

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Duodart 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 ταμσουλοζίνης υδροχλωρικής, (ισοδύναμη με 0,367 mg ταμσουλοζίνης).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε καψάκιο περιέχει λεκιθίνη (η οποία ενδέχεται να περιέχει σογιέλαιο) και Sunset Yellow (E 110). Κάθε καψάκιο περιέχει $\leq 0,1$ mg sunset yellow.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, σκληρό.

Επιμήκη, σκληρά καψάκια με καφέ σώμα και πορτοκαλί καπάκι, που έχουν τυπωμένο με μαύρο μελάνι το GS 7CZ.

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει σφαιρίδια υδροχλωρικής ταμσουλοζίνης ελεγχόμενης αποδέσμευσης και ένα καψάκιο δουταστερίδης από μαλακή ζελατίνη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

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

Για πληροφορίες σχετικά με τα αποτελέσματα της θεραπείας και ομάδες ασθενών που έχουν συμπεριληφθεί στις κλινικές δοκιμές βλέπε παράγραφο 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες (περιλαμβανομένων των ηλικιωμένων)

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

Όπου είναι κατάλληλο, το Duodart μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να υποκαταστήσει την ταυτόχρονη χορήγηση δουταστερίδης και υδροχλωρικής ταμσουλοζίνης σε υφιστάμενη διπλή θεραπεία για απλοποίηση της θεραπείας.

Όπου είναι κλινικά κατάλληλο, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης αλλαγής της μονοθεραπείας με δουταστερίδη ή υδροχλωρική ταμσουλοζίνη σε Duodart.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της δουταστερίδης-ταμσουλοζίνης δεν έχει μελετηθεί. Δεν προβλέπεται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Τρόπος χορήγησης

Για χρήση από στόματος.

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

Η χρήση του Duodart αντενδείκνυται σε:

- γυναίκες και παιδιά και εφήβους (βλέπε παράγραφο 4.6).
- ασθενείς με υπερευαισθησία στη δουταστερίδη, σε άλλους αναστολείς της 5-άλφα αναγωγής, στην ταμσουλοζίνη (περιλαμβανομένου του αγγειοιδήματος που προκαλείται από την ταμσουλοζίνη) στη σόγια, στα φιστίκια ή σε 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 συνδυασμένη θεραπεία θα πρέπει να συνταγογραφείται μετά από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους και του κινδύνου λόγω του δυνητικά αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών (περιλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας) και μετά από εξέταση του ενδεχόμενου εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών συμπεριλαμβανομένης της μονοθεραπείας.

Καρκίνος του προστάτη και όγκοι υψηλού βαθμού κακοήθειας

Στη μελέτη REDUCE, μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, 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 Duodart 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 Duodart προκαλεί μείωση των μέσων επιπέδων PSA ορού κατά 50% περίπου μετά από 6 μήνες θεραπείας.

Ασθενείς που λαμβάνουν το Duodart θα πρέπει να έχουν μία νέα βασική τιμή PSA μετά από 6 μήνες θεραπείας με Duodart. Στη συνέχεια συνιστάται ο τακτικός έλεγχος των τιμών PSA. Οποιαδήποτε επιβεβαιωμένη αύξηση από το χαμηλότερο επίπεδο PSA κατά την διάρκεια της αγωγής με Duodart μπορεί να σημαίνει την παρουσία καρκίνου του προστάτη ή μη συμμόρφωσης προς τις οδηγίες λήψης του Duodart 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 αναγωγής (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 Duodart δεν παρεμποδίζει τη χρήση του PSA ως εργαλείο για να βοηθήσει στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη μετά την εγκατάσταση νέας βασικής τιμής.

Το ολικό επίπεδο PSA ορού επανέρχεται στην αρχική τιμή εντός 6 μηνών από την διακοπή της θεραπείας. Ο λόγος τιμών μεταξύ ελεύθερου και ολικού PSA δεν επηρεάζεται από το Duodart. 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 Duodart.

Πριν από την έναρξη χορήγησης του Duodart, 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 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 περιστατικών, πρωτογενούς καρδιακής ανεπάρκειας και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας) ήταν οριακά υψηλότερη μεταξύ ατόμων που λάμβαναν συνδυασμό δουταστερίδης και ενός ανταγωνιστή των άλφα₁-αδρενεργικών υποδοχέων, πρωτίστως ταμσουλοζίνη από αυτή μεταξύ ατόμων που δεν λάμβαναν το 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 ταμσουλοζίνη, ως αποτέλεσμα της οποίας, σπανίως, μπορεί να εμφανισθεί συγκοπή. Οι ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με Duodart πρέπει να προειδοποιούνται να κάθονται 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 της χρήσης των αναστολέων της PDE5.

