FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dutasterida/Tamsulosina Viatris 0,5 mg/0,4 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 0,5 mg de dutasterida y 0,4 mg de hidrocloruro de tamsulosina (equivalente a 0,367 mg de tamsulosina).

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada cápsula contiene lecitina de soja y propilenglicol

Este medicamento contiene 299,46 mg de propilenglicol en cada cápsula dura, lo que equivale a 4,27 mg/kg.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Dutasterida/Tamsulosina Viatris se presenta en cápsulas de gelatina dura, oblongas, de aproximadamente 21,4 mm × 7,4 mm, con cuerpo marrón y tapa naranja grabadas con C001 en tinta negra.

Cada cápsula dura contiene pellets de liberación modificada de hidrocloruro de tamsulosina y una cápsula de gelatina blanda con dutasterida.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los síntomas de moderados a graves de la hiperplasia benigna de próstata (HBP).

Reducción del riesgo de retención aguda de orina (RAO) y de cirugía en pacientes con síntomas de moderados a graves de HBP.

En la sección 5.1 se puede encontrar información sobre los efectos del tratamiento y las poblaciones de pacientes estudiados en los ensayos clínicos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada)

La dosis recomendada de Dutasterida/Tamsulosina Viatris es una cápsula (0,5 mg/0,4 mg) una vez al día.

Cuando se considere apropiado, Dutasterida/Tamsulosina Viatris se puede utilizar como sustituto de la terapia concomitante de dutasterida más hidrocloruro de tamsulosina para simplificar el tratamiento.

Cuando sea apropiado clínicamente, se puede considerar el cambio directo de la monoterapia con dutasterida o hidrocloruro de tamsulosina por Dutasterida/Tamsulosina Viatris.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el efecto que puede ejercer la insuficiencia renal en la farmacocinética de dutasterida/tamsulosina. No se prevé que sea necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el efecto que puede ejercer la insuficiencia hepática en la farmacocinética de dutasterida/tamsulosina por lo que se debe utilizar con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 4.4 y sección 5.2). El uso de dutasterida/tamsulosina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Dutasterida/tamsulosina está contraindicado en niños menores de 18 años de edad (ver sección 4.3).

Forma de administración

Para uso oral.

Debe indicarse a los pacientes que ingieran las cápsulas enteras, aproximadamente 30 minutos después de la misma comida cada día. Las cápsulas no se deben masticar o abrir. El contacto con el contenido de la cápsula de dutasterida contenida dentro de la cápsula dura puede provocar irritación de la mucosa orofaríngea.

4.3. Contraindicaciones

Dutasterida/Tamsulosina Viatris está contraindicado en:
- mujeres, niños y adolescentes (ver sección 4.6)
- pacientes con hipersensibilidad a los principios activos, a otros inhibidores de la 5-alfa reductasa, o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- pacientes con antecedentes de hipotensión ortostática
- pacientes con insuficiencia hepática grave.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Este medicamento contiene aceite de soja. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento de combinación se debe prescribir tras una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo debido a un posible incremento del riesgo de reacciones adversas (incluyendo insuficiencia cardiaca) y tras haber tenido en cuenta otras opciones de tratamiento alternativas, incluidas las monoterapias.

Cáncer de próstata y tumores de alto grado

El estudio REDUCE, un estudio de 4 años de duración, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, investigó el efecto de 0,5 mg de dutasterida diarios en pacientes con riesgo elevado de padecer cáncer de próstata (incluyendo hombres de 50 a 75 años de edad con niveles de PSA de entre 2,5 a 10 ng/ml y con biopsia prostática negativa 6 meses antes de la inclusión en el estudio) en comparación con placebo. Los resultados de este estudio revelaron una mayor incidencia de cáncer de próstata con valores en la escala de Gleason de 8 a 10 en el grupo de hombres tratados con dutasterida (n=29, 0,9%) en comparación al grupo tratado con placebo (n=19, 0,6%). La relación entre dutasterida y los cánceres de próstata con valores en la escala de Gleason de 8 a 10 no está clara. Por ello, se debe examinar con regularidad a los pacientes en tratamiento con Dutasterida/Tamsulosina Mylan Pharmaceuticals para identificar cáncer de próstata (ver sección 5.1).

Antígeno prostático específico (PSA)

La concentración de antígeno prostático específico en suero (PSA) es un componente importante en la detección del cáncer de próstata. Dutasterida/Tamsulosina Viatris provoca una disminución en la media de los niveles de PSA en suero de aproximadamente un 50% después de 6 meses de tratamiento.

Se debe establecer un nuevo PSA basal después de 6 meses de tratamiento en aquellos pacientes en tratamiento con Dutasterida/Tamsulosina Viatris. Posteriormente, y de forma regular, se recomienda monitorizar los valores de PSA. Cualquier aumento confirmado del nivel más bajo de PSA durante el tratamiento con Dutasterida/Tamsulosina Viatris podría indicar la presencia de cáncer de próstata o la posibilidad de un incumplimiento del tratamiento con Dutasterida/Tamsulosina Viatris y se debe evaluar cuidadosamente, incluso si los valores se encuentran dentro del rango de la normalidad para hombres que no se encuentren en tratamiento con inhibidores de la 5-alfa reductasa (ver sección 5.1). Para la interpretación del valor del PSA en pacientes en tratamiento con dutasterida, se deben intentar conseguir valores de PSA anteriores para poder compararlos.

El tratamiento con Dutasterida/Tamsulosina Viatris no interfiere con el uso del PSA como herramienta de apoyo en el diagnóstico del cáncer de próstata tras haber establecido un nuevo nivel basal.

Los niveles totales de PSA en suero vuelven al estado basal al cabo de 6 meses desde la interrupción del tratamiento. El cociente entre el PSA libre y el total permanece constante incluso bajo la influencia de Dutasterida/Tamsulosina Viatris. Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de PSA libre como ayuda en la detección del cáncer de próstata en hombres en tratamiento con Dutasterida/Tamsulosina Viatris, no parece necesario realizar ningún ajuste en su valor.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Antes de iniciar el tratamiento con Dutasterida/Tamsulosina Viatris, y posteriormente de forma periódica, se debe realizar un tacto rectal, así como otros métodos de evaluación de cáncer de próstata u otras enfermedades que puedan causar los mismos síntomas que la HBP.

Reacciones adversas cardiovasculares

En dos estudios clínicos de 4 años de duración, la incidencia de insuficiencia cardiaca (término compuesto de acontecimientos notificados principalmente como insuficiencia cardiaca e insuficiencia cardiaca congestiva) fue ligeramente mayor entre los sujetos que tomaban la combinación de dutasterida y un antagonista de adrenoreceptores alfa$_1$, principalmente tamsulosina, que entre los sujetos que no tomaban la combinación. Sin embargo, la incidencia de insuficiencia cardiaca fue baja en todos los grupos tratados activamente en comparación con el grupo placebo y otros datos disponibles para dutasterida o antagonistas de adrenoreceptores alfa$_1$ no respaldan la conclusión de un aumento de riesgos cardiovasculares (ver sección 5.1).

Cáncer de mama

En raras ocasiones se han notificado casos de cáncer de mama en hombres que tomaban dutasterida en los ensayos clínicos y durante el periodo poscomercialización. Sin embargo, estudios epidemiológicos no mostraron un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama en hombres con el uso de inhibidores de la 5-alfa reductasa (ver sección 5.1). Los médicos deben instruir a sus pacientes para que ante cualquier cambio en el tejido mamario, como bultos o secreción del pezón, se lo comuniquen de inmediato.

