

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dutasterida/Tamsulosina Sandoz Farmacéutica 0,5 mg/0,4 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente(s) con efecto conocido

Contiene trazas de lecitina (puede contener aceite de soja).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsula dura N° 0, oblongas de aproximadamente 21,4 x 7,4 mm, con cuerpo de color marrón y tapa de color naranja grabada con el código C001 en negro en la tapa.

Cada cápsula dura contiene una cápsula blanda de gelatina oblonga con dutasterida (aproximadamente 16,5 x 6,5 mm) de color amarillo claro, que contiene un líquido transparente, y pellets de liberación modificada con tamsulosina de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los síntomas de moderados a graves de la hiperplasia benigna de próstata (HBP) en pacientes adecuadamente controlados que estén en tratamiento concomitante con tamsulosina y dutasterida en monoterapia.

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.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada)

La dosis recomendada de dutasterida/tamsulosina es una cápsula (0,5 mg/0,4 mg) una vez al día.

Dutasterida/tamsulosina se utiliza como sustituto del tratamiento concomitante de dutasterida más hidrocloreuro de tamsulosina para simplificar el tratamiento.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

No hay datos relevantes del uso de dutasterida/tamsulosina en población pediátrica.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dutasterida/tamsulosina en niños menores de 18 años de edad.

Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1

Forma de administración

Uso oral.

Se debe indicar a los pacientes que ingieran las cápsulas enteras, aproximadamente 30 minutos después de la misma comida cada día. Las cápsulas se deben tragar enteras y no se deben masticar o abrir ya que pueden interferir con la liberación modificada de tamsulosina. El contacto con el contenido de la cápsula blanda de dutasterida contenida dentro de la cápsula dura puede provocar irritación de la mucosa orofaríngea.

4.3 Contraindicaciones

Dutasterida/tamsulosina está contraindicado en:

- mujeres, niños y adolescentes (ver sección 4.6)
- pacientes con hipersensibilidad a dutasterida, a otros inhibidores de la 5-alfa reductasa, a tamsulosina (incluyendo angioedema producido por tamsulosina), soja, cacahuete o alguno de los excipientes
- pacientes con antecedentes de hipotensión ortostática
- pacientes con insuficiencia hepática grave.

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 cardíaca) 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 al día 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 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 provoca una disminución en la media de los niveles de PSA en suero de aproximadamente un 50% después de 6 meses de tratamiento.

Como es recomendado en la monoterapia de dutasterida, se debe establecer un nuevo PSA basal después de 6 meses de tratamiento en aquellos pacientes en tratamiento con dutasterida/tamsulosina. Posteriormente, y de forma regular, se recomienda monitorizar los valores de PSA. Como se recomienda en la monoterapia con dutasterida cualquier aumento confirmado del nivel más bajo de PSA durante el tratamiento con dutasterida/tamsulosina podría indicar la presencia de cáncer de próstata o la posibilidad de un incumplimiento del tratamiento con dutasterida/tamsulosina 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 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. 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, no parece necesario realizar ningún ajuste en su valor.

Como se recomienda con dutasterida y tamsulosina en monoterapia, antes de iniciar el tratamiento con dutasterida/tamsulosina, 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.

Insuficiencia cardiaca

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 α_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 α_1 no respaldan la conclusión de un aumento de riesgos cardiovasculares (ver sección 5.1).

Hipotensión

Al igual que con otros antagonistas de adrenoreceptores α_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 que tengan cuidado al sentarse o tumbarse, ante los primeros síntomas de hipotensión ortostática (mareo, debilidad) hasta que los síntomas hayan desaparecido.

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.

La interrupción del tratamiento con tamsulosina de 1 a 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.

También se ha observado IFIS en pacientes que habían interrumpido el tratamiento con tamsulosina durante un periodo más prolongado antes de la cirugía de cataratas.

No se recomienda el inicio del tratamiento con dutasterida/tamsulosina 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, con el fin de asegurar que se tomarán las medidas adecuadas para controlar el IFIS durante la cirugía.