Συμπτωματική: Συνιστάται προσοχή όταν συγχωρηγούνται άλφα αδρενεργικοί αποκλειστές συμπεριλαμβανομένης της ταμσουλοζίνης με αναστολείς της PDE5 (π.χ. σιλденаφίλη, ταδαλαφίλη, βαρδεναφίλη). Οι ανταγωνιστές των άλφα₁-αδρενεργικών υποδοχέων και οι αναστολείς της PDE5 είναι αμφοτεροί αγγειοδιασταλτικά που μπορεί να μειώσουν την αρτηριακή πίεση. Η ταυτόχρονη χρήση αυτών των δύο φαρμακευτικών κατηγοριών δυνητικά μπορεί να προκαλέσει συμπτωματική υπόταση (βλέπε παράγραφο 4.5).

Διεγχειρητικό Σύνδρομο της χαλαρής ίριδας

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

Κατά τη διάρκεια της προεγχειρητικής αξιολόγησης, ο χειρουργός οφθαλμίατρος και οι οφθαλμιατρικές ομάδες θα πρέπει να εξετάσουν με προσοχή εάν οι ασθενείς που έχουν προγραμματισθεί για εγχείρηση καταρράκτη λαμβάνουν ή έχουν λάβει Duodart ώστε να διασφαλίσουν ότι έχουν ληφθεί τα κατάλληλα μέτρα για την αντιμετώπιση του IFIS κατά τη διάρκεια της εγχείρησης.

Η διακοπή της ταμσουλοζίνης 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, το δέρμα θα πρέπει να πλένεται αμέσως με σαπούνι και νερό.

Αναστολείς του CYP3A4 και CYP2D6

Η συγχορήγηση υδροχλωρικής ταμσουλοζίνης 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 ταμσουλοζίνη (βλέπε παράγραφο 4.5). Η υδροχλωρική ταμσουλοζίνη επομένως δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ένα ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 και πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ένα μέτριο αναστολέα του CYP3A4, ένα ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP2D6, συνδυασμό αναστολέων του CYP3A4 και του CYP2D6 ή σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι είναι ασθενείς μεταβολιστές CYP2D6.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Duodart δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική νόσο. Απαιτείται προσοχή στη χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2, παράγραφο 4.3 και παράγραφο 5.2).

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει τη χρωστική ουσία Sunset Yellow (E 110), η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με το Duodart. Οι ακόλουθες δηλώσεις αντικατοπτρίζουν τη διαθέσιμη πληροφορία για το κάθε συστατικό ξεχωριστά.

Δουταστερίδη

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

Επίδραση άλλων φαρμάκων στη φαρμακοκινητική της δουταστερίδης

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

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

Χορήγηση 12 g χολεστυραμίνης 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, η δουταστερίδη (0,5 mg ημερησίως) δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της ταμσουλοζίνης ή τεραζοσίνης. Σε αυτή τη μελέτη δεν υπήρχε επίσης ένδειξη φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης.

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

Ταμσουλοζίνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση υδροχλωρικής ταμσουλοζίνης με φάρμακα, τα οποία μπορούν να μειώσουν την πίεση του αίματος, περιλαμβανομένων παραγόντων αναισθησίας, των αναστολέων PDE5 και άλλων ανταγωνιστών των άλφα₁-αδρενεργικών υποδοχέων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα υποτασικά αποτελέσματα. Η δουταστερίδη-ταμσουλοζίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους ανταγωνιστές των άλφα₁-αδρενεργικών υποδοχέων.

Η συγχορήγηση υδροχλωρικής ταμσουλοζίνης και κετοκοναζόλης (ενός ισχυρού αναστολέα CYP3A4) οδήγησε σε αύξηση της C_{max} και AUC της υδροχλωρικής ταμσουλοζίνης κατά ένα συντελεστή 2,2 και 2,8 αντίστοιχα. Η συγχορήγηση υδροχλωρικής ταμσουλοζίνης και παροξετίνης (ενός ισχυρού αναστολέα CYP2D6) οδήγησε σε αύξηση της C_{max} και AUC της υδροχλωρικής ταμσουλοζίνης 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 ένα ισχυρό αναστολέα του CYP3A4. Τα αποτελέσματα της συγχορήγησης αναστολέων CYP3A4 και CYP2D6 με υδροχλωρική ταμσουλοζίνη δεν έχουν αξιολογηθεί κλινικά, ωστόσο υπάρχει πιθανότητα για σημαντική αύξηση στην έκθεση σε ταμσουλοζίνη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ταυτόχρονη χορήγηση υδροχλωρικής ταμσουλοζίνης (0,4 mg) και σιμετιδίνης (400 mg κάθε έξι ώρες για έξι ημέρες) είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση της κάθαρσης (26%) και την αύξηση της AUC (44%) της υδροχλωρικής ταμσουλοζίνης. Χρειάζεται προσοχή όταν η δουταστερίδη-ταμσουλοζίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με σιμετιδίνη.