Alteraciones del estado de ánimo y depresión
Se han notificado alteraciones del estado de ánimo tales como estado de ánimo deprimido, depresión y, con menor frecuencia, ideación suicida en pacientes tratados con otro inhibidor de la 5-alfa-reductasa oral. Se debe indicar a los pacientes que soliciten consejo médico si experimentan alguno de estos síntomas.

Insuficiencia renal

El tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor a 10 ml/min) debe realizarse con precaución, ya que no se han realizado estudios en esta población de pacientes.

Hipotensión

Ortostática: al igual que con otros antagonistas de adrenoreceptores alfa$_1$, durante el tratamiento con tamsulosina se puede producir una disminución en la presión arterial, a consecuencia de lo cual, raramente, puede producirse un síncope. Se debe advertir a los pacientes que comiencen el tratamiento con Dutasterida/Tamsulosina Viatris que, ante los primeros síntomas de hipotensión ortostática (mareo, debilidad) deben sentarse o tumbarse hasta que los síntomas hayan desaparecido.

Con el fin de minimizar la posibilidad de desarrollar hipotensión postural, el paciente en tratamiento con antagonistas de adrenoreceptores alfa$_1$ debe estar hemodinámicamente estable antes de comenzar a usar inhibidores de la enzima fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5).

Sintomática: se recomienda tener precaución cuando se administren agentes alfa-bloqueantes adrenérgicos, como la tamsulosina, en combinación con inhibidores de PDE5 (p. ej., sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo). Tanto los antagonistas de adrenoreceptores alfa$_1$ como los inhibidores de PDE5 son vasodilatadores que pueden disminuir la presión arterial. Es posible que el uso concomitante de estos dos tipos de medicamentos pueda causar hipotensión sintomática (ver sección 4.5).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio

En algunos pacientes en tratamiento o previamente tratados con tamsulosina, se ha observado durante la cirugía de cataratas, el Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS, una variante del síndrome de pupila pequeña). El IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la operación. No se recomienda el inicio del tratamiento con Dutasterida/Tamsulosina Viatris en pacientes que tengan programada una cirugía de cataratas.

Durante la evaluación preoperatoria, los cirujanos y equipos de oftalmólogos, deben considerar si los pacientes programados para someterse a cirugía de cataratas, están siendo o han sido tratados con Dutasterida/Tamsulosina Viatris, con el fin de asegurar que se tomarán las medidas adecuadas para controlar el IFIS durante la cirugía.

La interrupción del tratamiento con tamsulosina 1 – 2 semanas previas a una cirugía de cataratas se considera de ayuda de manera anecdótica, pero el beneficio y la duración de la interrupción del tratamiento previo a una cirugía de cataratas todavía no se ha establecido.

Cápsulas rotas

Dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo tanto, las mujeres, los niños y los adolescentes deben evitar el contacto con las cápsulas rotas (ver sección 4.6). Si se produce el contacto con cápsulas rotas, se debe lavar inmediatamente la zona afectada con agua y jabón.

Inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6

La administración concomitante de hidrocloruro de tamsulosina con inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej. ketoconazol) o, en menor medida, con inhibidores potentes de CYP2D6 (p. ej. paroxetina) puede aumentar la exposición a tamsulosina (ver sección 4.5). Por lo tanto, no se recomienda el uso de hidrocloruro de tamsulosina en pacientes en tratamiento con inhibidores potentes de CYP3A4 y se debe utilizar con precaución en pacientes en tratamiento con inhibidores moderados de CYP3A4, inhibidores potentes o moderados de CYP2D6, una combinación de ambos inhibidores CYP3A4 y CYP2D6 o en pacientes que se conozca que sean metabolizadores lentos de CYP2D6.

Insuficiencia hepática

Dutasterida/tamsulosina no se ha estudiado en pacientes con alteraciones hepáticas. Se debe tener cuidado en la administración de Dutasterida/Tamsulosina Viatris en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

Este medicamento contiene 299,46 mg de propilenglicol en cada cápsula dura equivalente a 4,27 mg/kg.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas con dutasterida/tamsulosina. La siguiente información recoge los datos disponibles de cada uno de sus componentes por separado.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Dutasterida

Para obtener información sobre el descenso de los niveles de PSA sérico durante el tratamiento con dutasterida y directrices relativas a la detección del cáncer de próstata, ver sección 4.4.

Efectos de otros fármacos en la farmacocinética de dutasterida

Dutasterida se elimina fundamentalmente en forma de metabolitos. Los estudios *in vitro* indican que su metabolismo está catalizado por CYP3A4 y CYP3A5. No se ha realizado ningún estudio formal sobre la interacción con inhibidores potentes del CYP3A4. Sin embargo, en un estudio farmacocinético poblacional, las concentraciones de dutasterida en suero fueron una media de 1,6 a 1,8 veces superior, respectivamente, en un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con verapamilo o diltiazem (inhibidores moderados del CYP3A4 e inhibidores de la glicoproteína P) frente a otros pacientes.

La combinación a largo plazo de dutasterida con fármacos inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 (p. ej., ritonavir, indinavir, nefazodona, itraconazol, ketoconazol administrados por vía oral) puede aumentar las concentraciones de dutasterida en suero. No es probable que se produzca una inhibición adicional de la 5-alfa-reductasa durante exposiciones crecientes de dutasterida. Sin embargo, se puede considerar la posibilidad de reducir la frecuencia de dosificación de dutasterida si se observan efectos adversos. Debe tenerse en cuenta que en el caso de inhibición enzimática, la larga vida media puede prolongarse todavía más y puede llevar más de 6 meses de tratamiento concomitante para alcanzar un nuevo estado de equilibrio.

La administración de 12 g de colestiramina una hora después de la administración de una dosis única de 5 mg de dutasterida no afectó a la farmacocinética de dutasterida.

Efectos de dutasterida en la farmacocinética de otros fármacos

En un pequeño estudio (n=24) de dos semanas de duración en hombres sanos, dutasterida (0,5 mg administrada diariamente) no afectó a la farmacocinética de tamsulosina o terazosina. Además, en este estudio no se observó evidencia de interacción farmacodinámica alguna.

Dutasterida no tiene ningún efecto en la farmacocinética de warfarina o de digoxina. Esto indica que dutasterida no induce/inhibe al CYP2C9 o al transportador de glicoproteína P. Los estudios de interacción *in vitro* indican que dutasterida no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4.

Tamsulosina

La administración concomitante de hidrocloruro de tamsulosina con medicamentos que pueden producir una disminución de la presión arterial, incluyendo anestésicos, inhibidores de la enzima PDE5 y otros antagonistas de adrenoreceptores $alfa_1$, podría causar un aumento de los efectos hipotensores. Dutasterida/tamsulosina no debe utilizarse en combinación con otros antagonistas de adrenoreceptores $alfa_1$.

La administración concomitante de hidrocloruro de tamsulosina y ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A4) produjo un aumento de la C_{max} y el AUC (área bajo la curva) de hidrocloruro de tamsulosina por un factor de 2,2 y 2,8 respectivamente. La administración concomitante de hidrocloruro de tamsulosina y paroxetina (un inhibidor potente de CYP2D6) produjo un aumento de la C_{max} y el AUC de hidrocloruro de tamsulosina por un factor de 1,3 y 1,6 respectivamente. Cuando hidrocloruro de tamsulosina se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP3A4, es de esperar un incremento similar en la exposición

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

a hidrocloruro de tamsulosina en metabolizadores lentos del CYP2D6 en comparación con metabolizadores extensivos de CYP2D6. Los efectos de la coadministración de inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6 con hidrocloruro de tamsulosina no se han evaluado clínicamente, sin embargo existe la posibilidad de un aumento significativo en la exposición a tamsulosina (ver sección 4.4).

