου. Η δουταστερίδη προκαλεί μείωση των μέσων επιπέδων PSA ορρού κατά 50% περίπου μετά από 6 μήνες θεραπείας.

Ασθενείς που λαμβάνουν δουταστερίδη θα πρέπει να έχουν μία νέα βασική τιμή PSA μετά από 6 μήνες θεραπείας με δουταστερίδη. Στη συνέχεια συνιστάται ο τακτικός έλεγχος των τιμών PSA. Οποιαδήποτε επιβεβαιωμένη αύξηση από το χαμηλότερο επίπεδο PSA κατά την διάρκεια της αγωγής με δουταστερίδη μπορεί να σημαίνει την παρουσία καρκίνου του προστάτη (ιδιαίτερα υψηλής κακοήθειας) ή μη συμμόρφωσης προς τις οδηγίες λήψης της δουταστερίδης και θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά, ακόμα και αν αυτές οι τιμές είναι εντός του φυσιολογικού εύρους για άνδρες που δεν λαμβάνουν αναστολέα 5α-αναγωγάσης (βλέπε παράγραφο 5.1). Για την ερμηνεία της τιμής PSA σε ασθενή που λαμβάνει δουταστερίδη, θα πρέπει να συγκρίνονται προηγούμενες τιμές PSA.

Η θεραπεία με δουταστερίδη δεν παρεμποδίζει τη χρήση του PSA ως εργαλείο για να βοηθήσει στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη μετά την εγκατάσταση νέας βασικής τιμής (βλέπε 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 τη δουταστερίδη. 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.

*Καρκίνος του προστάτη και όγκοι υψηλού βαθμού κακοήθειας*

Τα αποτελέσματα μίας κλινικής μελέτης (μελέτη REDUCE) σε άνδρες με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη αποκάλυψε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνων του προστάτη Gleason 8-10 στους άνδρες που έλαβαν δουταστερίδη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η συσχέτιση μεταξύ δουταστερίδης και καρκίνου του προστάτη υψηλού βαθμού κακοήθειας δεν είναι σαφής. Οι άνδρες που λαμβάνουν δουταστερίδη θα πρέπει να αξιολογούνται τακτικά για κίνδυνο καρκίνου του προστάτη περιλαμβανομένου του ελέγχου PSA (βλέπε παράγραφο 5.1).

*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 έρθει σε 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).

*Νεοπλασία μαστού*

Έχει αναφερθεί καρκίνος του μαστού σε άνδρες που λαμβάνουν τη δουταστερίδη σε κλινικές δοκιμές (βλέπε παράγραφο 5.1) και κατά την περίοδο της κυκλοφορίας του προϊόντος. Οι γιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τους ασθενείς τους ώστε να αναφέρουν άμεσα οποιεσδήποτε μεταβολές στον ιστό του μαστού τους όπως οζίδια ή εκροή από τις θηλές. Επί του παρόντος δεν είναι σαφές εάν υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ εμφάνισης καρκίνου του μαστού στους άνδρες και μακροπρόθεσμης χρήσης της δουταστερίδης.

# Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

## Επίδραση άλλων φαρμάκων στη φαρμακοκινητική της δουταστερίδης

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

Η δουταστερίδη 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 δουταστερίδης στον ορρό 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 δουταστερίδης με φάρμακα που είναι ισχυροί αναστολείς του ενζύμου CYP3A4 (π.χ. ριτοναβίρη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη χορηγούμενων από το στόμα) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της δουταστερίδης στον ορρό. Επί πλέον αναστολή της 5-α αναγωγάσης 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 12g χολεστυραμίνης μία ώρα μετά τη λήψη μονής δόσης 5mg 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.

# Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Η χρήση της δουταστερίδης στις γυναίκες αντενδείκνυται.

*Κύηση*

Όπως και άλλοι αναστολείς της 5α αναγωγάσης 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 (o κίνδυνος του οποίου είναι μεγαλύτερος κατά τη διάρκεια των πρώτων 16 εβδομάδων της κύησης).