Δεν έχει διεξαχθεί οριστική μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου μεταξύ υδροχλωρικής ταμσουλοζίνης και βαρφαρίνης. Τα αποτελέσματα από περιορισμένες *in vitro* και *in vivo* μελέτες δεν είναι σαφή. Η δικλοφαινάκη και η βαρφαρίνη, ωστόσο, ενδέχεται να αυξήσουν τον ρυθμό αποβολής της ταμσουλοζίνης. Θα πρέπει να ασκείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση βαρφαρίνης και υδροχλωρικής ταμσουλοζίνης.

Δεν έχουν παρατηρηθεί αλληλεπιδράσεις κατά τη χορήγηση υδροχλωρικής ταμσουλοζίνης ταυτόχρονα είτε με ατενολόλη, εναλαπρίλη, νιφεδιπίνη ή θεοφυλλίνη. Ταυτόχρονη χορήγηση φουροσεμίδης προκαλεί πτώση στα επίπεδα της ταμσουλοζίνης στο πλάσμα, αλλά εφόσον τα επίπεδα παραμένουν εντός των κανονικών ορίων, δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας.

In vitro ούτε η διαζεπάμη ούτε η προπρανολόλη, η τριχλωρομεθειαιζίδη, η χλωρμαδινόνη, η αμιτριπυλίνη, η δικλοφενάκη, η γλιβενκλαμίδη και η σιμβαστατίνη μεταβάλλουν το ελεύθερο κλάσμα της ταμσουλοζίνης στο ανθρώπινο πλάσμα. Ούτε η ταμσουλοζίνη μεταβάλλει τα ελεύθερα κλάσματα της διαζεπάμης, της προπρανολόλης, της τριχλωρομεθειαιζίδης και της χλωρμαδινόνης.

4.6 Γονιμότητα, κήση και γαλουχία

Η χρήση του Duodart στις γυναίκες αντενδείκνυται. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τη διερεύνηση της επίδρασης του Duodart στην εγκυμοσύνη, στο θηλασμό και στη γονιμότητα. Οι ακόλουθες δηλώσεις αντικατοπτρίζουν τις διαθέσιμες πληροφορίες για το κάθε συστατικό ξεχωριστά (βλέπε παράγραφο 5.3).

Εγκυμοσύνη

Όπως και άλλοι αναστολείς της 5-άλφα-αναγωγάσης, η δουταστερίδη αναστέλλει τη 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 να επηρεασθεί αρνητικά εάν η μητέρα του εκτεθεί σε σπέρμα ασθενούς ο οποίος λαμβάνει δουταστερίδη (ο κίνδυνος του οποίου είναι μεγαλύτερος κατά τη διάρκεια των πρώτων 16 εβδομάδων της κύησης).

Όπως με όλους τους αναστολείς της 5-άλφα-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 ταμσουλοζίνης σε θηλυκούς εγκύους αρουραίους και κονίκλους δεν έδειξε στοιχεία βλάβης στο έμβρυο.

Για πληροφορίες σε προκλινικά δεδομένα βλέπε παράγραφο 5.3.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δουταστερίδη ή η ταμσουλοζίνη 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 ταμσουλοζίνης στον αριθμό των σπερματοζωαρίων ή στη λειτουργία των σπερματοζωαρίων δεν έχει αξιολογηθεί.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν γίνει μελέτες για τις δράσεις του Duodart στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανή εμφάνιση συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ορθοστατική υπόταση όπως ζάλη, όταν λαμβάνουν το Duodart.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

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

συνδυασμένη θεραπεία δουταστερίδης και ταμσουλοζίνης, 15%, 6%, 3% και 2% για τη μονοθεραπεία με δουταστερίδη και 13, %5%, 2% και 2% για τη μονοθεραπεία με ταμσουλοζίνη. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στην ομάδα της συνδυασμένης θεραπείας στο πρώτο έτος θεραπείας, οφειλόταν στην υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διαταραχών του αναπαραγωγικού συστήματος, συγκεκριμένα των διαταραχών εκσπερμάτισης που παρατηρήθηκε σε αυτή την ομάδα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το φάρμακο κατά την κρίση του ερευνητή έχουν αναφερθεί με συχνότητα μεγαλύτερη ή ίση του 1% κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας στη Μελέτη CombAT. Οι κλινικές μελέτες μονοθεραπείας σε ΚΥΠ και η μελέτη REDUCE φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Επιπροσθέτως, οι ανεπιθύμητες ενέργειες για την ταμσουλοζίνη παρακάτω βασίζονται σε πληροφορίες που είναι διαθέσιμες δημοσίως στο κοινό. Η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών αυξάνεται όταν χρησιμοποιείται συνδυασμένη θεραπεία.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών αναγνωρίστηκε από κλινικές δοκιμές:

Συχνές; $\geq 1/100$ έως $< 1/10$, Όχι συχνές $\geq 1/1000$ έως $< 1/100$, Σπάνιες; $\geq 1/10,000$ έως $< 1/1000$, Πολύ σπάνιες; $< 1/10,000$. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Δουταστερίδη +ταμσουλοζίνη ^a	Δουταστερίδη	Ταμσουλοζίνη ^γ
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Λιποθυμία	-	-	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
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δυσκοιλιότητα	-	-	Όχι συχνή
	Διάρροια	-	-	Όχι συχνή
	Ναυτία	-	-	Όχι συχνή
	Έμετος	-	-	Όχι συχνή
Διαταραχές του δέρματος και του	Αγγειοοίδημα	-	-	Σπάνια