La administración concomitante de hidrocloruro de tamsulosina (0,4 mg) y cimetidina (400 mg cada seis horas durante seis días) produjo un descenso en el aclaramiento (26%) y un aumento en el AUC (44%) de hidrocloruro de tamsulosina. Se debe tener especial precaución cuando se administre dutasterida/tamsulosina en combinación con cimetidina.

No se ha realizado un estudio de interacción definitivo entre hidrocloruro de tamsulosina y warfarina. Los resultados de estudios limitados *in vitro* e *in vivo* no son concluyentes. Sin embargo, el diclofenaco y la warfarina pueden aumentar la velocidad de eliminación de la tamsulosina. La administración concomitante de warfarina y hidrocloruro de tamsulosina debe realizarse con precaución.

No se han descrito interacciones en la administración simultánea de hidrocloruro de tamsulosina con atenolol, enalapril, nifedipino o teofilina. El uso concomitante con furosemida provoca una caída de los niveles de tamsulosina en plasma, pero como los niveles permanecen en los rangos normales, la posología no necesita ser ajustada.

In vitro, la fracción libre de tamsulosina en plasma humano no se ve modificada por diazepam, propranolol, triclormetiazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenaco, glibenclamida y simvastatina. Tampoco la tamsulosina modifica las fracciones libres de diazepam, propranolol, triclormetiazida ni clormadinona.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

La utilización de Dutasterida/Tamsulosina Viatris está contraindicada en mujeres. No se han realizado estudios para investigar los efectos de dutasterida/tamsulosina durante el embarazo, lactancia y fertilidad. La siguiente información refleja los datos obtenidos de los estudios realizados a los componentes por separado (ver sección 5.3).

Embarazo

Al igual que el resto de los inhibidores de la 5-alfa reductasa, dutasterida inhibe la conversión de testosterona a dihidrotestosterona y puede, si se administra a una mujer que gesta un feto masculino, inhibir el desarrollo de los órganos genitales externos del feto (ver sección 4.4). Se han encontrado pequeñas cantidades de dutasterida en el semen de sujetos que recibían dutasterida. Se desconoce si un feto masculino se puede ver afectado negativamente, si su madre se ve expuesta al semen de un paciente tratado con dutasterida (el riesgo es mayor durante las primeras 16 semanas de embarazo).

Como ocurre con todos los inhibidores de la 5-alfa reductasa, se recomienda que el paciente evite la exposición de su compañera al semen mediante la utilización de un preservativo cuando su compañera esté o pueda estar embarazada.

La administración de hidrocloruro de tamsulosina en ratas y conejos hembras preñadas no evidenció daño fetal.

Para más información sobre datos preclínicos, ver sección 5.3.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Lactancia

Se desconoce si dutasterida o tamsulosina se excretan por leche materna.

Fertilidad

Se ha notificado que dutasterida afecta a las características del semen (reducción del recuento de espermatozoides, volumen de semen y motilidad de los espermatozoides) de hombres sanos (ver sección 5.1). No puede excluirse la posibilidad de que se reduzca la fertilidad masculina.

No se han evaluado los efectos del hidrocloruro de tamsulosina en el recuento de espermatozoides o en la función del esperma.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos que dutasterida/tamsulosina puede ocasionar en la capacidad para conducir o para utilizar maquinaria. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes que estén tomando dutasterida/tamsulosina de la posible presentación de síntomas asociados a la hipotensión ortostática, tal como mareo.

4.8. Reacciones adversas

Los datos que se presentan a continuación hacen referencia a la coadministración de dutasterida y tamsulosina a través del análisis realizado durante 4 años del estudio CombAT (Combinación Avidart y Tamsulosina), una comparación de dutasterida 0,5 mg y tamsulosina 0,4 mg, administrados una vez al día durante cuatro años como coadministración o como monoterapia. Se ha demostrado que existe bioequivalencia entre Dutasterida/Tamsulosina Viatris y la coadministración de dutasterida y tamsulosina (ver sección 5.2). La información sobre los perfiles de eventos adversos de los componentes por separado (dutasterida y tamsulosina) se muestran a continuación. Se debe tener en cuenta que no todos los eventos adversos notificados de los componentes por separado han sido notificados con dutasterida/tamsulosina. Aún así, estos eventos adversos han sido incluidos para proporcionar información al médico.
Los resultados a 4 años del estudio CombAT han mostrado que la incidencia de cualquier reacción adversa, juzgada como tal por el investigador durante el primer, segundo, tercer y cuarto año de tratamiento, fue respectivamente de un 22%, 6%, 4% y 2% para la terapia de combinación dutasterida + tamsulosina, 15%, 6%, 3% y 2% para la monoterapia con dutasterida y un 13%, 5%, 2% y 2% para la monoterapia con tamsulosina. La mayor incidencia de reacciones adversas en el grupo en terapia con la combinación en el primer año de tratamiento fue debida a una incidencia mayor en este grupo de los trastornos del aparato reproductor, específicamente los trastornos en la eyaculación.

En la tabla que figura a continuación, se muestran los acontecimientos adversos relacionados con el fármaco, a juicio del investigador, comunicados con una incidencia superior o igual al 1% durante el primer año de tratamiento en el estudio CombAT, estudios clínicos de las monoterapias en HBP y el estudio REDUCE.
Adicionalmente, a continuación se incluyen los efectos adversos de tamsulosina en base a la información disponible y de dominio público. La frecuencia de los efectos adversos puede aumentar cuando se administra la terapia de combinación.

Las frecuencias de las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos son:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras(≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000). Dentro de cada agrupación de Clasificación de Órganos del Sistema, los eventos adversos se presentan en orden decreciente según la gravedad.

Clasificación de órganos del sistema	**Reacciones adversas**	**Dutasterida + tamsulosina**	**Dutasterida**	**Tamsulosina**
Trastornos del sistema nervioso	Síncope	-	-	Raro
	Mareo	Frecuente	-	Frecuente
	Dolor de cabeza	-	-	Poco frecuente
Trastornos cardiacos	Insuficiencia cardiaca (término compuesto[1])	Poco frecuente	Poco frecuente[d]	-
	Palpitaciones	-	-	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática	-	-	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rinitis	-	-	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	-	-	Poco frecuente
	Diarrea	-	-	Poco frecuente
	Náuseas	-	-	Poco frecuente
	Vómitos	-	-	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema	-	-	Raro
	Síndrome de Stevens-Johnson	-	-	Muy raro
	Urticaria	-	-	Poco frecuente
	Erupción	-	-	Poco frecuente
	Prurito	-	-	Poco frecuente
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Priapismo	-	-	Muy raro
	Impotencia[3]	Frecuente	Frecuente[b]	-
	Libido alterada (disminución)[3]	Frecuente	Frecuente[b]	-
	Trastornos de la eyaculación[3 ^]	Frecuente	Frecuente[b]	Frecuente
	Alteraciones de la mama	Frecuente	Frecuente[b]	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	-	-	Poco frecuente

[a] Dutasterida + tamsulosina: información procedente del estudio CombAT - las frecuencias de estos eventos adversos disminuyen durante el periodo de tratamiento, desde el primer hasta el cuarto año.

[b] Dutasterida: información procedente de los estudios clínicos en HBP con monoterapias.

[c] Tamsulosina: información procedente del Core Safety Profile Europeo de Tamsulosina.

[d] Estudio REDUCE (ver sección 5.1).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

[1] El término compuesto insuficiencia cardiaca comprende: insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia cardiaca, insuficiencia ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca aguda, shock cardiogénico, insuficiencia ventricular izquierda aguda, insuficiencia ventricular derecha, insuficiencia ventricular derecha aguda, insuficiencia ventricular, insuficiencia cardiopulmonar, cardiomiopatía congestiva.

