

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dutaprostam 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 hidroclicloruro de tamsulosina (equivalente a 0,367 mg de tamsulosina).

Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula 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.

Dutaprostam son cápsulas duras, oblongas, del número 0 con el cuerpo marrón y tapa naranja grabadas con C001 en tinta negra.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

El tratamiento está indicado en pacientes ya controlados con tamsulosina y dutasterida administrados al mismo tiempo para controlar adecuadamente 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.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada)

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

Dutaprostam se puede utilizar como sustituto de la terapia concomitante de dutasterida e hidroclicloruro 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 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 cuidado en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 4.4 y sección 5.2). No está justificado un ajuste de dosis de tamsulosina en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el uso de Dutasterida/Tamsulosina está contraindicado (ver sección 4.3).

Población pediátrica

No hay indicaciones relevantes para el uso de Dutaprostam en niños. La seguridad y eficacia de la dutasterida y tamsulosina en niños menores de 18 años no se ha establecido. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 5.1.

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 deben tragarse enteras y no se deben masticar o abrir ya que interfiere con la liberación modificada de la tamsulosina.

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 está contraindicado en:

- mujeres, niños y adolescentes (ver sección 4.6)
- pacientes con hipersensibilidad a la dutasterida, a otros inhibidores de la 5- α reductasa, a tamsulosina (incluyendo angioedema producido por tamsulosina), soja, cacahuete o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- 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 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 este medicamento para identificar cáncer de próstata (ver sección 5.1).

Efectos del antígeno prostático específico (PSA) y la detección del cáncer de próstata

Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, el paciente debe ser examinado para excluir la presencia de otros problemas, los cuales pueden causar los mismos síntomas que la hiperplasia benigna de próstata. El tacto rectal y, si es necesario, la determinación del antígeno prostático específico (PSA) deben realizarse antes del tratamiento y posteriormente de forma periódica.

La concentración de antígeno prostático específico en suero (PSA) es un componente importante en la detección del cáncer de próstata. Dutasterida/tamsulosina 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 este medicamento. 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 podría indicar la presencia de cáncer de próstata (particularmente cáncer de alto grado) 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 este medicamento 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 (ver sección 5.1).

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.

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 α -bloqueante, 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 α -bloqueantes 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- α 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.

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 secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

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

Al igual que con otros antagonistas de adrenoreceptores alfa₁, durante el tratamiento con tamsulosina se puede producir una disminución en la presión arterial, a consecuencia de lo cual, raramente, puede producirse un síncope. Ante los primeros síntomas de hipotensión ortostática (mareo, debilidad) los pacientes deben sentarse o tumbarse 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.

No se recomienda el inicio del tratamiento con 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 tamsulosina, 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. También se han informado casos de IFIS en pacientes que han discontinuado el tratamiento por un periodo mayor antes de la cirugía de cataratas.

Inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6

El hidrocloreuro de tamsulosina no debe administrarse en combinación con inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes que se conozca que sean metabolizadores lentos de CYP2D6. El hidrocloreuro de tamsulosina debe utilizarse con precaución en combinación con inhibidores potentes y moderados de CYP3A4 (ver sección 4.5).

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 fármacos en la farmacocinética de dutasterida

Uso conjunto con CYP3A4 y/o inhibidores de la 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 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/inhíbe 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 hidrocloreuro de tamsulosina con antagonistas de adrenoreceptores alfa₁, podría ocasionar efectos hipotensores.

La administración concomitante de hidrocloreuro de tamsulosina con un inhibidor potente de CYP3A4 puede causar un aumento de la exposición al hidrocloreuro de tamsulosina. La administración concomitante con ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A4) produjo un aumento de la C_{max} y el AUC de hidrocloreuro de tamsulosina por un factor de 2,2 y 2,8 respectivamente.

El hidrocloreuro de tamsulosina no debe administrarse en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4 en pacientes metabolizadores lentos del CYP2D6.

La administración concomitante de hidrocloreuro de tamsulosina con un inhibidor potente o moderado de CYP3A4 debe utilizarse con precaución. 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 hidrocloreuro de tamsulosina por un factor de 1,3 y 1,6 respectivamente, pero estos aumentos no se consideran relevantes.

No se han descrito interacciones en la administración simultánea de hidrocloreuro de tamsulosina con atenolol, enalapril o teofilina. El uso concomitante con cimetidina provoca un aumento de los niveles de tamsulosina en plasma, mientras que en el caso de la furosemida produce una caída, 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 propranolol, triclormetiazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenaco, glibenclamida, simvastatina y warfarina. Tampoco la tamsulosina modifica las fracciones libres de diazepam, propranolol, triclormetiazida ni clormadinona.