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 post-comercialización. 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.

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

No se debe administrar tamsulosina con inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que sean metabolizadores lentos de CYP2D6.

Hidrocloruro de tamsulosina se debe usar con precaución en combinación con inhibidores potentes y moderados de CYP3A4

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La siguiente información recoge los datos disponibles de cada uno de sus componentes por separado.

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 medicamentos en la farmacocinética de dutasterida

Uso conjunto con inhibidores del CYP3A4 y/o glicoproteína P:

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 medicamentos 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. Se debe tener en cuenta que en el caso de inhibición enzimática, la larga vida media se puede prolongar 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 medicamentos

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

No se han descrito interacciones en la administración simultánea de tamsulosina con atenolol, enalapril, nifedipino o teofilina. La administración concomitante con cimetidina produjo un ascenso en los niveles de tamsulosina plasmáticos, mientras que furosemida provoca una caída, pero como los niveles permanecen en los rangos normales, no es necesario un ajuste de dosis.

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

Sin embargo, diclofenaco y warfarina pueden aumentar la velocidad de eliminación de tamsulosina.

La administración concomitante de tamsulosina con inhibidores potentes del CYP3A4 pueden causar un aumento en la exposición de hidrocloreuro de tamsulosina. La administración concomitante con ketoconazol (un conocido inhibidor potente de CYP3A4) produjo un aumento del AUC y la C_{max} de hidrocloreuro de tamsulosina por un factor de 2,8 y 2,2 respectivamente.

Tamsulosina no se debe administrar en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4 en pacientes metabolizadores lentos de CYP2D6.

Se debe tener precaución cuando se administre de hidrocloreuro de tamsulosina en combinación con inhibidores potentes y moderados de CYP3A4.

La administración concomitante de hidrocloreuro de tamsulosina y paroxetina, un inhibidor potente de CYP2D6, produjo un aumento de la C_{max} y el AUC de tamsulosina por un factor de 1,3 y 1,6 respectivamente, pero estos aumentos no son clínicamente relevantes.

La administración concomitante de otros antagonistas del adrenoceptor α_1 pueden conducir a efectos hipotensores.

En un pequeño estudio (n=24) en hombres chinos sanos, la administración de tamsulosina (0,2 mg al día) no produjo efectos sobre la farmacocinética de la dutasterida. No hubo cambios aparentes en el AUC y C_{max} en presencia o ausencia de tamsulosina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

La utilización de dutasterida/tamsulosina 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.

Para más información sobre datos preclínicos, ver sección 5.3.

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 se puede excluir la posibilidad de que se reduzca la fertilidad masculina.

No se han evaluado los efectos del hidrocloreuro 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 espera que el tratamiento con dutasterida interfiera con la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes de la posible presentación de síntomas asociados a la hipotensión ortostática, tal como mareo cuando están tomando tamsulosina.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Dutasterida en monoterapia

Aproximadamente el 19% de los 2.167 pacientes que recibieron dutasterida en los ensayos de 2 años de duración de Fase III controlados con placebo, desarrollaron efectos adversos durante el primer año de tratamiento. La mayoría de los efectos adversos fueron de leves a moderados en el aparato reproductor. No se observaron cambios en el perfil de acontecimientos adversos durante otros 2 años en los estudios de extensión de fase abierta.

La siguiente tabla muestra los efectos adversos de ensayos clínicos controlados y la experiencia post-comercialización. El listado de los efectos adversos enumerados en los ensayos clínicos son efectos adversos relacionados con el medicamento a juicio del investigador (con una incidencia superior o igual al 1%) comunicados durante el primer año de tratamiento con una gran incidencia en pacientes tratados con

dutasterida en comparación con placebo. Los efectos 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.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos son: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada agrupación de Clasificación de Órganos del Sistema, los efectos adversos se presentan en orden decreciente según la gravedad.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema nervioso		Mareo			
Trastornos cardiacos		Insuficiencia cardiaca (término compuesto)**			
Trastornos del sistema inmunológico					Reacciones alérgicas incluyendo erupción ¹ , prurito ¹ , urticaria ¹ , edema localizado ¹ , y angioedema ¹ .
Trastornos psiquiátricos					Ánimo deprimido ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia (principalmente pérdida de pelo del cuerpo) ¹ , hipertricosis ¹			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia*, libido alterada (disminución)*, trastornos en la eyaculación*, alteración de las mamas**				Dolor testicular ¹ e hinchazón de los testículos ¹