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

Για πληροφορίες σχετικά με προκλινικά δεδομένα, 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 παράγραφο 5.1). Η πιθανότητα μειωμένης ανδρικής γονιμότητας δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

# Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

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

# Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η δουταστερίδη ως μονοθεραπεία

Περίπου 19% από 2.167 ασθενείς που έλαβαν δουταστερίδη 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 συμβάντων ήταν ήπια ή μέτρια και εμφανίσθηκε 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 (≥ 1/10), Συχνές (≥ 1/100, < 1/10), Όχι συχνές (≥ 1/1.000, <1/100), Σπάνιες (≥1/10.000, <1/1.000), Πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Οργανικό σύστημα** | **Ανεπιθύμητη ενέργεια** | **Συχνότητα εμφάνισης από δεδομένα κλινικών μελετών** | |
| **Συχνότητα εμφάνισης κατά τη διάρκεια του 1ου έτους θεραπείας (n=2.167)** | **Συχνότητα εμφάνισης κατά τη διάρκεια του 2ου έτους θεραπείας**  **(n=1.744)** |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | Ανικανότητα\* | 6,0% | 1,7% |
| Επηρεασμένη (μειωμένη) libido\* | 3,7% | 0,6% |
| Διαταραχές εκσπερμάτισης\* | 1,8% | 0,5% |
| Διαταραχές του μαστού+ | 1,3% | 1,3% |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Αλλεργικές αντιδράσεις περιλαμβανομένου του εξανθήματος, του κνησμού, της κνίδωσης, του τοπικού οιδήματος και του αγειοοιδήματος | **Συχνότητα εμφάνισης από δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου** | |
| Μη γνωστές | |
| Ψυχιατρικές  διαταραχές | Καταθλιπτική διάθεση | Μη γνωστές | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Αλωπεκία (πρωτίστως απώλεια σωματικού τριχώματος), υπερτρίχωση | Όχι συχνές | |
| Διαταραχές του  αναπαραγωγικού  συστήματος και  του μαστού | Πόνος και οίδημα των  όρχεων | Μη γνωστές | |

\*Αυτές οι σεξουαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με τη χορήγηση δουταστερίδης (συμπεριλαμβανομένης της μονοθεραπείας και του συνδυασμού με ταμσουλοσίνη). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επιμείνουν μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο ρόλος της δουταστερίδης σε αυτήν την επιμονή των συμπτωμάτων είναι άγνωστη

+ περιλαμβάνει ευαισθησία του μαστού και μεγέθυνση του μαστού

Η δουταστερίδη σε συνδυασμό με τον άλφα αποκλειστή ταμσουλοσίνη

Δεδομένα από την 4ετή Μελέτη CombAT όπου συγκρίθηκε η δουταστερίδη 0,5mg (n=1.623) και η ταμσουλοσίνη 0,4mg (n=1.611) μία φορά την ημέρα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό (n=1.610) 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.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Kατηγορία**  **οργάνου συστήματος** | Ανεπιθύμητη ενέργεια | Συχνότητα εμφάνισης κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας | | | |
| Έτος 1 | Έτος 2 | Έτος 3 | Έτος 4 |
| Συνδυασμόςα (n) | (n=1.610) | (n=1.428) | (n=1.283) | (n=1.200) |
| 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  Συνδυασμόςα Δουταστερίδη Ταμσουλοσίνη | 1,4%  0,7%  1,3% | 0,1%  0,1%  0,4% | <0,1%  <0,1%  <0,1% | 0,2%  <0,1%  0% |
| Καρδιακές διαταραχές | Καρδιακή ανεπάρκεια (σύνθετος όροςβ)  Συνδυασμόςα Δουταστερίδη Ταμσουλοσίνη | 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, Παρακλινικές εξετάσεις | Ανικανότηταγ  Συνδυασμόςα Δουταστερίδη Ταμσουλοσίνη | 6,3%  5,1%  3,3% | 1,8%  1,6%  1,0% | 0,9%  0,6%  0,6% | 0,4%  0,3%  1,1% |
| Επηρεασμένη (μειωμένη) libidoγ  Συνδυασμόςα Δουταστερίδη Ταμσουλοσίνη | 5,3%  3,8%  2,5% | 0,8%  1,0%  0,7% | 0,2%  0,2%  0,2% | 0%  0%  <0,1% |
| Διαταραχές εκσπερμάτισηςγ  Συνδυασμόςα Δουταστερίδη  Ταμσουλοσίνη | 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 μαστούδ  Συνδυασμόςα Δουταστερίδη  Ταμσουλοσίνη | 2,1%  1,7%  0,8% | 0,8%  1,2%  0,4% | 0,9%  0,5%  0,2% | 0,6%  0,7%  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.

γ Αυτές οι σεξουαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με τη χορήγηση δουταστερίδης (συμπεριλαμβανομένης της μονοθεραπείας και του συνδυασμού με ταμσουλοσίνη). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επιμείνουν μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο ρόλος της δουταστερίδης σε αυτήν την επιμονή των συμπτωμάτων είναι άγνωστη.