[2] Incluye dolor mamario a la palpación y aumento del tamaño de la mama.

[3] Estos eventos adversos sexuales están asociados al tratamiento con dutasterida (incluyendo monoterapia y combinación con tamsulosina). Estos eventos adversos pueden persistir tras la suspensión del tratamiento. No se conoce el papel de la dutasterida en esta persistencia.

[^] Incluye disminución del volumen de semen.

OTROS DATOS

El estudio REDUCE reveló una mayor incidencia de cáncer de próstata con valores en la escala de Gleason de 8 a 10 en el grupo tratado con dutasterida frente al grupo tratado con placebo (ver secciones 4.4 y 5.1). No se ha establecido si el efecto de la dutasterida en la reducción del volumen prostático u otros factores relacionados del estudio ha podido tener impacto en los resultados del mismo.

Durante los ensayos clínicos y el uso poscomercialización se ha notificado: cáncer de mama en hombres (ver sección 4.4).

Datos poscomercialización

Los eventos adversos a nivel mundial recogidos tras la comercialización del producto se identificaron a partir de informes espontáneos; por lo tanto, la incidencia real no se conoce.

Dutasterida

Trastornos del sistema inmunológico
Frecuencia no conocida: reacciones alérgicas, incluyendo erupciones, prurito, urticaria, edema localizado y angioedema.

Trastornos psiquiátricos
Frecuencia no conocida: depresión

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Poco frecuente: alopecia (principalmente pérdida de pelo corporal), hipertricosis.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Frecuencia no conocida: dolor e hinchazón testicular.

Tamsulosina

Durante la vigilancia poscomercialización, se ha asociado la terapia con antagonistas de adrenoreceptores $alfa_1$, incluyendo la tamsulosina, a la aparición del Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS), una variante del síndrome de pupila pequeña, durante la cirugía de cataratas (ver sección 4.4).

Adicionalmente se han notificado fibrilación auricular, arritmia, taquicardia, disnea, epistaxis, visión borrosa, deterioro visual, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, problemas de eyaculación, eyaculación retrógrada, incapacidad para eyacular y boca seca asociadas al uso de tamsulosina. La

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

frecuencia de los eventos y el papel que juega la tamsulosina en su causalidad no puede ser determinado de forma fiable.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

No se dispone de información sobre los efectos que dutasterida/tamsulosina pueda provocar en caso de sobredosificación. En las siguientes declaraciones, se refleja la información disponible para los componentes por separado.

Dutasterida

En estudios de dutasterida realizados en voluntarios, se han administrado dosis únicas diarias de dutasterida de hasta 40 mg/día (80 veces la dosis terapéutica) durante 7 días sin problemas significativos de seguridad. En los estudios clínicos, se han administrado dosis diarias de 5 mg a los pacientes durante 6 meses sin efectos adversos adicionales a los observados a la dosis terapéutica de 0,5 mg. No hay antídoto específico para dutasterida; por lo tanto, ante una sospecha de sobredosis debe administrarse un tratamiento sintomático y de apoyo.

Tamsulosina

Se ha comunicado un caso de sobredosis aguda con 5 mg de hidrocloruro de tamsulosina. Se observó hipotensión aguda (presión sanguínea sistólica de 70 mm Hg), vómitos y diarrea, que se trataron con reposición de líquidos pudiendo dar de alta al paciente ese mismo día. En caso de que se produzca hipotensión aguda después de una sobredosis, debe proporcionarse soporte cardiovascular. La presión arterial y la frecuencia cardiaca se normalizan cuando el paciente adopta una posición en decúbito. En caso de que con esta medida no se consiga el efecto deseado, puede recurrirse a la administración de expansores del plasma y vasopresores cuando sea necesario. Debe monitorizarse la función renal y aplicar medidas de soporte general. No es probable que la diálisis sea de alguna ayuda, ya que la tamsulosina presenta un elevado grado de unión a proteínas plasmáticas.

Pueden tomarse medidas, tales como emesis, para impedir la absorción. Cuando se trate de cantidades importantes, puede procederse a lavado gástrico y a la administración de carbón activado y de un laxante osmótico, tal como sulfato sódico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: urológicos, antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos, código ATC: G04CA52.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Dutasterida/tamsulosina es una combinación de dos medicamentos: dutasterida, un inhibidor dual de la 5-alfa reductasa (5-ARI) e hidrocloruro de tamsulosina, un antagonista de los adrenoreceptores α_{1a} y α_{1d}. Estos medicamentos tienen mecanismos de acción complementarios que mejoran rápidamente los síntomas, el flujo urinario y reducen el riesgo de retención aguda de orina (RAO) y la necesidad de cirugía relacionada con la HBP.

Dutasterida inhibe tanto las isoenzimas 5-alfa reductasas de tipo 1 como las de tipo 2, responsables de la conversión de testosterona a dihidrotestosterona (DHT). DHT es el principal andrógeno responsable del crecimiento y desarrollo de la HBP. La tamsulosina inhibe los receptores adrenérgicos α_{1a} y α_{1d} en el músculo liso del estroma prostático y el cuello de la vejiga. Aproximadamente el 75% de los receptores α_1 en la próstata son del subtipo α_{1a}.

Coadministración de dutasterida con tamsulosina

A continuación se presenta la información disponible sobre la terapia combinada de administración de dutasterida y tamsulosina.

Se ha estudiado dutasterida 0,5 mg/día (n=1.623), tamsulosina 0,4 mg/día (n=1.611) o la coadministración de dutasterida 0,5 mg más tamsulosina 0,4 mg (n=1.610) en sujetos varones con sintomatología moderada a grave de HBP, con próstatas ≥ 30 ml y valores de PSA entre 1,5 – 10 ng/ml en un ensayo clínico de 4 años de duración, multicéntrico, multinacional, aleatorizado doble ciego y de grupos paralelos.
Aproximadamente el 53% de los sujetos habían sido tratados previamente con un inhibidor de la 5-alfa reductasa o un antagonista de adrenoreceptores alfa$_1$. La variable principal de eficacia durante los primeros 2 años de tratamiento fue el cambio en la Puntuación Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS), un cuestionario de 8 preguntas basado en el Índice de Síntomas de la Asociación Urológica Americana (AUA-SI) más una pregunta adicional sobre calidad de vida.
Las variables secundarias de eficacia a los 2 años incluían el flujo máximo urinario (Q_{max}) y el volumen prostático. La combinación alcanzó significación en el IPSS desde el mes 3 en comparación con dutasterida y desde el mes 9 en comparación con tamsulosina. En cuanto al Q_{max} la combinación alcanzó significación desde el mes 6 en comparación tanto con dutasterida como con tamsulosina.

La combinación de dutasterida y tamsulosina proporciona una mejoría superior en los síntomas que cada componente por separado. Tras 2 años de tratamiento, la terapia con la coadministración mostró una mejora estadísticamente significativa en la media ajustada en los síntomas desde los valores basales de -6,2 unidades.

La mejora en la media ajustada de la tasa de flujo desde el estado basal fue 2,4 ml/s para la terapia con la coadministración, 1,9 ml/s para la terapia con dutasterida y 0,9 ml/s para la terapia con tamsulosina. La mejora en la media ajustada desde el estado basal en el Índice de Impacto de la HBP (IIH) fue de -2,1 unidades para la terapia con la coadministración, -1,7 para la terapia con dutasterida y -1,5 para la terapia con tamsulosina. Estas mejoras en la tasa de flujo y IIH fueron estadísticamente significativas para la terapia con la coadministración en comparación con las dos monoterapias.

La reducción en el volumen prostático total y el volumen de la zona de transición después de 2 años de tratamiento fue estadísticamente significativa para la terapia con la coadministración en comparación con la tamsulosina en monoterapia.