*Estos efectos adversos sexuales están asociados al tratamiento de dutasterida con tamsulosina. Estos efectos adversos pueden persistir tras la interrupción del tratamiento. El papel de dutasterida en esta persistencia se desconoce.

**Incluyendo sensibilidad de las mamas y agrandamiento de las mamas

***Término compuesto de insuficiencia cardiaca compuesto de 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, miocardiopatía congestiva.

¹Datos post-comercialización.

Tamsulosina en monoterapia

Clasificación de órganos del sistema	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)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Dolor de cabeza	Síncope		
Trastornos oculares					Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio
Trastornos cardiacos		Palpitaciones			Fibrilación auricular ¹ , arritmia ¹ , taquicardia ¹ , disnea ¹ .
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Rinitis			
Trastornos gastrointestinales		Estreñimiento, diarrea, náuseas y vómito			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, prurito, urticaria	Angioedema	Síndrome de Stevens-Johnson	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Trastornos de la eyaculación			Priapismo	
Trastornos generales y alteraciones en el		Astenia			

lugar de administración					
--------------------------------	--	--	--	--	--

¹ Datos poscomercialización.

Dutasterida en combinación con tamsulosina

Los resultados a 4 años del estudio CombAT comparan la administración de dutasterida 0,5 mg (n= 1.623) y tamsulosina 0,4 mg (n=1.611), administrados una vez al día tanto en monoterapia como en combinación (n=1.610), 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 el tratamiento de combinación de 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 tratamiento con la combinación en el primer año 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 efectos adversos relacionados con el medicamento a juicio del investigador, comunicados con una incidencia superior o igual al 1% durante el primer año de tratamiento en el estudio CombAT, la incidencia de estos efectos adversos durante los 4 años de tratamiento se muestra en la siguiente tabla.

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	Periodo de incidencia durante el tratamiento (%)			
		Año 1	Año 2	Año 3	Año 4
	Combinación ^a	N=1.610	N=1.428	N=1.283	N=1.200
	Dutasterida	N=1.623	N=1.464	N=1.325	N=1.200
	Tamsulosina	N=1.611	N=1.468	N=1.281	N=1.112
Trastornos del sistema nervioso	Mareos				
	Combinación ^a	1,4	0,1	<0,1	0,2
	Dutasterida	0,7	0,1	<0,1	<0,1
	Tamsulosina	1,3	0,4	<0,1	0
Trastornos cardiacos	Insuficiencia cardiaca				
	Combinación ^a	0,2	0,4	0,2	0,2
	Dutasterida	<0,1	0,1	<0,1	0
	Tamsulosina	0,1	<0,1	0,4	0,2
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia^c				
	Combinación ^a	6,3	1,8	0,9	0,4
	Dutasterida	5,1	1,6	0,6	0,3
	Tamsulosina	3,3	1,0	0,6	1,1
	Libido alterada (disminución)^c				

	Combinación ^a	5,3	0,8	0,2	0
	Dutasterida	3,8	1,0	0,2	0
	Tamsulosina	2,5	0,7	0,2	<0,1
	Trastornos de la eyaculación^{c*}				
	Combinación ^a	9,0	1,0	0,5	<0,1
	Dutasterida	1,5	0,5	0,2	0,3
	Tamsulosina	2,7	0,5	0,2	0,3
	Alteración de las mamas^d				
	Combinación ^a	2,1	0,8	0,9	0,6
	Dutasterida	1,7	1,2	0,5	0,7
	Tamsulosina	0,8	0,4	0,2	0

^a Combinación dutasterida 0,5 mg una vez al día + tamsulosina 0,4 mg una vez al día.