δ Περιλαμβάνει ευαισθησία του μαστού και μεγέθυνση του μαστού.

Άλλα δεδομένα

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 οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: +30 21 32040380/337

Φαξ: +30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

# Υπερδοσολογία

Σε μελέτες εθελοντών, χορηγήθηκε δουταστερίδη σε μία ημερήσια δόση έως 40 mg/ημέρα (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 τη δουταστερίδη, επομένως, σε περιπτώσεις πιθανολογούμενης υπερδοσολογίας θα πρέπει να χορηγούνται τα ενδεδειγμένα συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα.

# ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

* 1. **Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αναστολείς της 5α-αναγωγάσης 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 5α-αναγωγάσης, που είναι υπεύθυνα για την μετατροπή της τεστοστερόνης σε DHT.

Η δουταστερίδη ως μονοθεραπεία

*Επιδράσεις στην DHT/Τεστοστερόνη*

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

Σε ασθενείς με ΚΥΠ που αντιμετωπίσθηκαν με δουταστερίδη σε ημερήσια δόση 0,5 mg/ημέρα, η διάμεση μείωση της DHT στον ορρό ήταν 94% το πρώτο έτος και 93% το δεύτερο έτος και η διάμεση αύξηση της τεστοστερόνης στον ορρό 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 24ο Μήνα (p<0,001). Η δουταστερίδη επέφερε μέση μείωση του προστατικού όγκου κατά 23,6% (από 54,9 ml προ της αγωγής 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) εμφανίσθηκαν επίσης στον όγκο της μεταβατικής ζώνης του προστάτη από τον πρώτο μήνα συνεχιζόμενες μέχρι τον 24ο μήνα, με μέση μείωση στον όγκο της μεταβατικής ζώνης του προστάτη 17,8% (από 26,8 ml αρχικά σε 21,4 ml) στην ομάδα της δουταστερίδης συγκριτικά με μέση αύξηση 7,9% (από 26,8 ml σε 27,5 ml) 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 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*

Η δουταστερίδη 0,5 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο εκτιμήθηκαν σε 4.325 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 (Qmax) και η συχνότητα οξείας επίσχεσης ούρων και χειρουργικής επέμβασης σχετιζόμενης 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 της δουταστερίδης βελτιώθηκε 3,2, 3,8 και 4,5 βαθμούς αντίστοιχα. Οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ήταν στατιστικά σημαντικές. Η βελτίωση του AUA-SΙ που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 ετών της διπλής τυφλής θεραπείας διατηρήθηκε για 2 επιπλέον έτη με την συνέχιση ανοικτού τύπου μελετών.

*Qmax (Μέγιστη ροή ούρων)*

Η μέση τιμή έναρξης Qmax για τις μελέτες ήταν περίπου 10 ml/sec (φυσιολογική Qmax ≥ 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 της δουταστερίδης (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 5α 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 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 3.374 ανθρωποέτη έκθεσης ασθενών στη δουταστερίδη, και κατά το χρόνο εγγραφής στην διετή 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 17.489 ανθρωποέτη έκθεσης στη δουταστερίδη και 5.027 ανθρωποέτη έκθεσης στη δουταστερίδη και στον συνδυασμό με ταμσουλοσίνη δεν υπήρξαν περιστατικά καρκίνου του μαστού που να αναφέρθηκαν σε κάποια από τις θεραπευτικές ομάδες.

Επί του παρόντος δεν είναι σαφές εάν υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ εμφάνισης καρκίνου του μαστού στους άνδρες και μακροπρόθεσμης 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 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 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.

Η δουταστερίδη σε συνδυασμό με τον άλφα-αποκλειστή ταμσουλοσίνη

Η δουταστερίδη 0,5 mg/ημέρα (n = 1.623), η ταμσουλοσίνη 0,4 mg/ημέρα (n = 1.611) ή ο συνδυασμός δουταστερίδης 0,5 mg με 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 μέγιστό ρυθμό ροής ούρων (Qmax) και όγκο του προστάτη. Ο συνδυασμός πέτυχε σημαντική διαφορά ως προς το IPSS από τον Μήνα 3 συγκριτικά με τη δουταστερίδη 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 τη δουταστερίδη 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 (ορίσθηκε 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 | 11,9α |
| 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] (ml)  Μήνας 48 (% Μεταβολή από αρχική τιμή) | [54,7]  -27,3 | [54,6]  -28,0 | [55,8]  4,6α |
| Όγκος μεταβατικής ζώνης του προστάτη (ml)# | [Αρχική τιμή]  Μήνας 48 (% Μεταβολή από αρχική τιμή) | [27,7]  17,9 | [30,3]  -26,5 | [30,5]  18,2α |
| ΚΥΠ Δείκτης επίπτωσης (BII) (μονάδες) | [Αρχική τιμή]  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) | [Αρχική τιμή]  Μήνας 48 (Μεταβολή από αρχική τιμή) | [3,6]  -1,5 | [3,6]  -1,3β | [3,6]  -1,1α |