La variable principal de eficacia a los 4 años de tratamiento fue el tiempo hasta el primer episodio de RAO o cirugía relacionada con la HBP. Después de 4 años de tratamiento, la terapia de combinación redujo de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

manera estadísticamente significativa el riesgo de RAO o cirugía relacionada con la HBP (65,8% de reducción en el riesgo p < 0,001 [IC 95%: 54,7% a 74,1%]) en comparación con la monoterapia con tamsulosina. La incidencia de RAO o cirugía relacionada con la HBP en el cuarto año fue del 4,2% para la terapia de combinación y del 11,9% para tamsulosina (p < 0,001). En comparación con dutasterida en monoterapia, la terapia de combinación redujo el riesgo de RAO o cirugía relacionada con la HBP en un 19,6% (p=0,18 [IC 95%: -10,9% a 41,7%]). La incidencia de RAO o cirugía relacionada con la HBP en el cuarto año fue de 5,2% para dutasterida.

Las variables secundarias de eficacia después de 4 años de tratamiento fueron el tiempo hasta la progresión clínica (definida como una combinación de: el deterioro del IPSS por ≥ 4 puntos, los eventos de RAO asociados a HBP, incontinencia, infección del tracto urinario [TU]e insuficiencia renal) el cambio en la Puntuación Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS), la tasa máxima del flujo urinario (Q_{max}) y el volumen prostático. El IPSS es un cuestionario de 8 preguntas basado en el AUA-SI más una pregunta adicional sobre calidad de vida. A continuación se muestran los resultados tras los 4 años de tratamiento:

Parámetro	**Tiempo hasta el análisis**	**Combinación**	**Dutasterida**	**Tamsulosina**
RAO o cirugía relacionada con la HBP (%)	Incidencia en el mes 48	4,2	5,2	11,9a
Progresión clínica* (%)	Mes 48	12,6	17.8b.	21,5a
IPSS (unidades)	[Valores basales] Mes 48 (Cambio respecto del valor basal)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8A
Q_{max} (ml/s)	[Valores basales] Mes 48 (Cambio respecto del valor basal)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Volumen prostático (ml)	[Valores basales] Mes 48 (% de cambio respecto del valor basal)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Volumen de la zona transicional prostática (ml)#	[Valores basales] Mes 48 (% de cambio respecto del valor basal)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
Índice de Impacto de la HBP (IIH) (unidades)	[Valores basales] Mes 48 (Cambio respecto del valor basal)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
Pregunta 8 del IPSS (Estado de salud relacionado con la HBP) (unidades)	[Valores basales] Mes 48 (Cambio respecto del valor basal)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Los valores basales son valores medios y los cambios desde el inicio están ajustados a la media de los cambios.

* La progresión clínica se define como una combinación de: deterioro del IPSS por ≥ 4 puntos, los eventos de RAO asociados a HBP, incontinencia, infección del tracto urinario (ITU) e insuficiencia renal.

\# Medido en centros seleccionados (13% de los pacientes aleatorizados)

a. La combinación alcanzó significación (p < 0,001) vs. tamsulosina en el mes 48

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

b. La combinación alcanzó significación (p < 0,001) vs. dutasterida en el mes 48.

Dutasterida

Se ha estudiado dutasterida 0,5 mg/día o placebo en 4.325 sujetos varones con sintomatología moderada a grave de HBP, con próstatas ≥ 30 ml y valores de PSA entre 1,5 – 10 ng/ml en tres ensayos clínicos de eficacia primaria de 2 años de duración, multicéntricos, multinacionales, controlados con placebo y doble ciego. Después, los estudios continuaron con una extensión abierta hasta 4 años con todos los pacientes que permanecieron en el estudio recibiendo dutasterida a la misma dosis de 0,5 mg. El 37% de los pacientes aleatorizados desde el principio a placebo y el 40% de los pacientes aleatorizados a dutasterida finalizaron el estudio a 4 años. La mayoría (71%) de los 2.340 sujetos en la extensión abierta, completaron los 2 años adicionales del tratamiento abierto.

Las variables de eficacia clínica más importantes fueron el Índice de Síntomas de la Asociación Urológica Americana (AUA-SI), flujo urinario máximo (Q_{max}) y la incidencia de retención aguda de orina y de cirugía relacionada con la HBP.

AUA-SI es un cuestionario de siete preguntas sobre síntomas relacionados con la HBP con una puntuación máxima de 35. La puntuación media en el periodo basal fue de 17 puntos aproximadamente. Después de seis meses, uno y dos años de tratamiento el grupo tratado con placebo presentó una mejoría media de 2,5, 2,5 y 2,3 puntos, respectivamente mientras que el grupo tratado con dutasterida mejoró 3,2, 3,8 y 4,5 puntos, respectivamente. Las diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas. La mejoría en AUA-SI observada durante los 2 primeros años de tratamiento doble ciego se mantuvo durante un periodo adicional de 2 años con estudios abiertos de continuación.

Q_{max} (flujo urinario máximo)

En los estudios, el Q_{max} medio en el periodo basal fue 10 ml/s aproximadamente (Q_{max} normal ≥ 15 ml/s). Después de uno y dos años de tratamiento, el flujo en el grupo tratado con placebo había mejorado 0,8 y 0,9 ml/s, respectivamente y 1,7 y 2,0 ml/s, respectivamente en el grupo tratado con dutasterida. La diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa a partir del mes 1 hasta el mes 24. El incremento del flujo urinario máximo observado durante los 2 primeros años de tratamiento doble ciego se mantuvo durante un periodo adicional de 2 años en estudios abiertos de continuación.

Retención aguda de orina y cirugía

Después de dos años de tratamiento, la incidencia de RAO fue 4,2% en el grupo tratado con placebo frente a 1,8% en el grupo tratado con dutasterida (57% de reducción del riesgo). Esta diferencia es estadísticamente significativa y quiere decir que 42 pacientes (IC 95%: 30-73) necesitan ser tratados durante dos años para evitar un caso de RAO.

La incidencia de cirugía después de dos años fue 4,1% en el grupo tratado con placebo y 2,2% en el grupo tratado con dutasterida (48% de reducción del riesgo). Esta diferencia es estadísticamente significativa y quiere decir que 51 pacientes (IC 95%: 33-109) necesitan ser tratados durante dos años para evitar una intervención quirúrgica.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Distribución del pelo

Durante el programa de fase III, no se ha estudiado formalmente el efecto de dutasterida en la distribución del pelo, sin embargo, los inhibidores de la 5-alfa reductasa pueden reducir la pérdida de pelo e inducir el crecimiento en sujetos con un patrón masculino de pérdida de pelo (alopecia androgénica masculina).

Función tiroidea

La función tiroidea se ha evaluado en un estudio de un año en hombres sanos. Los niveles de tiroxina libre se mantuvieron estables durante el tratamiento con dutasterida pero los niveles de TSH aumentaron ligeramente (unos 0,4 MCUI/ml) en comparación con placebo al final del año de tratamiento. Sin embargo, como los niveles de TSH fueron variables, los intervalos medios de TSH (1,4-1,9 MCUI/ml) se mantuvieron dentro de los límites normales (0,5-5/6 MCUI/ml), los niveles de tiroxina libres se mantuvieron estables dentro del intervalo normal y similares tanto en el grupo placebo como en el tratado con dutasterida, los cambios en los niveles de TSH no se consideraron clínicamente significativos. En los ensayos clínicos no se ha observado evidencia de que dutasterida afecte de manera adversa a la función tiroidea.