^b Término compuesto de insuficiencia cardiaca compuesto de 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, miocardiopatía congestiva.

^c Estos efectos adversos están asociados al tratamiento con dutasterida (incluye tanto monoterapia como en combinación con tamsulosina). Estos efectos adversos pueden persistir tras la interrupción del tratamiento. El papel que dutasterida en esta persistencia se desconoce.

^d Incluyendo sensibilidad de las mamas y agrandamiento de las mamas.

* Incluyendo 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).

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

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 se debe administrar un tratamiento sintomático y de apoyo.

Tamsulosina

La sobredosis con tamsulosina puede resultar en un efecto de hipotensión aguda. La hipotensión aguda fue observada a diferentes niveles de sobredosis.

En caso de que se produzca hipotensión aguda después de una sobredosis, se debe proporcionar soporte cardiovascular. La presión arterial se puede restaurar y la frecuencia cardiaca normalizan cuando el paciente adopta una posición en decúbito. En caso de que con esta medida no se consiga el efecto deseado, se puede recurrir a la administración de expansores del plasma y vasopresores cuando sea necesario. Se debe monitorizar 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.

Se pueden tomar medidas, tales como emesis, para impedir la absorción. Cuando se trate de cantidades importantes, se puede proceder al 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: antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos, código ATC: G04CA52.

Dutasterida/tamsulosina es una combinación de dos medicamentos: dutasterida, un inhibidor dual de la 5-alfa reductasa (5-ARI) e hidrocloreuro 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 reduce los niveles de dihidrotestosterona (DHT) a través de la inhibición de ambas enzimas 5-alfa reductasas de tipo 1 como las de tipo 2, responsables de la conversión de testosterona a dihidrotestosterona.

Tamsulosina se une selectiva y competitivamente a los receptores postsinápticos de los receptores α adrenérgicos, en particular a los α_{1a} y α_{1d} , dando lugar a una relajación del músculo liso prostático y el cuello de la vejiga.

Dutasterida

Efectos sobre DHT/testosterona

El efecto de dosis diarias de dutasterida sobre la reducción de DHT es dosis dependiente y se observa de 1 a 2 semanas (85% y 90% de reducción, respectivamente).

En pacientes con HBP tratados con dutasterida 0,5 mg/día, la disminución media de la DHT sérica fue del 94% al año y del 93% a los 2 años y el aumento medio de la testosterona sérica fue del 19% en ambos, 1 y 2 años.

Efecto en el volumen de la próstata

Se detectaron reducciones significativas en el volumen de la próstata tan pronto como un mes después del inicio del tratamiento y las reducciones continuaron hasta el mes 24 ($p < 0,001$). Dutasterida condujo a una reducción media del volumen total de próstata del 23,6% (de 54,9 ml en la línea de base a 42,1 ml) en el mes 12 en comparación con una reducción media del 0,5% (de 54,0 ml a 53,7 ml) en el grupo placebo. También se produjeron reducciones significativas ($p < 0,001$) en el volumen de la zona de transición prostática desde el primer mes hasta el mes 24, con una reducción media del volumen de la zona transicional de la próstata del 17,8% (de 26,8 ml al inicio hasta 21,4 ml) en el grupo dutasterida comparado con un aumento medio de 7,9% (de 26,8 ml a 27,5 ml) en el grupo placebo en el mes 12. La reducción del volumen de la próstata observada durante los 2 primeros años de tratamiento doble ciego se mantuvo durante un periodo adicional de 2 años con estudios abiertos de continuación. La reducción del tamaño de

la próstata conduce a una mejora de los síntomas y reduce el riesgo de RAO y HBP-relacionado con cirugía.

Eficacia clínica y seguridad

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 y 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 en tratamiento 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 en tratamiento 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 en tratamiento con dutasterida (57% de reducción del riesgo). Esta diferencia es estadísticamente significativa y quiere decir que 42 pacientes (IC 95%: 30-73) necesitan tratamiento 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 tratamiento durante dos años para evitar una intervención quirúrgica.