υποδόριου ιστού	Σύνδρομο Stevens-Johnson	-	-	Πολύ σπάνια
	Κνίδωση	-	-	Όχι συχνή
	Κνησμός	-	-	Όχι συχνή
	Εξάνθημα	-	-	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 εκσπερμάτισης ^{3^}	Συχνή	Συχνή ^β	Συχνή
	Διαταραχές του μαστού ²	Συχνή	Συχνή ^β	-
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση	-	-	Όχι συχνή

^α. Δουταστερίδη + ταμσουλοζίνη 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. Ταμσουλοζίνη; από το Βασικό προφίλ ασφαλείας της ταμσουλοζίνης 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 μυοκαρδιοπάθεια.

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 ταμσουλοζίνη). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επιμείνουν μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο ρόλος της δουταστερίδης σε αυτήν 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 αναγνωρίστηκαν από αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία, επομένως η πραγματική τους συχνότητα είναι μη γνωστή.

Δουταστερίδη

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

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

Ψυχιατρικές διαταραχές

Μη γνωστές: Κατάθλιψη

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

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

Αναπαραγωγικό σύστημα και διαταραχές μαστού

Μη γνωστές: Πόνος των όρχεων και οίδημα των όρχεων

Ταμσουλοζίνη

Κατά την παρακολούθηση του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία του, αναφορές για Διεγχειρητικό Σύνδρομο της Χαλαρής Ίριδας (IFIS), μία παραλλαγή του συνδρόμου της μικρής κόρης, κατά την εγχείρηση καταρράκτη έχουν συνδεθεί με ανταγωνιστές των άλφα₁-αδρενεργικών υποδοχέων, περιλαμβανομένης της ταμσουλοζίνης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Επιπροσθέτως, κολπική μαρμαρυγή, αρρυθμία, ταχυκαρδία, δύσπνοια, επίσταξη, θαμπή όραση, οπτική έκπτωση, πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα, διαταραχές εκσπερμάτισης, παλίνδρομη εκσπερμάτιση, αποτυχία εκσπερμάτισης και ξηροστομία έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση ταμσουλοζίνης. Η συχνότητα των συμβάντων και ο ρόλος της ταμσουλοζίνης 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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την υπερδοσολογία του Duodart. Οι ακόλουθες δηλώσεις εκφράζουν διαθέσιμες πληροφορίες για το κάθε συστατικό ξεχωριστά.

Δουταστερίδη

Σε μελέτες της δουταστερίδης επί εθελοντών, χορηγήθηκε δουταστερίδη σε μία ημερήσια δόση έως 40 mg (80πλάσια της θεραπευτικής) επί 7 ημέρες χωρίς ουσιώδη προβλήματα ασφάλειας. Σε κλινικές μελέτες, χορηγήθηκαν δόσεις 5 mg ημερησίως επί 6 μήνες χωρίς επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτές που παρατηρήθηκαν με την θεραπευτική δόση του 0,5 mg. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την δουταστερίδη, επομένως, σε περιπτώσεις πιθανολογούμενης υπερδοσολογίας θα πρέπει να χορηγούνται τα ενδεδειγμένα συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα.

Ταμσουλοζίνη

Έχει αναφερθεί οξεία υπερδοσολογία με 5 mg υδροχλωρικής ταμσουλοζίνης. Παρατηρήθηκε οξεία υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση 70 mm Hg), έμετος και διάρροια, τα οποία αντιμετωπίστηκαν με αναπλήρωση υγρών και ο ασθενής μπόρεσε να εξέλθει του νοσοκομείου την ίδια ημέρα. Σε περίπτωση οξείας υπότασης που συμβαίνει μετά από υπερδοσολογία θα πρέπει να δίνεται καρδιαγγειακή υποστήριξη. Η πίεση του αίματος μπορεί να αποκατασταθεί και ο ρυθμός της καρδιάς μπορεί να επανέλθει στα κανονικά επίπεδα βάζοντας τον ασθενή να ξαπλώσει. Εάν αυτό δεν βοηθά, μπορούν να χρησιμοποιηθούν παράγοντες που αυξάνουν τον όγκο του αίματος και όπου είναι απαραίτητο, αγγειοσυσταλτικά φάρμακα. Θα πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία και να εφαρμόζονται υποστηρικτικά μέτρα. Η αιμοδιύλιση είναι απίθανο να βοηθήσει αφού η ταμσουλοζίνη συνδέεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Μπορούν να ληφθούν μέτρα, όπως η πρόκληση έμετου, για την παρεμπόδιση της απορρόφησης. Όταν πρόκειται για μεγάλες ποσότητες, μπορεί να γίνει πλύση στομάχου και μπορεί να χορηγηθεί ενεργός άνθρακας και οσμωτικό υπακτικό, όπως θειικό νάτριο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Δουταστερίδη-ταμσουλοζίνη είναι ένας συνδυασμός δύο φαρμάκων: της δουταστερίδης, ένας διπλός αναστολέας της 5-α-αναγωγής (5 ARI) και της υδροχλωρικής ταμσουλοζίνης, ένας ανταγωνιστής των α_{1a} -αδρενεργικών υποδοχέων. Αυτά τα φάρμακα έχουν συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης, οι οποίοι βελτιώνουν γρήγορα τα συμπτώματα, τη ροή των ούρων και μειώνουν τον κίνδυνο οξείας κατακράτησης ούρων (AUR) και την ανάγκη εγχείρησης που σχετίζεται με την ΚΥΠ.