Cáncer de mama

En los ensayos clínicos de 2 años, que han proporcionado una exposición de dutasterida de 3.374 pacientes-año, y en la extensión de 2 años abierta del estudio en el momento del registro, se han notificado dos casos de cáncer de mama en hombres en pacientes tratados con dutasterida y un caso en un paciente que recibió placebo. En los ensayos clínicos de 4 años de duración CombAT y REDUCE, que han proporcionado una exposición de dutasterida de 17.489 pacientes-año y una exposición a la combinación de dutasterida y tamsulosina de 5.027 pacientes-año, no se notificaron casos de cáncer de mama en ninguno de los grupos de tratamiento.

Según bases de datos sanitarias, dos estudios epidemiológicos de casos y controles, uno llevado a cabo en EE. UU. (n=339 casos de cáncer de mama y n=6.780 controles) y otro en Reino Unido (n=398 casos de cáncer de mama y n=3.930 controles) no mostraron incremento del riesgo de desarrollar cáncer de mama en hombres con el uso de 5-ARIs (ver sección 4.4).
Los resultados del primer estudio no identificaron una asociación positiva para el cáncer de mama en hombres (riesgo relativo para ≥ 1 año de uso antes del diagnóstico de cáncer de mama en comparación con < 1 año de uso: 0,70: IC 95%: 0,34, 1,45). En el segundo estudio los *odds ratio* estimados para cáncer de mama asociado al uso de 5-ARIs en comparación con el no uso fue 1,08: IC 95%: 0,62, 1,87).

La relación causal entre la aparición de cáncer de mama en hombres y el uso de dutasterida a largo plazo no se ha establecido.

Efectos sobre la fertilidad masculina:

Se han estudiado los efectos de dutasterida 0,5 mg/día en las características del semen en voluntarios sanos con edades comprendidas entre los 18 y los 52 años (dutasterida n=27, placebo n=23) durante 52 semanas de tratamiento y 24 semanas de seguimiento postratamiento. El tratamiento con dutasterida produjo una reducción media del recuento total de espermatozoides, volumen de semen y motilidad de los espermatozoides de un 23%, 26% y 18%, respectivamente en la semana 52 una vez se ajustaron los datos por los cambios en los valores respecto a la situación basal del grupo placebo. Ni la concentración de espermatozoides, ni la morfología del espermatozoide se vieron afectadas. Tras las 24 semanas de seguimiento, la variación media del recuento total de espermatozoides continuó siendo un 23% inferior

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

respecto de la situación basal en el grupo tratado con dutasterida. Los valores medios de todos los parámetros permanecieron dentro de sus márgenes normales durante todo el tratamiento y seguimiento, y no cumplieron los requerimientos predefinidos para considerarse un cambio clínicamente significativo (30%). Sin embargo, en la semana 52, dos pacientes tratados con dutasterida tuvieron un descenso mayor de un 90% en el recuento de espermatozoides con respecto a la situación basal, experimentando una recuperación parcial en la semana 24 de seguimiento. No puede excluirse la posibilidad de que se reduzca la fertilidad masculina.

Reacciones adversas cardiovasculares

En un estudio de 4 años de HBP en el que se administró dutasterida en combinación con tamsulosina a 4.844 hombres (estudio CombAT), la incidencia del término compuesto insuficiencia cardiaca en el grupo de combinación (14/1.610; 0,9%) fue mayor que en cualquiera de los grupos que recibieron monoterapia: dutasterida (4/1.623; 0,2%) y tamsulosina (10/1.611; 0,6%).

En otro estudio de 4 años de duración, 8.231 hombres de edades comprendidas entre 50 y 75 años, con biopsia negativa para cáncer de próstata previa al estudio y un PSA basal de entre 2,5 ng/ml y 10,0 ng/ml, en el caso de hombres de entre 50 y 60 años, o de entre 3,0 ng/ml y 10,0 ng/ml, en el caso de hombres mayores de 60 años (estudio REDUCE), hubo una mayor incidencia del término compuesto insuficiencia cardiaca en sujetos que tomaban 0,5 mg de dutasterida una vez al día (30/4.105; 0,7%) en comparación con los sujetos que tomaban placebo (16/4.126; 0,4%). Un análisis *post-hoc* de este estudio demostró una mayor incidencia del término compuesto insuficiencia cardiaca en sujetos que tomaban dutasterida y un antagonista de adrenoreceptores $alfa_1$ de manera concomitante (12/1.152; 1,0%), en comparación con los sujetos que tomaban dutasterida sin antagonista de adrenoreceptores alfa 1(18/2.953; 0,6%), placebo y un antagonista de adrenoreceptores alfa 1 (1/1.399; < 0,1%), o placebo sin antagonista de adrenoreceptores $alfa_1$ (15/2.727; 0,6%).

En un metaanálisis de 12 estudios clínicos aleatorizados (n=18.802), controlados con placebo o con comparador control que evaluaban los riesgos de desarrollar reacciones adversas cardiovasculares por el uso de dutasterida (en comparación con controles) no se encontró un aumento estadísticamente significativo consistente en el riesgo de insuficiencia cardiaca (RR 1,05; IC 95%: 0,71, 1,57), infarto agudo de miocardio (RR 1,00; IC 95%: 0,77, 1,30) o accidente cerebrovascular (RR 1,20; IC 95%: 0,88, 1,64).

Cáncer de próstata y tumores de alto grado

En un estudio comparativo de 4 años de dutasterida frente a placebo, 8.231 hombres de edades comprendidas entre 50 y 75 años, con biopsia negativa para cáncer de próstata previa al estudio y un PSA basal de entre 2,5 ng/ml y 10,0 ng/ml, en el caso de hombres de entre 50 y 60 años, o de entre 3,0 ng/ml y 10,0 ng/ml, en el caso de hombres mayores de 60 años (estudio REDUCE), a 6.706 sujetos se les realizó una biopsia con aguja (requisito primario del protocolo) para tener datos de análisis y determinar los valores de Gleason. 1.517 sujetos fueron diagnosticados con cáncer de próstata durante el estudio. La mayoría de los cánceres de próstata detectables por biopsia en ambos grupos de tratamiento fueron diagnosticados como de bajo grado (Gleason 5-6; 70%).

La incidencia de cáncer de próstata con Gleason 8-10 fue mayor en el grupo de dutasterida (n=29; 0,9%) que en el grupo placebo (n=19; 0,6%) (p=0,15). En los años 1-2, el número de sujetos con cánceres con Gleason 8-10 fue similar en el grupo de dutasterida (n=17; 0,5%) y en el grupo placebo (n=18; 0,5%). En los años 3-4, se diagnosticaron más cánceres con Gleason 8-10 en el grupo dutasterida (n=12; 0,5%) que en el grupo placebo (n=1; < 0,1%) (p=0,0035). No se dispone de datos sobre los efectos de dutasterida en

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

hombres con riesgo de sufrir cáncer de próstata más allá de 4 años. El porcentaje de sujetos diagnosticados con cánceres con Gleason 8-10 fue consistente a lo largo de los periodos de tiempo del estudio (años 1-2 y años 3-4) en el grupo dutasterida (0,5% en cada periodo de tiempo), mientras que en el grupo de placebo, el porcentaje de sujetos diagnosticados con cánceres con Gleason 8-10 fue más bajo durante los años 3-4 que en los años 1-2 (< 0,1% versus 0,5%, respectivamente) (ver sección 4.4). No hubo diferencia en la incidencia de cánceres con Gleason 7-10 (p=0,81).

El estudio adicional de seguimiento de 2 años del estudio REDUCE no identificó nuevos casos de cáncer de próstata con valores de la escala de Gleason de 8 a 10.