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 por año y una exposición a la combinación de dutasterida y tamsulosina de 5.027 pacientes por 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 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 se puede excluir la posibilidad de que se reduzca la fertilidad masculina.

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 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.

Reacciones adversas cardiovasculares

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 cardíaca 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 cardíaca en sujetos que tomaban dutasterida y un antagonista de adrenoreceptores alfa1 de manera concomitante (12/1.152; 1,0%), en comparación con los sujetos que tomaban dutasterida sin antagonista de adrenoreceptores alfa1 (18/2.953; 0,6%), placebo y un antagonista de adrenoreceptores alfa1 (1/1.399; <0,1%), o placebo sin antagonista de adrenoreceptores alfa1 (15/2.727; 0,6%) (ver sección 4.4).

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 cardíaca (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).

Coadministración de dutasterida con 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 junto con 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 alfa1. 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 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 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 (ITU) 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	11,9 ^a
Progresión clínica * (%)	Mes48	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a
IPSS (unidades)	[Valores basales] Mes 48 (Cambio respecto del valor basal)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 ^b	[16,4] -3,8 ^a
Q_{max} (ml/s)	[Valores basales] Mes 48 (Cambio respecto del valor basal)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 ^a
Volumen prostático (ml)	[Valores basales] Mes 48 (Cambio respecto del valor basal)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 ^a
Volumen de la zona transicional prostática (ml)#	[Valores basales] Mes 48 (Cambio respecto del valor basal)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
Índice de Impacto de la HBP (IIH) (unidades)	[Valores basales] Mes 48 (Cambio respecto del valor basal)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a
Pregunta 8 del IPSS	[Valores basales] Mes 48 (Cambio respecto del valor basal)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

(Estado de salud relacionado con la HBP) (unidades)	respecto del valor basal)			
---	---------------------------	--	--	--

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.

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

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%).

Efectos sobre la función sexual

Los efectos de la combinación de dosis fija de dutasterida/tamsulosina sobre la función sexual se evaluaron en un estudio doble ciego controlado con placebo en hombres sexualmente activos con HBP (n=243 combinación de dutasterida/tamsulosina, n=246 placebo). Se observó una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,001$) mayor (empeoramiento) en el Cuestionario de Salud Sexual Masculina (MSHQ) a los 12 meses en el grupo de combinación. La reducción se relacionó principalmente con un empeoramiento de los dominios de eyaculación y satisfacción general en lugar de los dominios de erección. Estos efectos no afectaron a la percepción de los participantes del estudio de la combinación, que se calificó con una mayor satisfacción estadísticamente significativa durante todo el estudio en comparación con el placebo ($p < 0,05$). En este estudio, los eventos adversos sexuales ocurrieron durante los 12 meses de tratamiento y aproximadamente la mitad de estos se resolvieron dentro de los 6 meses posteriores al tratamiento.

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

Como se observó en otros estudios clínicos, incluidos CombAT y REDUCE, la incidencia de eventos adversos relacionados con la función sexual disminuye con el tiempo con el tratamiento continuado.

Tamsulosina

Efectos farmacodinámicos

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.

Los antagonistas de adrenoceptores alfa1 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.

Población pediátrica

Se realizó un estudio de dosis doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, en niños con vejiga neuropática. Un total de 161 niños (con una edad de 2 a 16 años) fueron aleatorizados y tratados con 3 niveles de dosis de tamsulosina (bajo [0,001 a 0,002 mg/kg], medio [0,002 a 0,004 mg/kg], y alto [0,004 a 0,008 mg/kg]), o placebo.