Η δουταστερίδη αναστέλλει τα ισόένζυμα τύπου 1 και 2 της 5-α-αναγωγής, τα οποία είναι υπεύθυνα για τη μετατροπή της τεστοστερόνης σε διυδροτεστοστερόνη (DHT). Η DHT είναι το ανδρογόνο που είναι πρωτίστως υπεύθυνο για την ανάπτυξη του προστάτη και την εμφάνιση ΚΥΠ. Η ταμσουλοζίνη αναστέλλει τους α_{1a} -αδρενεργικούς υποδοχείς που βρίσκονται στις λείες μυϊκές ίνες του στρώματος του προστάτη και στον αυχένα της ουροδόχου κύστης. Περίπου το 75% των α_1 -υποδοχέων του προστάτη είναι υπότυπου α_{1a} .

Συγχορήγηση δουταστερίδης και ταμσουλοζίνης

Οι ακόλουθες δηλώσεις εκφράζουν τις διαθέσιμες πληροφορίες για τη θεραπεία συγχορήγησης δουταστερίδης και ταμσουλοζίνης.

Η δουταστερίδη 0,5 mg/ημέρα (n = 1.623), η ταμσουλοζίνη 0,4 mg/ημέρα (n = 1.611) ή συγχορήγηση δουταστερίδης 0,5 mg και ταμσουλοζίνης 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, διπλή τυφλή παράλληλων ομάδων μελέτη διάρκειας 4 ετών. Περίπου 53% των ατόμων είχαν προηγούμενη έκθεση σε αναστολέα της 5-άλφα-αναγωγής ή σε ανταγωνιστή των άλφα-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 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 ταμσουλοζίνη. Ως προς

το Qmax ο συνδυασμός πέτυχε σημαντική διαφορά από τον Μήνα 6 συγκριτικά τόσο με τη δουταστερίδη όσο και με την ταμσουλοζίνη.

Ο συνδυασμός δουταστερίδης και ταμσουλοζίνης προσφέρει μεγαλύτερη βελτίωση των συμπτωμάτων από ότι η κάθε ουσία μόνη της. Μετά από 2 χρόνια θεραπείας, η θεραπεία με συγχορήγηση έδειξε μία στατιστικά σημαντική ρυθμιζόμενη μέση βελτίωση των συμπτωμάτων στις -6,2 μονάδες από την αρχική τιμή.

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 ταμσουλοζίνη. 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 ταμσουλοζίνη. Αυτές οι βελτιώσεις στο ρυθμό ροής και στο BII ήταν στατιστικά σημαντικές στη θεραπεία με συγχορήγηση συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με μόνο ταμσουλοζίνη.

Η ελάττωση του συνολικού όγκου του προστάτη και του όγκου του προστάτη στη μεταβατική ζώνη μετά από 2 χρόνια θεραπείας ήταν στατιστικά σημαντική στη θεραπεία με συγχορήγηση σε συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με μόνο ταμσουλοζίνη.

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 ταμσουλοζίνη. Η συχνότητα εμφάνισης οξείας επίσχεσης ούρων ή χειρουργικής επέμβασης σχετιζόμενης με ΚΥΠ έως το Έτος 4 ήταν 4,2% για τη θεραπεία συνδυασμού και 11,9% για την ταμσουλοζίνη ($p < 0,001$). 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 έως το Έτος 4 ήταν 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. 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	Ταμσουλοζίνη
Οξεία Επίσχεση Ούρων ή Χειρουργική επέμβαση σχετιζόμενη με ΚΥΠ (%)	Συχνότητα εμφάνισης τον Μήνα 48	4,2	5,2	11,9 _α
Κλινική εξέλιξη* (%)	Μήνας 48	12,6	17,8 _β	21,5 _α
IPSS (μονάδες)	[Αρχική τιμή] Μήνας 48 (Μεταβολή από αρχική τιμή)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 _β	[16,4] -3,8 _α
Qmax (ml/sec)	[Αρχική τιμή] Μήνας 48 (Μεταβολή από αρχική τιμή)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 _α
Όγκος προστάτη (ml)	[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 (BII) (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 ταμσουλοζίνης τον Μήνα 48