En un estudio de 4 años de HBP (estudio CombAT), en el cual el protocolo no exigía realizar biopsias y todos los diagnósticos de cáncer de próstata se basaron en biopsias causales, las tasas de cánceres con Gleason 8-10 fueron (n=8; 0,5%) para dutasterida, (n=11; 0,7%) para tamsulosina y (n=5; 0,3%) para la terapia de combinación.

Cuatro estudios epidemiológicos diferentes basados en la población (dos de los cuales se basaron en una población total de 174.895, uno con una población de 13.892 y otro con una población de 38.058) mostraron que el uso de inhibidores de la 5-alfa reductasa no está asociado a la aparición de cáncer de próstata de alto grado, ni a cáncer de próstata ni a la mortalidad en general.

La relación entre dutasterida y cáncer de próstata de alto grado no está clara.

Efectos sobre la función sexual:

Los efectos de la combinación dutasterida/tamsulosina a dosis fija sobre la función sexual fueron evaluados en un estudio doble ciego, controlado con placebo en hombres sexualmente activos con HBP (n=243 combinación dutasterida/tamsulosina, n=246 placebo). Se observó una reducción mayor (empeoramiento) estadísticamente significativa (p < 0,001) en la puntuación del Cuestionario de Salud Sexual para Hombres (MSHQ) a los 12 meses en el grupo de la combinación. La reducción se relacionó principalmente con un empeoramiento de los dominios de la eyaculación y de la satisfacción global más que en el dominio de la erección. Estos efectos no afectaron a la percepción de dutasterida/tamsulosina de los participantes del estudio, la cual fue calificada con un aumento estadísticamente significativo de la satisfacción a lo largo de 12 meses en comparación con placebo (p < 0,05). En este estudio, los eventos adversos sexuales tuvieron lugar durante los 12 meses de tratamiento y aproximadamente la mitad de estos se resolvieron en los 6 meses posteriores al tratamiento.

Se sabe que la combinación dutasterida/tamsulosina y dutasterida en monoterapia causan efectos adversos de la función sexual (ver sección 4.8).

Como se observa en otros estudios clínicos, incluyendo CombAT y REDUCE, la incidencia de eventos adversos relacionados con la función sexual disminuye a lo largo del tratamiento continuado.

Tamsulosina

Tamsulosina aumenta el flujo urinario máximo. Alivia la obstrucción mediante la relajación del músculo liso de próstata y uretra, mejorando así los síntomas de vaciado. Mejora asimismo los síntomas de llenado en los que la inestabilidad de la vejiga juega un importante papel. Estos efectos sobre los síntomas de llenado y vaciado se mantienen durante el tratamiento a largo plazo. La necesidad de tratamiento quirúrgico o cateterización se retrasa significativamente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los antagonistas de adrenoreceptores alfa$_1$ pueden reducir la presión arterial por disminución de la resistencia periférica. Durante los estudios realizados con tamsulosina no se observó una reducción de la presión arterial clínicamente significativa.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Se ha demostrado que existe bioequivalencia entre dutasterida/tamsulosina y la administración concomitante de dutasterida y tamsulosina por separado.

El estudio de bioequivalencia a dosis única se realizó tanto en estados de ayuno como tras la ingesta de alimentos. Se observó una reducción de un 30% en la C_{max} del componente tamsulosina de dutasterida/tamsulosina tras la ingesta de alimento en comparación con el estado de ayuno. Los alimentos no tuvieron ningún efecto en el AUC de la tamsulosina.

Absorción

Dutasterida
Tras la administración oral de una dosis única de dutasterida 0,5 mg, el tiempo hasta alcanzar las concentraciones séricas máximas de dutasterida es de 1 a 3 horas. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 60%. La biodisponibilidad de dutasterida no está afectada por los alimentos.

Tamsulosina
Tamsulosina se absorbe en el intestino y su biodisponibilidad es casi completa. Tanto la velocidad como el grado de absorción de la tamsulosina se reducen cuando se toma dentro de los 30 minutos siguientes a la comida. La uniformidad de la absorción puede ser promovida por el paciente tomando dutasterida/tamsulosina siempre después de la misma comida. Tamsulosina muestra una exposición de plasma proporcional a la dosis.

Los niveles en plasma de tamsulosina alcanzan su máximo unas 6 horas después de una dosis única de tamsulosina en estado posprandial. El estado de equilibrio estacionario se alcanza cinco días después de recibir dosis múltiples, la C_{max} en pacientes es de alrededor de 2/3 partes superior a la que se obtiene después de una dosis única. Si bien esta observación se realizó en pacientes de edad avanzada, el mismo hallazgo cabría esperar también entre personas jóvenes.

Distribución

Dutasterida
Dutasterida tiene un gran volumen de distribución (300 a 500 l) y se une con gran afinidad a las proteínas plasmáticas (> 99,5%). Tras dosificación diaria, las concentraciones séricas de dutasterida alcanzan el 65% de la concentración en el estado de equilibrio después de 1 mes y aproximadamente el 90% después de 3 meses.
Se alcanzan concentraciones séricas en el estado de equilibrio (C_{ss}) de aproximadamente 40 ng/ml después de 6 meses de dosificación de 0,5 mg una vez al día. El promedio del coeficiente de partición de dutasterida del suero en semen fue del 11,5%.

Tamsulosina
En hombres, la tamsulosina se une aproximadamente en un 99% a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es pequeño (aprox. 0,2 l/kg).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Biotransformación

Dutasterida
Dutasterida es ampliamente metabolizada *in vivo*. *In vitro*, dutasterida es metabolizada por el citocromo P450 3A4 y 3A5 a tres metabolitos monohidroxilados y un metabolito dihidroxilado.

Tras dosificación oral de dutasterida 0,5 mg/día hasta alcanzar el estado de equilibrio, del 1,0% al 15,4% (media de 5,4%) de la dosis administrada se excretan como dutasterida sin modificar en heces. El resto se excreta en las heces como 4 metabolitos principales que comprenden el 39%, 21%, 7% y 7% cada uno del material relacionado con el fármaco y 6 metabolitos secundarios (menos del 5% cada uno). Solo se detectan trazas de dutasterida sin modificar (menos del 0,1% de la dosis) en orina humana.

Tamsulosina
No hay bioconversión enantiomérica de hidrocloruro de tamsulosina [isómero R (-)] al isómero S (+) en humanos. El hidrocloruro de tamsulosina se metaboliza ampliamente por las enzimas del citocromo P450 en el hígado y menos del 10% de la dosis se excreta inalterado en la orina. Sin embargo, el perfil farmacocinético de los metabolitos en humanos no ha sido establecido. Los resultados *in vitro* indican que CYP3A4 y CYP2D6 están implicados en el metabolismo de la tamsulosina, al igual que otras isoenzimas CYP que participan de forma minoritaria. La inhibición de enzimas del metabolismo hepático de medicamentos puede conducir a una mayor exposición a tamsulosina (ver secciones 4.4 y 4.5). Los metabolitos de hidrocloruro de tamsulosina sufren conjugación extensa con glucurónido o sulfato antes de la excreción renal.

Eliminación

Dutasterida
La eliminación de dutasterida es dosis dependiente y el proceso parece realizarse por dos vías de eliminación paralelas, una que es saturable en las concentraciones clínicamente relevantes y una que no es saturable. A concentraciones séricas bajas (menos de 3 ng/ml), dutasterida es aclarado rápidamente tanto por la vía de eliminación dependiente de la concentración como por la vía de eliminación independiente de la concentración. Dosis únicas de 5 mg o menos evidencian un aclaramiento rápido y una vida media corta de 3 a 9 días.

A concentraciones terapéuticas, tras dosificación repetida de 0,5 mg/día, la vía de eliminación más lenta y lineal es la dominante y la vida media es de aproximadamente 3-5 semanas.