La variable principal fue el número de pacientes en los que la presión arterial del punto de fuga del detrusor (LPP) disminuyó a <40 cm H₂O en base a dos evaluaciones en el mismo día. Las variables secundarias fueron: cambio real y porcentual desde la línea de base en la presión del punto de fuga del detrusor, mejora o estabilización de la hidronefrosis e hidroureter y cambio en los volúmenes de orina obtenidos por cateterismo y cantidad de veces húmeda en el momento de la cateterización registrada en los registros de cateterismo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo placebo y ninguno de los 3 grupos de dosis de tamsulosina para la variable principal o secundarias. No se observó respuesta a la dosis para ningún nivel.

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.

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

Hidrocloruro de tamsulosina se absorbe en el intestino y su biodisponibilidad es casi completa. La absorción de hidrocloruro de tamsulosina se reducen cuando se toma con la comida. La uniformidad de la absorción puede ser promovida por el paciente tomando el medicamento siempre después de la misma comida. Tamsulosina muestra una cinética lineal.

Los niveles en plasma de tamsulosina alcanzan su máximo unas 6 horas después de una dosis única de tamsulosina en estado post-prandial. El estado de equilibrio estacionario se alcanza 5 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.

Existe una considerable variación interpaciente en los niveles plasmáticos tanto después de la dosificación única como múltiple.

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 la 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 (aproximadamente 0,2 L/kg).

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

Tamsulosina tiene bajo efecto de primer paso, siendo metabolizada lentamente. La mayor parte de tamsulosina está presente en el plasma en forma de sustancia activa inalterada. Se metaboliza en el hígado.

En ratas, tamsulosina no causó casi ninguna inducción de enzimas hepáticas microsomales.

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).

Ninguno de los metabolitos es más activo que el compuesto original.

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 de 3 a 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 de una dosis única de 0,4 mg la vida media de eliminación aparente de tamsulosina en el estado de saciedad es de aproximadamente 10 horas y en el estado estacionario es de aproximadamente 13 horas.

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 5 a 69 años con el grupo de mayores de 70 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).

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 19 de 21 concentraciones plasmáticas de dutasterida sean elevadas en estos pacientes y la vida media de dutasterida se prolongue (ver secciones 4.2 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Dutasterida e hidrocloreuro de tamsulosina individualmente 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 alfa1. 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

Se realizaron estudios de toxicidad a dosis únicas y repetidas en ratones, ratas y perros. Además, se examinaron la toxicidad para la reproducción en ratas, la carcinogenicidad en ratones y ratas y la genotoxicidad *in vivo* e *in vitro*.

El perfil general de toxicidad, como se ve con altas dosis de tamsulosina, es consistente con las acciones farmacológicas conocidas de los antagonistas de los receptores α 1-adrenérgicos.

En niveles de dosis muy altos, el ECG se alteró en perros. Esta respuesta no se considera clínicamente relevante. Tamsulosina no mostró propiedades genotóxicas relevantes.

Se ha informado de una mayor incidencia de cambios proliferativos de las glándulas mamarias de ratas y ratones hembras. Estos hallazgos, que probablemente estén mediados por hiperprolactinemia y ocurrieron solo a niveles de dosis elevados, se consideran irrelevantes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cápsulas blandas de dutasterida

Monocaprilato de propilenglicol (tipo II)

Butilhidroxitolueno

Gelatina

Glicerol

Dióxido de titanio (E171)

Pellets de tamsulosina

Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) dispersión al 30 % (también contiene laurilsulfato de sodio y polisorbato 80)

Celulosa microcristalina

Sebacato de dibutilo

Polisorbato 80

Silice coloidal hidratada

Estearato de calcio.

Recubrimiento de la cápsula dura

Óxido de hierro negro (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Gelatina.

Tinta negra

Shellac

Óxido de hierro negro (E172)

Propilenglicol

Disolución concentrada de amoníaco

Hidróxido de potasio.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Tras la primera apertura del envase: 90 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco blanco de HDPE con cierre de polipropileno blanco con anillo de inviolabilidad y cápsula desecante que contiene silica gel.

Tamaños de envase: 7, 30 y 90 cápsulas duras.

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

Sandoz Farmacéutica S.A.,
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache Nº56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2018