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

Δουταστερίδη

Η δουταστερίδη 0,5 mg/ημέρα ή το εικονικό φάρμακο εκτιμήθηκαν σε 4325 άνδρες με μέτρια έως σοβαρά συμπτώματα καλοήθους υπερπλασίας του προστάτου, οι οποίοι είχαν προστάτη ≥ 30 ml και τιμή PSA εντός του ορίου των 1,5 - 10 ng/ml σε τρεις πολυκεντρικές, 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 κατακράτησης 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 του συνδυασμού δουταστερίδης-ταμσουλοζίνης βελτιώθηκε 3,2, 3,8 και 4,5 βαθμούς αντίστοιχα. Οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ήταν στατιστικά σημαντικές. Η βελτίωση του AUA-SI που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 ετών της διπλής τυφλής θεραπείας διατηρήθηκε για 2 επιπλέον έτη με την συνέχιση ανοικτού τύπου μελετών.

Qmax (μέγιστη ροή ούρων)

Η μέση βασική τιμή Qmax για τις μελέτες ήταν περίπου 10 ml/sec (φυσιολογική Qmax \geq 15 ml/sec). Μετά ένα και δύο έτη θεραπείας η ροή στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου βελτιώθηκε κατά 0,8 και 0,9 ml/sec αντίστοιχα και 1,7 και 2,0 ml/sec αντίστοιχα στην ομάδα του Avodart. Η διαφορά μεταξύ των ομάδων ήταν στατιστικά σημαντική από το Μήνα 1 έως το 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 του Avodart (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 η περίπτωση οξείας επίσχεσης ούρων (AUR).

Η συχνότητα χειρουργικών επεμβάσεων σχετιζόμενων με ΚΥΠ μετά από δύο έτη ήταν 4,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 2,2% στην ομάδα του Avodart (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 αναστολείς της 5-άλφα-αναγωγάσης μπορούν να μειώσουν την απώλεια μαλλιών και μπορεί να επάγουν την ανάπτυξη σε άτομα με πρότυπο ανδρικής απώλειας μαλλιών (ανδρική ανδρογενής αλωπεκία).

Λειτουργία θυρεοειδούς

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 τα επίπεδα TSH ήταν μεταβαλλόμενα, μέση διακύμανση 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 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 3374 ανθρωποέτη έκθεσης ασθενών στη δουταστερίδη, και κατά το χρόνο εγγραφής στην 2ετή ανοικτή παράταση, υπήρξαν 2 περιπτώσεις ανδρικού καρκίνου του μαστού που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που ελάμβαναν δουταστερίδη και 1 περίπτωση ασθενούς που ελάμβανε εικονικό φάρμακο. Στις 4ετούς διάρκειας κλινικές δοκιμές CombAT και REDUCE που παρείχαν 17489 ανθρωποέτη έκθεσης ασθενών στη δουταστερίδη και 5027 ανθρωποέτη έκθεσης ασθενών στο συνδυασμό δουταστερίδης

με ταμσουλοζίνη 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 Η.Β. (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 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 ΚΥΠ, δουταστερίδης σε συνδυασμό με ταμσουλοζίνη σε 4844 άνδρες (μελέτη CombAT) η συχνότητα του σύνθετου όρου της καρδιακής ανεπάρκειας στην ομάδα του συνδυασμού (14/1610, 0.9%) ήταν υψηλότερη από ότι στις ομάδες μονοθεραπείας: δουταστερίδη, 4/1623 (0.2%) και ταμσουλοζίνη, 10/1611, (0.6%).

Σε μία ξεχωριστή 4ετή μελέτη σε 8231 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 μεγαλύτερη 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 μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης του σύνθετου όρου καρδιακή ανεπάρκεια στα άτομα που έλαβαν ταυτόχρονα δουταστερίδη και έναν ανταγωνιστή των άλφα₁-αδρενεργικών υποδοχέων (12/1152, 1.0%), συγκριτικά με τα άτομα που έλαβαν δουταστερίδη χωρίς ανταγωνιστή των άλφα₁-αδρενεργικών υποδοχέων (18/2953, 0.6%), εικονικό φάρμακο και άλφα αποκλειστή (1/1399, <0.1%), ή εικονικό φάρμακο χωρίς ανταγωνιστή των άλφα₁-αδρενεργικών υποδοχέων (15/2727, 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 8231 άνδρες ηλικίας 50 έως 75, με προηγούμενη αρνητική βιοψία για καρκίνο του προστάτη και βασική τιμή PSA μεταξύ 2.5 ng/mL και 10.0 ng/mL στη περίπτωση ανδρών ηλικίας 50 έως 60 ετών, ή 3 ng/mL και 10.0 ng/mL στην περίπτωση ανδρών ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών (μελέτη REDUCE), 6.706 άτομα είχαν δεδομένα από βιοψία προστάτου δια βελόνης (πρωτίστως βάσει πρωτοκόλλου) διαθέσιμα για ανάλυση για τον υπολογισμό των τιμών Gleason. 1517 άτομα διαγνώστηκαν με καρκίνο του προστάτη στη μελέτη. Η πλειονότητα καρκίνων του προστάτη που ανιχνεύθηκε με βιοψία και στις δύο θεραπευτικές ομάδες διαγνώστηκε ως χαμηλής κακοήθειας (Gleason 5-6, 70%).