Tamsulosina
Tamsulosina y sus metabolitos se excretan principalmente por la orina, apareciendo alrededor de un 9% de la dosis de forma inalterada.

Tras la administración intravenosa u oral de una formulación de liberación inmediata, la vida media de eliminación de la tamsulosina en el plasma se encuentra entre las 5 y 7 horas. Debido a la farmacocinética de la velocidad controlada de absorción con tamsulosina en cápsulas de liberación modificada, la vida media de eliminación aparente de la tamsulosina en el estado de saciedad es de aproximadamente 10 horas y en el estado estacionario es de aproximadamente 13 horas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pacientes de edad avanzada

Dutasterida
Se evaluó la farmacocinética de dutasterida en 36 pacientes varones sanos de edades entre 24 y 87 años tras la administración de una dosis única de 5 mg de dutasterida. No se observó ninguna influencia significativa de la edad sobre la exposición de dutasterida pero la vida media era más corta en hombres de menos de 50 años de edad. La vida media no fue estadísticamente diferente al comparar el grupo de 50-69 años con el grupo de mayores de 70 años.

Tamsulosina
Un estudio comparativo cruzado de la exposición global (AUC) y la vida media de tamsulosina hidrocloruro indica que la disposición farmacocinética de hidrocloruro de tamsulosina puede ser algo más prolongada en los hombres de edad avanzada en comparación con voluntarios varones, jóvenes y sanos. El aclaramiento intrínseco es independiente de que hidrocloruro de tamsulosina se una a la glicoproteína ácida A1 (GAA), pero disminuye con la edad, dando como resultado una exposición global (AUC) un 40% más elevada en sujetos de edades comprendidas entre los 55 y 75 años en comparación con sujetos de edades entre los 20 y 32 años.

Insuficiencia renal

Dutasterida
No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de dutasterida. Sin embargo, menos del 0,1% de una dosis de 0,5 mg en el estado de equilibrio de dutasterida se recupera en orina humana, así que no se anticipa ningún aumento clínicamente significativo de las concentraciones plasmáticas de dutasterida para los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Tamsulosina
Se ha comparado la farmacocinética de hidrocloruro de tamsulosina en 6 sujetos con insuficiencia renal de leve a moderada ($30 \leq CLcr < 70$ ml/min/1,73m2) o moderada-grave ($10 \leq CLcr < 30$ ml/min/1,73m2) y 6 sujetos normales ($CLcr > 90$ ml/min/1,73m2). Si bien como resultado de una alteración en la unión a la GAA se observó un cambio en la concentración plasmática total de hidrocloruro de tamsulosina, la concentración libre (activa) de hidrocloruro de tamsulosina, así como el aclaramiento intrínseco, permanecieron relativamente constantes. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal no requieren un ajuste en la dosis de hidrocloruro de tamsulosina. Sin embargo, los pacientes con enfermedad renal terminal ($CLcr < 10$ ml/min/1.73m2) no han sido estudiados.

Insuficiencia hepática

Dutasterida
No se ha estudiado el efecto en la farmacocinética de dutasterida en la insuficiencia hepática (ver sección 4.3). Como dutasterida se elimina principalmente a través del metabolismo se espera que las concentraciones plasmáticas de dutasterida sean elevadas en estos pacientes y la vida media de dutasterida se prolongue (ver secciones 4.2 y 4.4).

Tamsulosina
La farmacocinética de hidrocloruro de tamsulosina ha sido comparada en 8 pacientes con disfunción hepática moderada (clasificación de Child-Pugh: Grados A y B) y 8 sujetos normales. Si bien como resultado de una alteración en la unión a la GGA se observó un cambio en la concentración plasmática total de hidrocloruro de tamsulosina, la concentración libre (activa) de hidrocloruro de tamsulosina no cambia significativamente, presentando un cambio modesto (32%) en el aclaramiento intrínseco de hidrocloruro de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

tamsulosina libre. Por lo tanto, los pacientes con disfunción hepática moderada, no requieren un ajuste de la dosis de hidrocloruro de tamsulosina. Hidrocloruro de tamsulosina no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática grave.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios preclínicos con dutasterida/tamsulosina. Tanto dutasterida como hidrocloruro de tamsulosina han sido ampliamente evaluados en ensayos de toxicidad animal y los resultados obtenidos fueron consistentes con las acciones farmacológicas conocidas de los inhibidores de la 5-alfa reductasa y los antagonistas de adrenoreceptores $alfa_1$. A continuación se presenta la información disponible sobre los componentes por separado.

Dutasterida

Los estudios actuales de toxicidad general, genotoxicidad y carcinogenicidad no mostraron ningún riesgo particular para los humanos.

Los estudios de toxicidad en la reproducción en ratas macho han mostrado una disminución del peso de la próstata y de las vesículas seminales, disminución de la secreción de las glándulas genitales accesorias y reducción de los índices de fertilidad (provocadas por el efecto farmacológico de dutasterida). Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Como con otros inhibidores de la 5-alfa reductasa, se ha observado feminización de los fetos macho en ratas y conejos cuando se administró dutasterida durante la gestación. Se ha encontrado dutasterida en sangre de ratas hembra después de la cópula con machos tratados con dutasterida. Cuando se administró dutasterida a primates durante la gestación, no se observó feminización de los fetos macho durante exposiciones a niveles en sangre suficientemente superiores a los niveles esperados en semen humano. Es improbable que los fetos macho se vean negativamente afectados por una transferencia seminal de dutasterida.

Tamsulosina

Los estudios de toxicidad general y genotoxicidad no mostraron ningún riesgo particular para los seres humanos diferente a los relacionados con las propiedades farmacológicas de tamsulosina.

En estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones, el hidrocloruro de tamsulosina causó una mayor incidencia de cambios proliferativos de las glándulas mamarias en hembras. Estos resultados, probablemente causados por la hiperprolactinemia, y que solo se produjeron a dosis altas, se consideran clínicamente no relevantes.

Dosis altas de hidrocloruro de tamsulosina provocaron una reducción reversible de la fertilidad en ratas macho considerada posiblemente debido a los cambios en el contenido del semen o insuficiencia en la eyaculación. Los efectos de la tamsulosina en el recuento y la función espermática no han sido evaluados.

La administración de hidrocloruro de tamsulosina a ratas y conejos hembras preñadas a dosis superiores a la terapéutica no mostró evidencia de daño fetal.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cubierta de la cápsula dura:
Óxido de hierro negro (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Gelatina

Contenido de la cápsula blanda de dutasterida:
Monocaprilato de propilenglicol, tipo II
Butilhidroxitolueno (E321)

Cubierta de la cápsula blanda:
Gelatina
Glicerol
Dióxido de titanio (E171)
Triglicéridos de cadena media
Lecitina de soja (puede contener aceite de soja).

Pellets de tamsulosina:
Copolímero del ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1), dispersión 30% (contiene laurilsulfato de sodio y polisorbato 80)
Celulosa microcristalina
Sebacato de dibutilo
Polisorbato 80
Sílice coloidal hidratada
Estearato de calcio

Tinta negra:
Shellac (E904)
Óxido de hierro negro (E172)
Propilenglicol (E1520)
Solución de amoníaco concentrada (E527)
Hidróxido potásico (E525)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con desecante de gel de sílice en la tapa de polipropileno.

7 cápsulas duras en frasco de 35 ml
30 cápsulas duras en frasco de 100 ml
90 cápsulas duras en frasco de 250 ml
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo que se debe evitar el contacto con cápsulas rotas. Si se tiene contacto con cápsulas rotas, se debe lavar inmediatamente la zona de contacto con agua y jabón (ver sección 4.4).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublín 15
Dublín
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

85041

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Abril 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2025.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios