

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PROSTATYL 0,5 mg/0,4 mg Σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 0,5 mg δουταστερίδης και 0,4 mg ταμσουλοσίνης υδροχλωρικής (ισοδύναμης με 0,367 mg ταμσουλοσίνης).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Κάθε καψάκιο περιέχει λεκιθίνη (η οποία ενδέχεται να περιέχει σογιέλαιο) και κίτρινη χρωστική FCF (E 110). Κάθε καψάκιο περιέχει $\leq 0,1$ mg κίτρινης χρωστικής FCF.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο σκληρό.

Το PROSTATYL είναι επιμήκη σκληρά καψάκια μήκους 24 mm περίπου, με καφέ σώμα και πορτοκαλί κάλυμμα.

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει σφαιρίδια τροποποιημένης αποδέσμευσης υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης και ένα καψάκιο δουταστερίδης από μαλακή ζελατίνη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία των 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 τις ομάδες ασθενών που έχουν συμπεριληφθεί στις κλινικές δοκιμές παρέχονται στην παράγραφο 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων)

Η συνιστώμενη δόση του PROSTATYL είναι ένα καψάκιο (0,5 mg/0,4 mg) ημερησίως.

Όπου ενδείκνυται, το PROSTATYL μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αντικαταστήσει τη συγχορήγηση δουταστερίδης και υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης σε υπάρχουσα διπλή θεραπευτική αγωγή για να απλοποιήσει την θεραπεία.

Όπου ενδείκνυται κλινικά, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο άμεσης αλλαγής από μονοθεραπεία με δουταστερίδη ή υδροχλωρική ταμσουλοσίνη σε PROSTATYL.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της δουταστερίδης-ταμσουλοσίνης δεν έχει μελετηθεί. Εκτιμάται ότι προσαρμογή της δοσολογίας σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας δεν είναι απαραίτητη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της δουταστερίδης-ταμσουλοσίνης 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 του PROSTATYL αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο συνδυασμός δουταστερίδης-ταμσουλοσίνης αντενδείκνυται στον παιδιατρικό πληθυσμό (ηλικίες κάτω των 18 ετών) (βλέπε παράγραφο 4.3).

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Στους ασθενείς θα πρέπει να δίδονται οδηγίες να καταπίνουν τα καψάκια ολόκληρα, περίπου 30 λεπτά μετά το ίδιο γεύμα κάθε μέρα. Τα καψάκια δεν θα πρέπει να μασώνται ή να ανοίγονται. Η επαφή με τα περιεχόμενα του καψακίου δουταστερίδης που περιέχεται εντός του σκληρού καψακίου μπορεί να οδηγήσει σε ερεθισμό του στοματοφαρυγγικού βλεννογόνου.

4.3 Αντενδείξεις

Το PROSTATYL αντενδείκνυται σε:

- γυναίκες και παιδιά και εφήβους (βλέπε παράγραφο 4.6).
- ασθενείς με υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες, άλλους αναστολείς της 5-άλφα-αναγωγής, τη σόγια, τα φιστίκια ή οποιοδήποτε άλλο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- ασθενείς με ιστορικό ορθοστατικής υπότασης.
- ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η συνδυαστική 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.

Καρκίνος του προστάτη και όγκοι υψηλού βαθμού κακοήθειας

Στη μελέτη REDUCE, μία πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 4 ετών, διερευνήθηκε η επίδραση της δουταστερίδης χορηγούμενης ημερησίως στα 0,5 mg σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη (περιλαμβάνονται άνδρες ηλικίας 50 έως 75 ετών με επίπεδα PSA 2,5 έως 10 ng/ml και αρνητική βιοψία του προστάτη 6 μήνες πριν από την ένταξη στη μελέτη) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης αποκάλυψαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνων του προστάτη Gleason 8-10 στους άνδρες που έλαβαν δουταστερίδη (n=29, 0,9%) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (n=19, 0,6%). Η συσχέτιση μεταξύ δουταστερίδης και καρκίνων του προστάτη Gleason 8-10 δεν είναι σαφής. Ως εκ τούτου, οι άνδρες που λαμβάνουν PROSTATYL θα πρέπει να αξιολογούνται τακτικά για καρκίνο του προστάτη (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA)

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

Στους ασθενείς που λαμβάνουν το PROSTATYL θα πρέπει να μετράται μία νέα βασική τιμή PSA μετά από 6 μήνες θεραπείας με PROSTATYL. Στη συνέχεια συνιστάται τακτικός έλεγχος των τιμών PSA. Οποιαδήποτε επιβεβαιωμένη αύξηση από το χαμηλότερο επίπεδο PSA κατά τη διάρκεια της αγωγής με PROSTATYL μπορεί να σημαίνει την παρουσία καρκίνου του προστάτη ή μη συμμόρφωσης προς τις

οδηγίες λήψης του PROSTATYL και θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά, ακόμα και αν αυτές οι τιμές εξακολουθούν να είναι εντός του φυσιολογικού εύρους για άνδρες που δεν λαμβάνουν αναστολέα 5-άλφα-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 PROSTATYL δεν παρεμποδίζει τη χρήση του PSA ως εργαλείο για να βοηθήσει στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη μετά τον καθορισμό νέας βασικής τιμής.

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

Πριν από την έναρξη χορήγησης του PROSTATYL, καθώς και σε τακτικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται με δακτυλική εξέταση δια του ορθού και με άλλες εξετάσεις για την ανίχνευση προστατικού καρκίνου ή άλλων καταστάσεων που μπορεί να προκαλούν τα ίδια συμπτώματα με την ΚΥΠ.

Καρδιαγγειακά ανεπιθύμητα συμβάντα

Σε δύο κλινικές μελέτες, διάρκειας 4 ετών, η συχνότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας (σύνθετος όρος αναφερθέντων συμβάντων, κυρίως καρδιακής ανεπάρκειας και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας) ήταν οριακά υψηλότερη μεταξύ των ατόμων που λάμβαναν συνδυασμό δουταστερίδης και ενός ανταγωνιστή των άλφα₁-αδρενεργικών υποδοχέων, πρωτίστως ταμσουλοσίνης, από ό,τι μεταξύ των ατόμων που δεν λάμβαναν τον συνδυασμό. Ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας σε αυτές τις μελέτες ήταν χαμηλότερη σε όλες τις ομάδες που έλαβαν δραστική θεραπεία σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, και τα λοιπά διαθέσιμα δεδομένα για τη δουταστερίδη ή τους ανταγωνιστές των άλφα₁-αδρενεργικών υποδοχέων δεν υποστηρίζουν το συμπέρασμα για αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 5.1).

Νεοπλασία μαστού

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού σε άνδρες που λαμβάνουν τη δουταστερίδη σε κλινικές δοκιμές και κατά την περίοδο της κυκλοφορίας του προϊόντος. Ωστόσο, επιδημιολογικές μελέτες δεν κατέδειξαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού σε άνδρες με τη χρήση αναστολέων της 5-άλφα-αναγωγάσης (βλέπε παράγραφο 5.1). Οι γιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τους ασθενείς τους ώστε να αναφέρουν άμεσα οποιοσδήποτε μεταβολές στον ιστό του μαστού τους όπως οζίδια ή εκροή από τις θηλές.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η θεραπεία ασθενών με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 10 ml/min) θα πρέπει να προσεγγίζεται με προσοχή, καθώς τέτοιοι ασθενείς δεν έχουν μελετηθεί.