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

\* Η κλινική εξέλιξη ορίσθηκε 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 48ο Μήνα

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

*Καρδιακή ανεπάρκεια:*

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 (14/1610, 0,9%) ήταν υψηλότερη από ό,τι στις ομάδες μονοθεραπείας: δουταστερίδη (4/1623, 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 (30/4105, 0,7%) συγκριτικά με τα άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο (16/4126, 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 (12/1152, 1,0%), συγκριτικά με τα άτομα που έλαβαν δουταστερίδη χωρίς άλφα-αποκλειστή (18/2953, 0,6%), εικονικό φάρμακο και άλφα αποκλειστή (1/1399, <0.1%), ή εικονικό φάρμακο χωρίς άλφα-αποκλειστή (15/2727, 0,6%) (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Καρκίνος του προστάτη και όγκοι υψηλής κακοηθείας*

Σε μία 4ετή συγκριτική μελέτη εικονικού φαρμάκου και δουταστερίδη 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 στην 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 διαγνώσθηκαν με καρκίνο του προστάτη στη μελέτη. Η πλειονότητα καρκίνων του προστάτη που ανιχνεύθηκε με βιοψία και στις δύο θεραπευτικές ομάδες διαγνώσθηκε 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 διαγνώσθηκαν 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 διαγνώσθηκε 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 διαγνώσθηκαν 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).

Σε μία 4ετή μελέτη ΚΥΠ (CombAT) όπου δεν υπήρχαν βιοψίες βάσει πρωτοκόλλου και όλες οι διαγνώσεις καρκίνου του προστάτη βασίσθηκαν 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.

Δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ δουταστερίδης και καρκίνου του προστάτη υψηλής κακοήθειας.

# Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

*Απορρόφηση*

Μετά την χορήγηση από το στόμα μιας δόσης 0,5 mg δουταστερίδης, ο χρόνος επίτευξης μέγιστων συγκεντρώσεων στον ορρό 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 ορρό φθάνει στο 65% της τιμής της σταθερής κατάστασης μετά από 1 μήνα και σχεδόν στο 90% μετά από 3 μήνες.

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

*Αποβολή*

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

Μετά από χορήγηση από το στόμα σε ημερήσια δόση 0,5 mg έως την επίτευξη σταθερής 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 ποσότητας 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.

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 ορρού (κάτω των 3 ng/ml), η δουταστερίδη αποβάλλεται ταχύτατα μέσω και της εξαρτώμενης από την συγκέντρωση όσο και 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).

# 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 τη χορήγηση άλλων αναστολέων της 5α αναγωγάσης, έχει παρατηρηθεί θηλυκοποίηση των αρρένων εμβρύων όταν χορηγήθηκε δουταστερίδη σε αρουραίους και λαγούς κατά τη διάρκεια της κύησης. Η δουταστερίδη έχει βρεθεί στο αίμα θηλυκών αρουραίων μετά τη συνεύρεση 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 ανθρωπίνου σπέρματος. Είναι απίθανο ένα άρρεν έμβρυο να επηρεασθεί αρνητικά μετά από μεταφορά δουταστερίδης μέσω σπέρματος.

# ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

* 1. **Κατάλογος εκδόχων**

*Περιεχόμενο τoυ καψακίου*

Μονοκαπρυλική Προπυλενογλυκόλη

Βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο

*Περίβλημα του καψακίου*

Ζελατίνη

Γλυκερόλη

Διοξείδιο του τιτανίου (Ε171)

Τριγλυκερίδια (μέσης αλύσου)

Λεκιθίνη (μπορεί να περιέχει έλαιο σόγιας) (E322)

# Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

# Διάρκεια ζωής

24 μήνες

# Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη από 30οC.

Φυλάσσετε τις κυψέλες στο χάρτινο κουτί για να τις προστατέψετε από το φως.

# Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από τριπλά διαφανή φύλλα (PVC-PE-PVDC)/Aluminium

10, 30, 50, 60 και 90 καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

# 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 φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

# ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pharmaswiss Česká republika s.r.o.

Jankovcova 1569/2c

170 00 Praha 7

Czech Republic

# ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

# ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

# ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