Υπήρξε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνων του προστάτη 8-10 κατά Gleason 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 8-10 κατά Gleason 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 8-10 κατά Gleason 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 για καρκίνο του προστάτη. Το ποσοστό ατόμων που διαγνώστηκε με καρκίνους 8-10 κατά Gleason 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 8-10 κατά Gleason ήταν μικρότερο 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 7-10 κατά Gleason (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, οι συχνότητες καρκίνου 8-10 κατά Gleason ήταν (n=8, 0.5%) για τη δουταστερίδη (n=11, 0.7%) για την ταμσουλοζίνη και (n=5, 0.3%) για τη συνδυασμένη 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 αναγωγάσης 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 Duodart στη σεξουαλική λειτουργία αξιολογήθηκαν σε μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε σεξουαλικά ενεργούς άνδρες με ΚΥΠ (n=243 Duodart, 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 το Duodart, 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 αυτή 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 το συνδυασμό δουταστερίδης-ταμσουλοζίνης και η μονοθεραπεία με δουταστερίδη είναι γνωστό ότι προκαλούν σεξουαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε 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.

Ταμσουλοζίνη

Η ταμσουλοζίνη 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 α_1 -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 ταμσουλοζίνη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

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 ταμσουλοζίνης της δουταστερίδης-ταμσουλοζίνης σε κατάσταση νηστείας συγκριτικά με την κατάσταση μετά από λήψη τροφής. Η τροφή δεν είχε επίδραση στην AUC της ταμσουλοζίνης.

Απορρόφηση

Δουταστερίδη

Μετά την 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.

Ταμσουλοζίνη

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

Μετά από μονή δόση ταμσουλοζίνης σε κατάσταση νηστείας, οι συγκεντρώσεις ταμσουλοζίνης 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%

Ταμσουλοζίνη

Στον άνθρωπο η ταμσουλοζίνη δεσμεύεται κατά 99% περίπου από τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Ο όγκος κατανομής είναι μικρός (περίπου 0,211/kg).

Βιομετασχηματισμός

Δουταστερίδη

Η δουταστερίδη μεταβολίζεται εκτεταμένα *in vivo*. *In vitro*, η δουταστερίδη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα 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 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.

Ταμσουλοζίνη

Στους ανθρώπους δεν υπάρχει καθόλου εναντιομερής βιοτροποποίηση από την υδροχλωρική ταμσουλοζίνη [R(-) ισομερές] προς το S(+) ισομερές. Η υδροχλωρική ταμσουλοζίνη μεταβολίζεται σε μεγάλη έκταση από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 στο ήπαρ και λιγότερο από 10% της δόσης αποβάλλεται αμετάβλητο από τα ούρα. Ωστόσο το φαρμοκοκινητικό προφίλ των μεταβολιτών στους ανθρώπους δεν έχει τεκμηριωθεί. Αποτελέσματα *in vitro* δείχνουν ότι το CYP3A4 και το CYP2D6 συμμετέχουν στο μεταβολισμό της ταμσουλοζίνης 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 ταμσουλοζίνη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5). Οι μεταβολίτες της υδροχλωρικής ταμσουλοζίνης υπόκεινται σε εκτεταμένη σύζευξη με γλυκουρονίδιο ήθειικά πριν την νεφρική απέκκριση.

Αποβολή

Δουταστερίδη

Η κάθαρση 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. 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.

Ταμσουλοζίνη

Η ταμσουλοζίνη 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 ταμσουλοζίνης στο πλάσμα κυμαίνεται από 5 έως 7 ώρες. Λόγω της ελεγχόμενης από το ρυθμό απορρόφησης φαρμακοκινητικής των καψακίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης ταμσουλοζίνης η φαινομενική ημίσεια ζωή της ταμσουλοζίνης 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 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.

Ταμσουλοζίνη

Σύγκριση των τιμών ολικής έκθεσης (AUC) της υδροχλωρικής ταμσουλοζίνης και του χρόνου ημίσειας ζωής δείχνει ότι η φαρμακοκινητική κατανομή της υδροχλωρικής ταμσουλοζίνης μπορεί να είναι ελαφρά παρατεταμένη σε ηλικιωμένους άρρενες συγκριτικά με νεαρούς υγιείς άρρενες εθελοντές. Η ενδογενής κάθαρση είναι ανεξάρτητη από τη δέσμευση της υδροχλωρικής ταμσουλοζίνης με AAG, αλλά περιορίζεται με την πάροδο της ηλικίας, με αποτέλεσμα η συνολική 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 στην 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 εκτιμάται ότι δεν υπάρχει κλινικά σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα της δουταστερίδης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ταμσουλοζίνη

Η φαρμακοκινητική της υδροχλωρικής ταμσουλοζίνης έχει συγκριθεί επί 6 ατόμων με ήπια-μέτρια ($30 \leq CL_{cr} < 70 \text{ mL/min/1,73m}^2$) ή μέτρια-σοβαρή ($10 \leq CL_{cr} < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) νεφρική ανεπάρκεια και 6 φυσιολογικά άτομα ($CL_{cr} > 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$). Ενώ παρατηρήθηκε μία μεταβολή στη συνολική συγκέντρωση υδροχλωρικής ταμσουλοζίνης στο πλάσμα, ως αποτέλεσμα της τροποποιημένης δέσμευσης με την AAG, η αδέσμευτη (ενεργός) συγκέντρωση της υδροχλωρικής ταμσουλοζίνης, όπως και η ενδογενής κάθαρση, παρέμειναν σχετικά σταθερές. Επομένως, ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, δεν χρειάζονται ρύθμιση της δοσολογίας καψακίων υδροχλωρικής ταμσουλοζίνης. Ωστόσο, ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου ($CL_{cr} < 10 \text{ mL/min/1,73m}^2$) δεν έχουν μελετηθεί.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δουταστερίδη

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).

Ταμσουλοζίνη

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

Δουταστερίδη

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-α-αναγωγάσης, έχει παρατηρηθεί ότι η δουταστερίδη προκάλεσε θηλυκοποίηση των αρρένων εμβρύων όταν χορηγήθηκε σε αρουραίους και λαγούς κατά τη διάρκεια της κύησης. Η δουταστερίδη έχει βρεθεί στο αίμα θηλυκών αρουραίων μετά τη 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 ανθρώπινου σπέρματος. Είναι απίθανο ένα άρρεν έμβρυο να επηρεασθεί αρνητικά μετά από μεταφορά δουταστερίδης μέσω σπέρματος.

Ταμσουλοζίνη

Μελέτες γενικής τοξικότητας και γονιδιοτοξικότητας δεν έδειξαν κάποιο ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Σε μελέτες καρκινογένεσης σε επίμυες και ποντίκια η υδροχλωρική ταμσουλοζίνη 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 ταμσουλοζίνης οδήγησαν σε αναστρέψιμη μείωση της γονιμότητας σε άρρενες αρουραίους που αποδόθηκε πιθανώς στις μεταβολές του περιεχομένου των σπερματοζωαρίων ή στην διαταραχή της εκσπερμάτισης. Οι επιδράσεις της ταμσουλοζίνης στον αριθμό των σπερματοζωαρίων ή της λειτουργίας του σπέρματος δεν έχουν αξιολογηθεί.

Η χορήγηση υδροχλωρικής ταμσουλοζίνης σε έγκυες θηλικές αρουραίους και σε μεγαλύτερη από την θεραπευτική δόση δεν έδειξε κίνδυνο για το έμβρυο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περίβλημα σκληρού καψακίου:

Υπρομελλόζη
Carrageenan (E407)
Χλωριούχο κάλιο
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Sunset Yellow (E110)
Κηρός καρναούβης
Άμυλο αραβοσίτου

Περιεχόμενα στο μαλακό καψάκιο δουταστερίδης:

Μονο και διγλυκερίδια καπριλικού / καπρικού οξέος
Βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο (E321)

Περίβλημα μαλακού καψακίου:

Ζελατίνη
Γλυκερόλη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172)
Τριγλυκερίδια μέσης αλύσου
Λεκιθίνη (μπορεί να περιέχει έλαιο σόγιας)

Σφαιρίδια ταμσουλοζίνης:

Κυτταρίνη μικροκρυσταλική
Μεθακρυλικό οξύ – εθυλεστέρας ακρυλικός συμπολυμερές 1:1 διασπορά 30% (περιέχει επίσης πολυσορβικό 80 και λαουρυλοθειικό νάτριο)
Τάλκης
Τριεθυλεστέρας κιτρικός

Μαύρα μελάνια (SW-9010 ή SW-9008):

Κόμμεα λάκκας
Προπυλενογλυκόλη
Οξείδιο σιδήρου μαύρο (E172)
Υδροξείδιο καλίου (μόνο στο μαύρο μελάνι SW-9008)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 έτη

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες από αδιαφανές λευκό πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με κλείσιμο προστασίας για παιδιά από πολυπροπυλένιο με περιτύλιγμα από πολυαιθυλένιο:

7 σκληρά καψάκια σε φιάλη 40 ml

30 σκληρά καψάκια σε φιάλη 100 ml

90 σκληρά καψάκια σε φιάλη 200 ml

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd

Λεωφόρος Κέννεντυ 12-14

1087 Λευκωσία

Κύπρος

Τηλ.: 22 397000

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

20719

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Ιουλίου 2010

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 1 Φεβρουαρίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

3 Δεκεμβρίου 2018