Υπόταση

Ορθοστατική: Όπως με άλλους ανταγωνιστές των άλφα₁-αδρενεργικών υποδοχέων, μπορεί να εμφανισθεί μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια θεραπείας με ταμσουλοσίνη, ως αποτέλεσμα της οποίας σπανίως μπορεί να εμφανισθεί συγκοπή. Οι ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με PROSTATYL πρέπει να προειδοποιούνται να κάθονται ή να ξαπλώνουν όταν εμφανισθούν τα πρώτα συμπτώματα ορθοστατικής υπότασης (ζάλη, αδυναμία), μέχρι να επιλυθούν τα συμπτώματα.

Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί το ενδεχόμενο εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης, ο ασθενής θα πρέπει να είναι αιμοδυναμικά σταθεροποιημένος με έναν ανταγωνιστή των άλφα₁-αδρενεργικών υποδοχέων πριν από την έναρξη χρήσης των αναστολέων της PDE5.

Συμπτωματική: Συνιστάται προσοχή όταν συγχρησιμοποιούνται άλφα₁-αδρενεργικοί αναστολείς συμπεριλαμβανομένης της ταμσουλοσίνης με αναστολείς PDE5 (π.χ. σιλденаφίλη, ταδαλαφίλη, βαρδεναφίλη). Οι ανταγωνιστές των άλφα₁-αδρενεργικών υποδοχέων και οι αναστολείς PDE5 είναι αμφοτέροι αγγειοδιασταλτικά που μπορεί να μειώσουν την αρτηριακή πίεση. Η ταυτόχρονη χρήση των

δύο αυτών κατηγοριών φαρμάκων μπορεί δυνητικά να προκαλέσει συμπτωματική υπόταση (βλέπε παράγραφο 4.5).

Διεγχειρητικό Σύνδρομο της Χαλαρής Ίριδας

Διεγχειρητικό Σύνδρομο της Χαλαρής Ίριδας (IFIS, μια παραλλαγή του συνδρόμου μικρής κόρης) έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια εγχείρησης καταρράκτη σε ορισμένους ασθενείς που λάμβαναν ή είχαν λάβει στο παρελθόν ταμσουλοσίνη. Το IFIS μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης οφθαλμικών επιπλοκών κατά τη διάρκεια της επέμβασης και μετά από αυτή. Η έναρξη επομένως θεραπείας με PROSTATYL σε ασθενείς που έχουν προγραμματίσει εγχείρηση καταρράκτη δεν συνιστάται.

Κατά τη διάρκεια της προεγχειρητικής αξιολόγησης, οι γιατροί που θα εγχειρήσουν τον καταρράκτη και οι ομάδες οφθαλμιάτρων θα πρέπει να εξετάσουν με προσοχή εάν οι ασθενείς που έχουν προγραμματισθεί για εγχείρηση καταρράκτη λαμβάνουν ή έχουν λάβει PROSTATYL ώστε να διασφαλίσουν ότι έχουν ληφθεί τα κατάλληλα μέτρα για την αντιμετώπιση της IFIS κατά τη διάρκεια της εγχείρησης.

Η διακοπή της ταμσουλοσίνης 1-2 εβδομάδες πριν από εγχείρηση καταρράκτη θεωρείται ότι βοηθάει, αλλά το όφελος και η διάρκεια της διακοπής της θεραπείας πριν από εγχείρηση καταρράκτη δεν έχει τεκμηριωθεί.

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, η περιοχή που ήρθε σε επαφή θα πρέπει να πλένεται αμέσως με σαπούνι και νερό.

Αναστολείς του CYP3A4 και CYP2D6

Η συγχορήγηση υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη), ή σε λιγότερο βαθμό με ισχυρούς αναστολείς του CYP2D6 (π.χ. παροξετίνη) μπορεί να αυξήσει την έκθεση σε ταμσουλοσίνη (βλέπε παράγραφο 4.5). Η υδροχλωρική ταμσουλοσίνη επομένως δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ένα ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 και θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ένα μέτριο αναστολέα του CYP3A4, έναν ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP2D6, συνδυασμό αναστολέων του CYP3A4 και του CYP2D6 ή ασθενείς που είναι γνωστό ότι είναι ασθενείς μεταβολιστές CYP2D6.

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Έκδοχα

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει τον κίτρινο χρωματικό παράγοντα FCF (E110), που μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λεκιθίνη από σογιέλαιο. Εάν είστε αλλεργικοί στα φιστίκια ή τη σόγια, μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν (βλέπε παράγραφο 4.3).

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανα καψάκιο, είναι επομένως «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με δουταστερίδη/ταμσουλοσίνη. Οι ακόλουθες δηλώσεις αντικατοπτρίζουν τη διαθέσιμη πληροφορία για τα ξεχωριστά συστατικά.

Δουταστερίδη

Για πληροφορίες σχετικά με την μείωση των επιπέδων PSA στον ορό 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

Η δουταστερίδη αποβάλλεται κυρίως μέσω του μεταβολισμού. *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 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 χορηγούμενη από το στόμα) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της δουταστερίδης στον ορό. Επιπλέον αναστολή της 5-άλφα-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 στην 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 χολεστουραμίνης μία ώρα μετά την χορήγηση μίας δόσης 5 mg δουταστερίδης δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της δουταστερίδης.

Επίδραση της δουταστερίδης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμάκων

Σε μία μικρή μελέτη (n=24) διάρκειας δύο εβδομάδων σε υγιείς άνδρες, δεν παρατηρήθηκε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της δουταστερίδης (0,5 mg ημερησίως) και ταμσουλοσίνης ή τεραζοσίνης. Σε αυτήν τη μελέτη δεν υπήρχε επίσης ένδειξη φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης. Η δουταστερίδη δεν έχει καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης ή 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.

Ταμσουλοσίνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης με φάρμακα που μπορούν να μειώσουν την αρτηριακή πίεση, περιλαμβανομένων των αναισθητικών παραγόντων, των αναστολέων PDE5 και άλλων ανταγωνιστών των άλφα₁-αδρενεργικών υποδοχέων, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη υποτασική δράση. Η δουταστερίδη- ταμσουλοσίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους ανταγωνιστές των άλφα₁-αδρενεργικών υποδοχέων.

Η συγχορήγηση υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης και κετοκοναζόλης (ενός ισχυρού αναστολέα CYP3A4) οδήγησε σε αύξηση της C_{max} και AUC της υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης κατά ένα συντελεστή 2,2 και 2,8 αντίστοιχα. Η συγχορήγηση υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης και παροξετίνης (ενός ισχυρού αναστολέα CYP2D6) οδήγησε σε αύξηση της C_{max} και AUC της υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης κατά ένα συντελεστή 1,3 και 1,6 αντίστοιχα. Παρόμοια αύξηση ως προς την έκθεση αναμένεται για ασθενείς μεταβολιστές του CYP2D6 συγκριτικά με ισχυρούς μεταβολιστές, όταν συγχορηγούνται με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4. Τα αποτελέσματα της συγχορήγησης αναστολέων CYP3A4 και CYP2D6 με υδροχλωρική ταμσουλοσίνη δεν έχουν αξιολογηθεί κλινικά, ωστόσο υπάρχει πιθανότητα για σημαντική αύξηση στην έκθεση σε ταμσουλοσίνη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η ταυτόχρονη χορήγηση υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης (0,4 mg) και σιμετιδίνης (400 mg κάθε έξι ώρες για έξι ημέρες) είχε ως αποτέλεσμα μείωση της κάθαρσης (26%) και αύξηση της AUC (44%) της υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης. Χρειάζεται προσοχή όταν η δουταστερίδη-ταμσουλοσίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με σιμετιδίνη.

Δεν έχει διεξαχθεί συγκεκριμένη μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης μεταξύ υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης και βαρφαρίνης. Αποτελέσματα από περιορισμένες *in vitro* και *in vivo* μελέτες δεν

παρέχουν πειστικές αποδείξεις. Η δικλοφαινάκη και η βαρφαρίνη, ωστόσο, ενδέχεται να αυξήσουν τον ρυθμό αποβολής της ταμσουλοσίνης. Χρειάζεται προσοχή με την ταυτόχρονη χορήγηση βαρφαρίνης με υδροχλωρική ταμσουλοσίνη.

Δεν έχουν παρατηρηθεί αλληλεπιδράσεις όταν η υδροχλωρική ταμσουλοσίνη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με είτε ατενολόλη, εναλαπρίλη, νιφεδιπίνη ή θεοφυλλίνη. Η συγχορήγηση φουροσεμίδης ρίχνει τα επίπεδα ταμσουλοσίνης στο πλάσμα, αλλά καθώς τα επίπεδα παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων, η δοσολογία δεν χρειάζεται να ρυθμιστεί.

In vitro ούτε η διαζεπάμη ούτε η προπρανολόλη, τριγλωρομεθειαζίδη, χλωρμαδινόνη, αμιτριπτιλίνη, δικλοφενάκη, γκλιμπενκλαμίδη και η σιμβαστατίνη μεταβάλουν το ελεύθερο κλάσμα της ταμσουλοσίνης στο ανθρώπινο πλάσμα. Ούτε η ταμσουλοσίνη μεταβάλλει τα ελεύθερα κλάσματα της διαζεπάμης, προπρανολόλης, τριγλωρομεθειαζίδης και της χλωρμαδινόνης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Η χρήση του PROSTATYL στις γυναίκες αντενδείκνυται. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τη διερεύνηση της επίδρασης της δουταστερίδης-ταμσουλοσίνης στην εγκυμοσύνη, τον θηλασμό και τη γονιμότητα. Οι ακόλουθες δηλώσεις αντικατοπτρίζουν τη διαθέσιμη πληροφορία από μελέτες με τα ξεχωριστά συστατικά (βλέπε παράγραφο 5.3).

Εγκυμοσύνη

Όπως και άλλοι αναστολείς της 5-άλφα-αναγωγάσης, η δουταστερίδη αναστέλλει την μετατροπή της τεστοστερόνης σε διϋδροτεστοστερόνη, και ενδέχεται εάν χορηγηθεί σε γυναίκα που εγκυμονεί άρρεν έμβρυο, να εμποδίσει τη φυσιολογική ανάπτυξη των εξωτερικών γεννητικών οργάνων του εμβρύου (βλέπε παράγραφο 4.4). Μικρά ποσά δουταστερίδης έχουν ανιχνευθεί στο σπέρμα σε άτομα που έλαβαν δουταστερίδη. Δεν είναι γνωστό εάν ένα άρρεν έμβρυο θα 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-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.

Η χορήγηση υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης σε θηλυκούς εγκύους αρουραίους και κονίκλους δεν έδειξε κίνδυνο για το έμβρυο.

Για πληροφορίες σε προκλινικά δεδομένα, βλέπε παράγραφο 5.3.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δουταστερίδη ή η ταμσουλοσίνη 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.

Η επίδραση της υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης στον αριθμό των σπερματοζωαρίων ή τη λειτουργία των σπερματοζωαρίων δεν έχει αξιολογηθεί.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν γίνει μελέτες για τις επιδράσεις της δουταστερίδης/ταμσουλοσίνης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανή εμφάνιση συμπτωμάτων που σχετίζονται με ορθοστατική υπόταση όπως ζάλη, όταν λαμβάνουν το PROSTATYL.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Τα δεδομένα που παρουσιάζονται σχετίζονται με τη συγχορήγηση δουταστερίδης και ταμσουλοσίνης από την ανάλυση στοιχείων 4 ετών της μελέτης CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin), μία σύγκριση δουταστερίδης 0,5 mg και ταμσουλοσίνης 0,4 mg μία φορά την ημέρα για τέσσερα έτη, ως συγχορήγηση ή ως μονοθεραπεία. Έχει αποδειχθεί βιοϊσοδυναμία δουταστερίδης-ταμσουλοσίνης με συγχορήγηση δουταστερίδης και ταμσουλοσίνης (βλέπε παράγραφο 5.2). Παρατίθενται επίσης πληροφορίες για το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών των ξεχωριστών συστατικών (δουταστερίδη και ταμσουλοσίνη). Να σημειωθεί ότι δεν έχουν αναφερθεί με δουταστερίδη/ταμσουλοσίνη όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με τα επιμέρους συστατικά και αυτές συμπεριλαμβάνονται για πληροφόρηση του συνταγογράφου.

Δεδομένα από την 4ετή μελέτη CombAT 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 σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την κρίση του ερευνητή, που έχουν αναφερθεί με συχνότητα μεγαλύτερη ή ίση του 1% κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας στην μελέτη CombAT, τις κλινικές μελέτες μονοθεραπείας σε ΚΥΠ και τη μελέτη REDUCE φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Επιπροσθέτως, οι ανεπιθύμητες ενέργειες για την ταμσουλοσίνη παρακάτω βασίζονται σε πληροφορίες που είναι διαθέσιμες δημοσίως στο κοινό. Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να αυξάνονται όταν χρησιμοποιείται θεραπεία συνδυασμού.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών όπως καθορίστηκε από κλινικές δοκιμές:

Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$, Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$, Σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$, Πολύ σπάνιες $< 1/10.000$. Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος (SOC), οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Δουταστερίδη+ ταμσουλοσίνη ^a	Δουταστερίδη	Ταμσουλοσίνη ⁷
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συγκοπή	-	-	Σπάνια
	Ζάλη	Συχνή	-	Συχνή
	Κεφαλαλγία	-	-	Όχι συχνή
Καρδιακές διαταραχές	Καρδιακή ανεπάρκεια (Σύνθετος όρος ¹)	Όχι συχνή	Όχι συχνή ^δ	-
	Αίσθημα παλμών	-	-	Όχι συχνή
Αγγειακές διαταραχές	Ορθοστατική υπόταση	-	-	Όχι συχνή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Ρινίτιδα	-	-	Όχι συχνή
	Δυσκοιλιότητα	-	-	Όχι συχνή

Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	-	-	Όχι συχνή
	Ναυτία	-	-	Όχι συχνή
	Έμετος	-	-	Όχι συχνή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αγγειοοίδημα	-	-	Σπάνια
	Σύνδρομο Stevens-Johnson	-	-	Πολύ Σπάνια
	Κνίδωση	-	-	Όχι συχνή
	Εξάνθημα	-	-	Όχι συχνή
	Κνησμός	-	-	Όχι συχνή
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Πριαπισμός	-	-	Πολύ Σπάνια
	Στυτική δυσλειτουργία ³	Συχνή	Συχνή ^β	-
	Επηρεασμένη (μειωμένη) libido ³	Συχνή	Συχνή ^β	-
	Διαταραχές εκσπερματισής ^{3 ^}	Συχνή	Συχνή ^β	Συχνή
	Διαταραχές του μαστού ²	Συχνή	Συχνή ^β	-
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση	-	-	Όχι συχνή

α. Δουταστερίδη + ταμσουλοσίνη; από τη μελέτη CombAT – η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών μειώνεται με την πάροδο του χρόνου θεραπείας από το έτος 1 έως το έτος 4.

β. Δουταστερίδη; από κλινικές μελέτες μονοθεραπείας της ΚΥΠ.

γ. Ταμσουλοσίνη; από το Βασικό προφίλ ασφαλείας της ταμσουλοσίνης στην ΕΕ.

δ. Μελέτη REDUCE (βλέπε παράγραφο 5.1).

¹ 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 καρδιομυοπάθεια.

² Περιλαμβάνει ευαισθησία του μαστού και μεγέθυνση του μαστού.

³ Αυτές οι σεξουαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με τη θεραπεία με δουταστερίδη (περιλαμβανομένης 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 δεν είναι γνωστός.

[^] 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).

Στοιχεία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου παγκοσμίως καθορίστηκαν από αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία. Επομένως η πραγματική τους συχνότητα είναι άγνωστη.

Δουταστερίδη

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Μη γνωστή συχνότητα: Αλλεργικές αντιδράσεις, περιλαμβανομένου του εξανθήματος, κνησμού, κνίδωσης, τοπικού οιδήματος και αγγειοοιδήματος.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Μη γνωστή συχνότητα: Κατάθλιψη.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές: Αλωπεκία (κυρίως απώλεια σωματικού τριχώματος), υπερτρίχωση.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και των μαστών

Μη γνωστή συχνότητα: Πόνος των όρχεων και οίδημα των όρχεων.

Ταμσουλοσίνη

Κατά τη διάρκεια επιτήρησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, αναφορές του Διεγχειρητικού Συνδρόμου της Χαλαρής Ίριδας (IFIS), μια παραλλαγή του συνδρόμου μικρής κόρης, κατά τη διάρκεια εγχείρησης καταρράκτη έχουν συσχετισθεί με ανταγωνιστές των άλφα₁-αδρενεργικών υποδοχέων, περιλαμβανομένης της ταμσουλοσίνης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Επιπροσθέτως, κολπική μαρμαρυγή, αρρυθμία, ταχυκαρδία, δύσπνοια, επίσταξη, θαμπή όραση, προβλήματα όρασης, πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα, διαταραχές εκσπερμάτισης, παλίνδρομη εκσπερμάτιση, αποτυχία εκσπερμάτισης και ξηροστομία έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση ταμσουλοσίνης. Η συχνότητα των συμβάντων και ο ρόλος της ταμσουλοσίνης ως προς την αιτιολογική συσχέτιση δεν μπορεί να προσδιορισθεί με ασφάλεια.

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 υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία με δουταστερίδη/ταμσουλοσίνη. Οι ακόλουθες δηλώσεις αντικατοπτρίζουν τη διαθέσιμη πληροφορία για τα επιμέρους συστατικά.

Δουταστερίδη

Σε μελέτες της δουταστερίδης επί εθελοντών, χορηγήθηκε δουταστερίδη σε μία ημερήσια δόση έως 40 mg/ημέρα (80πλάσια της θεραπευτικής) επί 7 ημέρες, χωρίς ουσιώδη προβλήματα ασφάλειας. Σε κλινικές μελέτες, χορηγήθηκαν σε άτομα δόσεις 5 mg ημερησίως επί 6 μήνες χωρίς επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτές που παρατηρήθηκαν με τη θεραπευτική δόση του 0,5 mg. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για τη δουταστερίδη, επομένως, σε περιπτώσεις πιθανολογούμενης υπερδοσολογίας θα πρέπει να χορηγείται η ενδεδειγμένη συμπτωματική και υποστηρικτική αγωγή.

Ταμσουλοσίνη

Έχει αναφερθεί περίπτωση υπερδοσολογίας με 5 mg υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης. Παρατηρήθηκε οξεία υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση 70 mm Hg), έμετος και διάρροια, τα οποία αντιμετωπίστηκαν με αποκατάσταση υγρών και ο ασθενής μπόρεσε να εξέλθει του νοσοκομείου την ίδια ημέρα. Σε περίπτωση οξείας υπότασης που εμφανίζεται μετά από υπερδοσολογία θα πρέπει να προσφέρεται καρδιολογική υποστήριξη. Η αρτηριακή πίεση μπορεί να αποκατασταθεί και οι σφίξεις να επανέλθουν στο φυσιολογικό ρυθμό ξαπλώνοντας τον ασθενή. Εάν αυτό δεν βοηθά, τότε θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν παράγοντες που αυξάνουν τον όγκο του αίματος και, εάν είναι απαραίτητο, αγγειοσυσταλτικά φάρμακα. Θα πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία και να εφαρμόζονται γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Η

αιμοδιύλιση είναι απίθανο να βοηθήσει καθώς η ταμσουλοσίνη συνδέεται πολύ έντονα με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Μπορεί να ληφθούν μέτρα για να εμποδίσουν την απορρόφηση, όπως είναι η πρόκληση εμέτου. Όταν πρόκειται για μεγάλες ποσότητες, μπορεί να εφαρμοστεί πλύση στομάχου και να χορηγηθεί ενεργός άνθρακας κι ένα ωσμωτικό υπακτικό, όπως το θειικό νάτριο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ουρολογικά, Ανταγωνιστές των άλφα-αδρενεργικών υποδοχέων
Κωδικός ATC: G04CA52

Ο συνδυασμός δουταστερίδης-ταμσουλοσίνης είναι ένας συνδυασμός δύο φαρμάκων: της δουταστερίδης, ενός διπλού αναστολέα της 5-άλφα-αναγωγάσης (5 ARI) και της υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης, ενός ανταγωνιστή των άλφα_{1a} και άλφα_{1d}-αδρενοϋποδοχέων. Τα φάρμακα αυτά έχουν συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης που βελτιώνουν γρήγορα τα συμπτώματα, τη ροή των ούρων και μειώνουν τον κίνδυνο οξείας επίσχεσης ούρων (AUR) και την ανάγκη χειρουργικής επέμβασης για ΚΥΠ.

Η δουταστερίδη αναστέλλει τα ισοένζυμα τύπου 1 και 2 της 5-άλφα-αναγωγάσης, τα οποία είναι υπεύθυνα για την μετατροπή της τεστοστερόνης σε διϋδροτεστοστερόνη (DHT). Η DHT είναι ένα ανδρογόνο κατά κύριο λόγο υπεύθυνο για την αύξηση του προστάτη και την ανάπτυξη ΚΥΠ. Η ταμσουλοσίνη αναστέλλει τους άλφα_{1a} και άλφα_{1d}-αδρενεργικούς υποδοχείς που υπάρχουν στο υπόστρωμα των λείων μυών του προστάτη και της ουροδόχου κύστης. Περίπου 75% των άλφα₁-υποδοχέων στον προστάτη ανήκουν στην υποκατηγορία άλφα_{1a}.

Συγχορήγηση δουταστερίδης και ταμσουλοσίνης

Οι ακόλουθες δηλώσεις αντικατοπτρίζουν τη διαθέσιμη πληροφορία για τη θεραπεία με συγχορήγηση δουταστερίδης και ταμσουλοσίνης.

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 και ταμσουλοσίνης 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 πολυκεντρική, πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή παράλληλων ομάδων μελέτη διάρκειας 4 ετών. Περίπου 53% των ατόμων είχαν προηγούμενη έκθεση σε αναστολέα της 5-άλφα αναγωγάσης ή σε ανταγωνιστή των άλφα₁-αδρενεργικών υποδοχέων. Το βασικό τελικό σημείο αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 ετών θεραπείας ήταν η μεταβολή του International Prostate Symptom Score (IPSS), ενός εργαλείου 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 ούρων (Q_{max}) και όγκο του προστάτη. Ο συνδυασμός πέτυχε σημαντική διαφορά ως προς το IPSS από το Μήνα 3 συγκριτικά με τη δουταστερίδη και από το Μήνα 9 συγκριτικά με την ταμσουλοσίνη. Ως προς το Q_{max} ο συνδυασμός πέτυχε σημαντική διαφορά από το Μήνα 6 συγκριτικά τόσο με τη δουταστερίδη όσο και με την ταμσουλοσίνη.

Ο συνδυασμός δουταστερίδης και ταμσουλοσίνης παρέχει καλύτερη βελτίωση των συμπτωμάτων από ό,τι το κάθε συστατικό ξεχωριστά. Μετά από 2 έτη θεραπείας, η συγχορήγηση έδειξε στατιστικά σημαντική προσαρμοσμένη μέση βελτίωση της βαθμολογίας των συμπτωμάτων κατά 6,2 μονάδες από τις αρχικές τιμές.

Η προσαρμοσμένη μέση βελτίωση στη ροή των ούρων από την έναρξη της μελέτης ήταν 2,4 ml/sec για τη θεραπεία συγχορήγησης, 1,9 ml/sec για τη δουταστερίδη και 0,9 ml/sec για την ταμσουλοσίνη. Η προσαρμοσμένη μέση βελτίωση στο Δείκτη Επίπτωσης ΚΥΠ (BII) από την έναρξη της μελέτης ήταν -2,1 μονάδες για τη θεραπεία συγχορήγησης, -1,7 για τη δουταστερίδη και -1,5 για την ταμσουλοσίνη.

Οι βελτιώσεις αυτές ως προς τη ροή των ούρων και τον δείκτη ΒΠ ήταν στατιστικά σημαντικές για τη θεραπεία συγχορήγησης συγκριτικά και με τις δύο μονοθεραπείες.

Η μείωση του ολικού όγκου του προστάτη και του όγκου της μεταβατικής ζώνης μετά από 2 έτη θεραπευτικής αγωγής ήταν στατιστικά σημαντική για τη θεραπεία συγχορήγησης μόνο σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ταμσουλοσίνη.

Το βασικό τελικό σημείο αποτελεσματικότητας στα 4 χρόνια θεραπείας ήταν ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση του πρώτου επεισοδίου ΑUR ή χειρουργικής επέμβασης σχετιζόμενης με ΚΥΠ. Μετά από 4 χρόνια θεραπείας, η θεραπεία συνδυασμού μείωσε στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο ΑUR 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 ΑUR 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 ΑUR 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 5,2% για τη δουταστερίδη.

Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας μετά από 4 χρόνια θεραπείας περιλάμβαναν 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, ουρολοιμώξη και νεφρική ανεπάρκεια), μεταβολή του International Prostate Symptom Score (IPSS), μέγιστο ρυθμό ροής ούρων (Q_{max}) και όγκο του προστάτη. Το IPSS είναι ένα εργαλείο 8 στοιχείων βασισμένο στο AUA-SI με μία επιπλέον ερώτηση σχετικά με την ποιότητα ζωής. Τα αποτελέσματα μετά από 4 χρόνια θεραπείας παρουσιάζονται παρακάτω:

Παράμετρος	Χρονικό σημείο	Συνδυασμός	Δουταστερίδη	Ταμσουλοσίνη
Οξεία Επίσχεση Ούρων (ΑUR) 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
Q_{max} (mL/sec)	[Αρχική τιμή] Μήνας 48 (Μεταβολή από αρχική τιμή)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^α
Όγκος προστάτη	[Αρχική τιμή] Μήνας 48 (% Μεταβολή από αρχική τιμή)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] + 4,6 ^α
Όγκος μεταβατικής ζώνης του προστάτη (ml) [#]	[Αρχική τιμή] Μήνας 48 (% Μεταβολή από αρχική τιμή)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^α
ΚΥΠ Δείκτης επίπτωσης (ΒΠ) (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) (μονάδες)	[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 ($p < 0,001$) έναντι της ταμσουλοσίνης το Μήνα 48

β. Ο συνδυασμός πέτυχε σημαντική διαφορά ($p < 0,001$) έναντι της δουταστερίδης το Μήνα 48

Δουταστερίδη

Η δουταστερίδη 0,5 mg/ημέρα ή το εικονικό φάρμακο εκτιμήθηκαν σε 4.325 άνδρες με μέτρια έως σοβαρά συμπτώματα ΚΥΠ, οι οποίοι είχαν προστάτη ≥ 30 ml και τιμή PSA εντός του ορίου των 1,5-10 ng/ml σε τρεις πολυκεντρικές, πολυεθνικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλές μελέτες βασικής 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 ανοικτού τύπου θεραπείας.

Οι πιο σημαντικές 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 οι χειρουργικές επεμβάσεις σχετιζόμενες 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-SI που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 ετών της διπλά τυφλής θεραπείας διατηρήθηκε για 2 επιπλέον έτη με την συνέχιση ανοικτού τύπου μελετών.

Q_{max} (Μέγιστη ροή ούρων)

Η μέση βασική τιμή Q_{max} για τις μελέτες ήταν περίπου 10 ml/sec (φυσιολογική $Q_{max} < 15$ 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 διπλά 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 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) χρειάστηκε να κάνουν θεραπεία για δύο έτη για να αποφευχθεί μία περίπτωση 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) χρειάστηκε να κάνουν θεραπεία για δύο έτη για να αποφευχθεί μία χειρουργική επέμβαση.

Κατανομή μαλλιών

Η δράση της δουταστερίδης στην κατανομή των μαλλιών δεν μελετήθηκε επίσημα κατά τη διάρκεια του προγράμματος φάσης III, ωστόσο, οι αναστολές της 5-άλφα-αναγωγάσης μπορούν να μειώσουν την απώλεια μαλλιών και μπορεί να επάγουν την ανάπτυξη σε άτομα με ανδρικού τύπου απώλεια μαλλιών (ανδρική ανδρογενής αλωπεκία).

Λειτουργία θυρεοειδή

Η λειτουργία του θυρεοειδή αξιολογήθηκε σε μία μελέτη ενός έτους σε υγιείς άρρενες. Τα επίπεδα ελεύθερης θυροξίνης ήταν σταθερά στη θεραπεία με δουταστερίδη αλλά τα επίπεδα TSH αυξήθηκαν ελαφρά (κατά 0,4 MCIU/mL) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στο τέλος της μονοετούς θεραπείας. Ωστόσο, καθώς τα επίπεδα TSH ήταν μεταβαλλόμενα με μέση διακύμανση TSH (1,4-1,9 MCIU/mL) και παρέμειναν εντός των φυσιολογικών ορίων (0,5-5/6 MCIU/mL) και τα επίπεδα ελεύθερης θυροξίνης ήταν σταθερά εντός του φυσιολογικού ορίου και παρόμοια τόσο για το εικονικό φάρμακο όσο και για τη θεραπεία με δουταστερίδη, οι μεταβολές της TSH δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές. Σε όλες τις κλινικές μελέτες, δεν υπήρξε ένδειξη ότι η δουταστερίδη επηρεάζει αρνητικά τη λειτουργία του θυρεοειδή.

Νεοπλασία μαστού

Σε κλινικές μελέτες 2 ετών, που έδωσαν 3.374 ανθρωποέτη έκθεσης ασθενών στη δουταστερίδη, και κατά το χρόνο εγγραφής στη 2ετή ανοικτού τύπου παράταση, υπήρξαν 2 περιπτώσεις ανδρικού καρκίνου του μαστού που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που ελάμβαναν δουταστερίδη και 1 περίπτωση σε ασθενή που λάμβανε εικονικό φάρμακο. Στις 4ετούς διάρκειας κλινικές δοκιμές CombAT και REDUCE που παρείχαν 17.489 ανθρωποέτη έκθεσης στη δουταστερίδη και 5.027 ανθρωποέτη έκθεσης ασθενών στον συνδυασμό δουταστερίδης και ταμσουλοσίνης δεν υπήρξαν περιστατικά καρκίνου του μαστού που να αναφέρθηκαν σε κάποια από τις θεραπευτικές ομάδες.

Δύο επιδημιολογικές μελέτες ελέγχου περιπτώσεων, μία που διενεργήθηκε σε μία βάση δεδομένων υγειονομικής περίθαλψης των ΗΠΑ (n=339 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού και n=6.780 περιπτώσεις ελέγχου) και μια άλλη σε μια βάση δεδομένων υγειονομικής περίθαλψης του Ηνωμένου Βασιλείου (n=398 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού και n=3.930 περιπτώσεις ελέγχου), δεν έδειξαν αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού στους άνδρες με τη χρήση αναστολέων 5-αλφα-ρεδουκτάσης (5 ARI) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Από τα αποτελέσματα της πρώτης μελέτης δεν προέκυψε θετική συσχέτιση για 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 τον καρκίνο του μαστού που σχετίζεται με τη χρήση 5 ARI σε σύγκριση με τη μη χρήση ήταν 1,08: 95% CI 0,62, 1,87).

Δεν έχει τεκμηριωθεί 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 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.

Καρδιαγγειακά ανεπιθύμητα συμβάντα

Σε μία 4ετή μελέτη KYPI, δουταστερίδης 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 ό,τι στις ομάδες μονοθεραπείας: δουταστερίδη, 4/1.623 (0,2%) και ταμσουλοσίνη, 10/1.611, (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 έναν ανταγωνιστή των άλφα₁-αδρενεργικών υποδοχέων (12/1.152, 1,0%), συγκριτικά με τα άτομα που έλαβαν δουταστερίδη χωρίς ανταγωνιστή των άλφα₁-αδρενεργικών υποδοχέων (18/2.953, 0,6%), εικονικό φάρμακο και έναν ανταγωνιστή των άλφα₁-αδρενεργικών υποδοχέων (1/1.399, <0,1%), ή εικονικό φάρμακο χωρίς ανταγωνιστή των άλφα₁-αδρενεργικών υποδοχέων (15/2.727, 0,6%).

Σε μία μετα-ανάλυση 12 τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό ή συγκριτικό φάρμακο, κλινικών μελετών (n=18.802) στις οποίες αξιολογήθηκαν οι κίνδυνοι ανάπτυξης καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων συμβάντων από τη χρήση της δουταστερίδης (σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου), δεν βρέθηκε σταθερή στατιστικά σημαντική αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισης 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 αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (RR 1,20, 95% CI 0,88, 1,64).

Καρκίνος του προστάτη και όγκοι υψηλής κακοήθειας

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 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 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 ό,τι 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).

Στην επιπρόσθετη μελέτη παρακολούθησης διάρκειας 2 ετών της δοκιμής REDUCE δεν εντοπίστηκαν νέα περιστατικά καρκίνου του προστάτη Gleason 8-10.

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 συνδυαστική θεραπεία.

Τέσσερις διαφορετικές επιδημιολογικές, μελέτες πληθυσμού (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 της 5-άλφα-αναγωγής δεν σχετίζεται με την εμφάνιση καρκίνου του προστάτη υψηλού βαθμού, ούτε με τον καρκίνο του προστάτη ή τη συνολική θνητότητα.

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

Επιδράσεις στη σεξουαλική λειτουργία:

Οι επιδράσεις του συνδυασμού δουταστερίδης-ταμσουλοσίνης στη σεξουαλική λειτουργία αξιολογήθηκαν σε μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε σεξουαλικά ενεργούς άνδρες με ΚΥΠ (n=243 συνδυασμός δουταστερίδης-ταμσουλοσίνης, n=246 εικονικό φάρμακο). Στατιστικά σημαντική (p<0,001) μεγαλύτερη μείωση (επιδείνωση) της βαθμολογίας του Ερωτηματολογίου Σεξουαλικής Υγείας για τους Άνδρες (MSHQ) παρατηρήθηκε στους 12 μήνες στην ομάδα του συνδυασμού. Η μείωση σχετίστηκε κυρίως με επιδείνωση στα πεδία που αφορούν την εκπερμάτιση και τη συνολική ικανοποίηση, αντί των πεδίων που αφορούν τη στύση. Αυτές οι επιδράσεις δεν επηρέασαν την αντίληψη των συμμετεχόντων στη μελέτη για τον συνδυασμό δουταστερίδης-ταμσουλοσίνης, η οποία βαθμολογήθηκε με στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη ικανοποίηση καθ' όλη τη διάρκεια των 12 μηνών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (p<0,05). Σε αυτήν τη μελέτη σεξουαλικά ανεπιθύμητα συμβάντα εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια των 12 μηνών θεραπείας και σχεδόν τα μισά από αυτά απέδραμαν εντός 6 μηνών μετά τη θεραπεία.

Η θεραπεία με τον συνδυασμό δουταστερίδης-ταμσουλοσίνης και η μονοθεραπεία με δουταστερίδη είναι γνωστό ότι προκαλούν σεξουαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8).

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

Ταμσουλοσίνη

Η ταμσουλοσίνη αυξάνει το μέγιστο ρυθμό της ροής ούρων. Ανακουφίζει την απόφραξη χαλαρώνοντας τους λείους μύες στον προστάτη και την ουρήθρα και δια του μέσου αυτού βελτιώνει τα αποφρακτικά συμπτώματα. Επίσης βελτιώνει τα ερεθιστικά συμπτώματα στα οποία παίζει σημαντικό ρόλο η αστάθεια της ουροδόχου κύστης. Οι δράσεις αυτές στα αποφρακτικά και ερεθιστικά συμπτώματα διατηρούνται κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας. Η ανάγκη για χειρουργική επέμβαση ή καθετηριασμό καθυστερείται σημαντικά.

Οι ανταγωνιστές των άλφα₁-αδρενεργικών υποδοχέων μπορούν να μειώσουν την αρτηριακή πίεση χαμηλώνοντας την περιφερειακή αντοχή. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια μελετών με ταμσουλοσίνη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Έχει αποδειχθεί βιοϊσοδυναμία μεταξύ της ταυτόχρονης χορήγησης δουταστερίδης-ταμσουλοσίνης με αυτή των ξεχωριστών καψακίων δουταστερίδης και ταμσουλοσίνης.

Η μελέτη βιοϊσοδυναμίας με εφάπαξ δόση διεξήχθη τόσο σε κατάσταση νηστείας όσο και μετά από λήψη τροφής. Παρατηρήθηκε μείωση 30% στην C_{max} του συστατικού ταμσουλοσίνης της δουταστερίδης-ταμσουλοσίνης στην κατάσταση μετά από λήψη τροφής συγκριτικά με την κατάσταση νηστείας. Η τροφή δεν είχε επίδραση στην AUC της ταμσουλοσίνης.

Απορρόφηση

Δουταστερίδη

Μετά την από του στόματος χορήγηση 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.

Ταμσουλοσίνη

Η ταμσουλοσίνη απορροφάται από το έντερο και είναι σχεδόν τελείως βιοδιαθέσιμη. Τόσο ο ρυθμός όσο και το μέγεθος της απορρόφησης της ταμσουλοσίνης μειώνονται, όταν λαμβάνεται εντός 30 λεπτών από ένα γεύμα. Η ομοιομορφία στην απορρόφηση μπορεί να ενισχυθεί, εάν ο ασθενής λαμβάνει πάντα τον συνδυασμό δουταστερίδης-ταμσουλοσίνης μετά από το ίδιο γεύμα. Η ταμσουλοσίνη δείχνει έκθεση στο πλάσμα ανάλογα με τη δόση.

Μετά από μονή δόση ταμσουλοσίνης μετά από λήψη τροφής, οι συγκεντρώσεις ταμσουλοσίνης στο πλάσμα έχουν τη μέγιστη τιμή περίπου στις 6 ώρες και σε σταθερή κατάσταση η οποία επιτυγχάνεται κατά την 5^η ημέρα πολλαπλής χορήγησης, η μέση C_{max} σταθερής κατάστασης στους ασθενείς είναι περίπου δύο τρίτα υψηλότερη από αυτή που επιτυγχάνεται μετά από χορήγηση μίας δόσης. Αν και αυτό παρατηρήθηκε σε ηλικιωμένους ασθενείς, το ίδιο εύρημα αναμένεται επίσης και σε νεότερους ασθενείς.

Κατανομή

Δουταστερίδη

Η δουταστερίδη 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 δουταστερίδης στον ορό φθάνει στο 65% της τιμής της σταθεροποιημένης κατάστασης μετά από 1 μήνα και σχεδόν στο 90% μετά από 3 μήνες.

Η συγκέντρωση σε σταθεροποιημένη κατάσταση (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% .

Ταμσουλοσίνη

Στον άνθρωπο η ταμσουλοσίνη δεσμεύεται κατά 99% περίπου από τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Ο όγκος κατανομής είναι μικρός (περίπου 0,21 l/kg).

Βιομετασχηματισμός

Δουταστερίδη

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

Μετά από χορήγηση δουταστερίδης 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 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 ελάσσονων μεταβολιτών (ο καθένας σε αναλογία μικρότερη του 5%). Στον άνθρωπο, μόνον ίχνη αναλλοίωτης δουταστερίδης (ποσοστό μικρότερο του 0,1% της δόσης) ανιχνεύονται στα ούρα.

Ταμσουλοσίνη

Στους ανθρώπους δεν υπάρχει καθόλου εναντιομερής βιοτροποποίηση από την υδροχλωρική ταμσουλοσίνη [R(-) ισομερές] προς το S(+) ισομερές. Η υδροχλωρική ταμσουλοσίνη μεταβολίζεται σε μεγάλη έκταση από τα ένζυμα του κυττοχρώματος P450 στο ήπαρ και λιγότερο από 10% της δόσης αποβάλλεται αμετάβλητο από τα ούρα. Ωστόσο το φαρμακοκινητικό προφίλ των μεταβολιτών στους ανθρώπους δεν έχει τεκμηριωθεί. Αποτελέσματα *in vitro* δείχνουν ότι το CYP3A4 και το CYP2D6 συμμετέχουν στο μεταβολισμό της ταμσουλοσίνης καθώς και κάποια μικρή συμμετοχή άλλων ισοενζύμων CYP. Η αναστολή των ενζύμων που μεταβολίζουν τα φάρμακα στο ήπαρ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση στην ταμσουλοσίνη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5). Οι μεταβολίτες της υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης υπόκεινται σε εκτεταμένη σύζευξη με γλυκουρονίδιο ή θειικά πριν την νεφρική απέκκριση.

Αποβολή

Δουταστερίδη

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.

Με μικρές συγκεντρώσεις ορού (κάτω των 3 ng/ml), η δουταστερίδη καθαίρεται 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. Εφάπαξ δόσεις των 5 mg ή μικρότερες, έδειξαν σημεία γρήγορης 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.

Ταμσουλοσίνη

Η ταμσουλοσίνη και οι μεταβολίτες της αποβάλλονται κυρίως στα ούρα με περίπου 9% της δόσης να παραμένει στη μορφή αναλλοίωτης δραστικής ουσίας.

Μετά από ενδοφλέβια ή από του στόματος χορήγηση μίας μορφής άμεσης αποδέσμευσης, η ημιζωή της αποβολής της ταμσουλοσίνης στο πλάσμα κυμαίνεται από 5 έως 7 ώρες. Λόγω της ελεγχόμενης από τον ρυθμό απορρόφησης φαρμακοκινητικής των καψακίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης ταμσουλοσίνης η φαινομενική ημίσεια ζωής της ταμσουλοσίνης σε κατάσταση νηστείας είναι περίπου 10 ώρες και σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 13 ώρες.

Ηλικιωμένοι

Δουταστερίδη

Η φαρμακοκινητική της δουταστερίδης 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 δουταστερίδης, αλλά ο χρόνος ημιζωής ήταν μικρότερος στους άνδρες κάτω των 50 ετών. Ο χρόνος ημιζωής δεν διέφερε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό μεταξύ της ομάδας των 50-69 ετών και εκείνης άνω των 70 ετών.

Ταμσουλοσίνη

Σύγκριση των τιμών ολικής έκθεσης (AUC) της υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης και του χρόνου ημίσειας ζωής δείχνει ότι η φαρμακοκινητική κατανομής της υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης μπορεί να είναι ελαφρά παρατεταμένη σε ηλικιωμένους άρρηνες συγκριτικά με νεαρούς υγιείς άρρηνες εθελοντές. Η ενδογενής κάθαρση είναι ανεξάρτητη από τη δέσμευση της υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης με AAG, αλλά μειώνεται με την ηλικία, με αποτέλεσμα η ολική έκθεση (AUC) σε άτομα ηλικίας 55 έως 75 ετών να είναι 40% μεγαλύτερη σε σύγκριση με άτομα ηλικίας 20 έως 32 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δουταστερίδη

Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της δουταστερίδης 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 δεν αναμένεται να υπάρχει κλινικά σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης της δουταστερίδης στο πλάσμα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ταμσουλοσίνη

Η φαρμακοκινητική της υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης έχει συγκριθεί επί 6 ατόμων με ήπια-μέτρια ($30 \leq CL_{cr} < 70$ mL/min/1,73 m²) ή μέτρια-σοβαρή ($10 \leq CL_{cr} < 30$ mL/min/1,73 m²) νεφρική ανεπάρκεια και 6 φυσιολογικά άτομα ($CL_{cr} > 90$ mL/min/1,73 m²). Ενώ παρατηρήθηκε μία μεταβολή στη συνολική συγκέντρωση υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης στο πλάσμα, ως αποτέλεσμα της τροποποιημένης δέσμευσης με την AAG, η αδέσμευτη (ενεργός) συγκέντρωση της υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης, όπως και η ενδογενής κάθαρση, παρέμειναν σχετικά σταθερές. Επομένως, ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, δεν χρειάζονται ρύθμιση της δοσολογίας καψακίων υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης. Ωστόσο, ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου ($CL_{cr} < 10$ mL/min/1,73 m²) δεν έχουν μελετηθεί.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δουταστερίδη

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

Ταμσουλοσίνη

Η φαρμακοκινητική της υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης έχει συγκριθεί επί 8 ατόμων με ήπια-μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (ταξινόμηση κατά Child-Pugh: Βαθμοί A και B) και 8 φυσιολογικών ατόμων. Ενώ παρατηρήθηκε μεταβολή στη συνολική συγκέντρωση υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης στο πλάσμα ως αποτέλεσμα της τροποποιημένης δέσμευσης με την AAG, η αδέσμευτη (ενεργός) συγκέντρωση της υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης δεν μεταβάλλεται σημαντικά με μόνο μία μέτρια μεταβολή (32%) ως προς την ενδογενή κάθαρση της αδέσμευτης υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης. Επομένως, ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, δεν χρειάζονται ρύθμιση στη δοσολογία της υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης. Η υδροχλωρική ταμσουλοσίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μη κλινικές μελέτες δεν έχουν διεξαχθεί με τον συνδυασμό δουταστερίδης-ταμσουλοσίνης. Η δουταστερίδη και η υδροχλωρική ταμσουλοσίνη ξεχωριστά έχουν αξιολογηθεί εκτεταμένα σε δοκιμασίες τοξικότητας επί πειραματόζωων και τα ευρήματα ήταν σύμφωνα με τις γνωστές φαρμακολογικές δράσεις των αναστολέων της 5-άλφα-αναγωγίας και των ανταγωνιστών των άλφα₁-αδρενεργικών υποδοχέων. Οι ακόλουθες δηλώσεις αντικατοπτρίζουν τη διαθέσιμη πληροφορία για τα επιμέρους συστατικά.

Δουταστερίδη

Οι 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 δουταστερίδης). Η κλινική συσχέτιση αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

Όπως με άλλους αναστολείς της 5-άλφα-αναγωγίας, 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 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.

Ταμσουλοσίνη

Μελέτες γενικής τοξικότητας και γονιδιοτοξικότητας δεν έδειξαν κάποιο ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο εκτός από εκείνους που σχετίζονται με τις φαρμακολογικές ιδιότητες της ταμσουλοσίνης.

Σε μελέτες καρκινογένεσης σε επίμυες και ποντίκια, η υδροχλωρική ταμσουλοσίνη προκάλεσε αυξημένη επίπτωση ταχείας αναπαραγωγής κυττάρων των μαστικών αδένων σε θήλεα άτομα. Τα ευρήματα αυτά τα οποία πιθανώς προκαλούνται από την υπερπρολακτιναιμία και εμφανίζονται μόνο σε επίπεδα υψηλών δόσεων, θεωρούνται ως μη κλινικώς σχετικά.

Υψηλές δόσεις υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης οδήγησαν σε αναστρέψιμη μείωση της γονιμότητας σε άρρενες αρουραίους που αποδόθηκε πιθανώς στις μεταβολές του περιεχομένου των σπερματοζωαρίων ή στη διαταραχή της εκσπερμάτισης. Οι επιδράσεις της ταμσουλοσίνης στον αριθμό των σπερματοζωαρίων ή της λειτουργίας του σπέρματος δεν έχουν αξιολογηθεί.

Η χορήγηση υδροχλωρικής ταμσουλοσίνης σε έγκυες θηλυκές αρουραίες και λαγούς σε μεγαλύτερη από την θεραπευτική δόση δεν έδειξε κίνδυνο για το έμβρυο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κέλυφος Σκληρού Καψακίου:

Υπρομελλόζη

Καραγενάνη (E407)

Κάλιο χλωριούχο

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Κίτρινη χρωστική FCF (E110)

Περιεχόμενα Μαλακού Καψακίου Δουταστεριδής:

Περιεχόμενο του Καψακίου:

Γλυκερόλη μονοκαπρικού/καπρικού οξέος Τύπου I

Βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο (E321)

Κέλυφος Μαλακού Καψακίου:

Ζελατίνη

Γλυκερόλη

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Τριγλυκερίδια μέσης αλύσου

Λεκιθίνη (μπορεί να περιέχει σογιέλαιο) (E322)

Σφαιρίδια Ταμσουλοσίνης:

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Μεθακρυλικό οξύ - Αιθυλεστέρας ακρυλικός συμπολυμερές (1:1) διασπορά (30%)

Μεθακρυλικό οξύ - Αιθυλεστέρας ακρυλικός συμπολυμερές (1:1)

Μαγνήσιο στεατικό

Νατρίου υδροξείδιο

Τριακετίνη

Τάλκης

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Για τις φιάλες HDPE, μετά το πρώτο άνοιγμα, μην χρησιμοποιείτε περισσότερο από 6 εβδομάδες για τη συσκευασία των 30 καψακίων και περισσότερο από 18 εβδομάδες για τη συσκευασία των 90 καψακίων.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), που περιέχουν προαιρετικά δοχείο με πήγμα οξειδίου του πυριτίου, σφραγισμένες με φύλλο αλουμινίου, με πώματα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο.

Κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου.

Φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), σφραγισμένες με φύλλο αλουμινίου, με πώματα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο.

Κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου.

Διατίθεται σε συσκευασίες των 7, 30 και 90 καψακίων, είτε σε φιάλες HDPE είτε σε κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η δουσταστέριδη απορροφάται από το δέρμα, επομένως επαφή με καψάκια που παρουσιάζουν διαρροή πρέπει να αποφεύγεται. Εάν γίνει επαφή με καψάκια που παρουσιάζουν διαρροή, η περιοχή που ήρθε σε επαφή πρέπει να πλένεται αμέσως με σαπούνι και νερό (βλέπε 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

LAVIPHARM A.E.
οδός Αγίας Μαρίνας
190 02 Παιανία Αττικής
Τηλ.: 210 6691000

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