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

En un pequeño estudio (n=24) con hombres chinos sanos, tamsulosina (0,2 mg administrada diariamente) no afectó a la farmacocinética de dutasterida. Además, en este estudio no se observó evidencia de cambios del AUC y de la C_{max} de dutasterida 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- α 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- α 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 puede excluirse 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 pueda interferir con la habilidad para conducir o utilizar maquinaria.

Sin embargo, se debe advertir a los pacientes que pueden tener síntomas como mareos mientras estén usando tamsulosina.

4.8 Reacciones adversas

Dutasterida en combinación con el α -bloqueante tamsulosina

Los resultados a 4 años del estudio CombAT, comparando la administración de dutasterida 0,5 mg (n=1623), y tamsulosina 0,4 mg (n= 1611) una vez al día y la combinación (n=1610), 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.

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	Incidencia durante el periodo de tratamiento			
		Año 1	Año 2	Año 3	Año r 4
	Combinación ^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	Dutasterida	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Tamsulosina	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Trastornos del sistema nervioso	Mareo				
	Combinación ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,20%
	Dutasterida	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Tamsulosina	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
Trastornos cardiacos	Insuficiencia cardiaca (Término compuesto ^b)				
	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 en la eyulación ^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%
	Alteraciones de la mama ^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 más tamsulosina 0.4 mg una vez al día.

b 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.

c 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.

d Incluye sensibilidad y aumento de tamaño en la mama.

Además, los efectos indeseables del componente individual se basan en la información disponible en el dominio público. Las frecuencias de los efectos adversos pueden aumentar cuando se usa la terapia de combinación.

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 ($< 1/10.000$). 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 ^a	Tamsulosina ^b
Trastornos del sistema nervioso	Síncope	-	Raro
	Mareo	-	Frecuente
	Dolor de cabeza	-	Poco frecuente
Trastornos cardiacos	Insuficiencia cardiaca (Término compuesto ¹)	Poco frecuente ^c	-
	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	-
	Libido alterada (disminución)	Frecuente	-
	Trastornos en la eyaculación ³	Frecuente	Frecuente
	Alteraciones de la mama ²	Frecuente	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	-	Poco frecuente

^a Dutasterida: información procedente de los estudios clínicos en HBP con monoterapias.

^b Tamsulosina: información procedente del Core Safety Profile Europeo de Tamsulosina.

^c Estudio REDUCE (ver sección 5.1).

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.

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 post-comercialización

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 frecuentes: alopecia (principalmente pérdida de pelo corporal), hipertrichosis.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuencia no conocida: dolor e hinchazón testicular.

Tamsulosina:

Se han notificado fibrilación auricular, taquicardia y disnea asociadas al uso de tamsulosina. La frecuencia de los eventos y el papel que juega la tamsulosina en su causalidad no puede ser determinado de forma fiable.

Durante la vigilancia poscomercialización, se ha asociado la terapia con 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).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas del 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 debe administrarse un tratamiento sintomático y de apoyo.

Tamsulosina

Síntomas

Una sobredosis con hidrocloreto de tamsulosina puede desencadenar efectos hipotensivos severos. Los efectos hipotensores se han visto en los diferentes niveles de sobredosificación.

Tratamiento

En caso de que se produzca hipotensión aguda después de una sobredosis, debe proporcionarse soporte cardiovascular. La presión arterial y la frecuencia cardíaca 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: 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 hidrocloreto de tamsulosina, un antagonista de los adrenoreceptores α_{1a} y α_{1d} . Estos medicamentos tienen mecanismos de acción complementarios que mejoran 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} . Tamsulosina se une selectiva y competitivamente a los α_1 adrenoreceptores postsinápticos, en particular a los subtipos α_{1a} y α_{1d} lo que produce la relajación del músculo liso prostático y uretral.

Dutasterida en combinación con tamsulosina

Los estudios clínicos que revisan la terapia combinada con el inhibidor de la 5 α -reductasa dutasterida y el antagonista α_1 -adrenérgico tamsulosina, han mostrado mejoras significativas desde el inicio en comparación con cualquiera de los medicamentos solo.

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 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	11,9a
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 (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 (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).

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

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 la combinación. La reducción se relacionó principalmente con un empeoramiento de la eyaculación y de la satisfacción general en lugar de la erección. Estos efectos no afectaron a la percepción de la combinación de los participantes del estudio, 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 de la función sexual 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 la terapia continuada

Dutasterida

Efectos sobre la DHT/Testosterona:

El efecto de las dosis diarias de dutasterida en la reducción de DHT depende de la dosis y se observa en 1-2 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 1 y 2 años.

Efecto en el volumen prostático:

Se detectaron reducciones significativas en el volumen de la próstata tan pronto como pasado un mes 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 al inicio del estudio 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 un mes hasta el Mes 24, con una reducción media del volumen de la zona de transición prostática del 17,8% (de 26,8 ml al inicio hasta 21,4 ml) en el grupo dutasterida comparado con un aumento promedio de 7.9% (de 26.8ml a 27.5ml) en el grupo placebo en el Mes 12. La reducción del volumen de próstata observada durante los primeros 2 años de tratamiento doble ciego se mantuvo durante 2 años adicionales en estudios abiertos de continuación. La reducción del tamaño de la próstata conduce a una mejora de los síntomas y una disminución del riesgo de cirugía relacionada con la RAO y la HBP.

Eficacia y seguridad clínica de 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.

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 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 cardiovascular

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 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%).

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 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.

Eficacia y seguridad clínica de 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.

Los antagonistas de adrenoreceptores α_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.

Población pediátrica

Se realizó un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de variación de dosis en niños con vejiga neuropática. Un total de 161 niños (con una edad de 2 a 16 años) fueron aleatorizados y tratados con 1 de 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. El punto final primario fue el número de pacientes que disminuyó la presión del punto de fuga del detrusor (LPP) a <40 cm H₂O en base a dos evaluaciones en el mismo día. Los puntos finales secundarios 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 hidrouréter y cambio en los volúmenes de orina obtenidos por cateterismo y cantidad de veces húmedas 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 los puntos finales primarios o secundarios. No se observó respuesta a la dosis para ningún nivel de dosis.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La biodisponibilidad comparativa entre Dutaprostam y la administración concomitante de cápsulas de dutasterida y tamsulosina por separado se demostró a través de tres estudios diferentes realizados en voluntarios sanos.

El estudio de biodisponibilidad 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.

El estudio de biodisponibilidad comparativa de dosis múltiples demostró que Dutaprostam exhibió una tasa y grado de absorción equivalentes a los productos de referencia en sujetos sanos en estado estacionario, bajo condiciones de alimentación.

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.

Después de una dosis única de tamsulosina en estado post-prandial, las concentraciones plasmáticas de tamsulosina alcanzan su máximo alrededor de las 6 horas y, en el estado estacionario, que se alcanza el día 5 de dosis múltiples, la C_{max} media en estado estacionario en pacientes es aproximadamente dos tercios más alta que alcanzó después de una sola dosis. 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 después de la dosificación única y 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 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).

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

La tamsulosina tiene un efecto de primer paso bajo, se metaboliza lentamente. La mayoría de la tamsulosina está presente en el plasma en forma de sustancia activa inalterada. Se metaboliza en el hígado. En ratas, casi ninguna inducción de enzimas hepáticas microsomales fue causada por tamsulosina. Los resultados *in vitro* sugieren que el CYP3A4 y también el CYP2D6 están implicados en el metabolismo, con posibles contribuciones menores al metabolismo del hidrocloreuro de tamsulosina por otras isoenzimas CYP. La inhibición de las enzimas metabolizadoras de CYP3A4 y CYP2D6 puede conducir a una mayor exposición al clorhidrato de tamsulosina (ver secciones 4.4 y 4.5). Ninguno de los metabolitos es más activo que el compuesto original.

Eliminación

Dutasterida

Después de la administración oral de dutasterida 0,5 mg / día en estado estacionario, el 1,0% al 15,4% (media del 5,4%) de la dosis administrada se excreta como dutasterida sin cambios en las heces. El resto se excreta en las heces como 4 metabolitos principales que comprenden 39%, 21%, 7% y 7% de cada material relacionado con el fármaco y 6 metabolitos menores (menos de 5% cada uno). Solo se detectan pequeñas cantidades de dutasterida inalterado (menos del 0.1% de la dosis) en la orina humana.

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.

Después de una dosis única de 0,4 mg de tamsulosina en estado de saciedad y en estado estacionario en pacientes, se midieron las semividas de eliminación de aproximadamente 10 y 13 horas, respectivamente.

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.

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 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

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.

Se ha informado en la literatura sobre un aumento en los adenomas de células de Leydig en ratas tratadas con 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 de toxicidad general, 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 se considera que no es 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.

Evaluación de riesgos ambientales (ERA).

La sustancia activa, dustasterida, muestra un riesgo ambiental para el medio ambiente acuático, especialmente para los peces.

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) y gelatina

Cápsula blanda de dutasterida:

Contenido de la cápsula blanda:

Glicerol Monocaprilato

Butilhidroxitolueno (E321)

Cubierta de la cápsula blanda:

Gelatina

Glicerol

Dióxido de titanio (E171)

Pellets de tamsulosina:

Copolímero del ácido metilacrílico y acrilato de etilo (1:1) dispersión 30 por ciento (también contiene polisorbato 80 y laurilsulfato de sodio)

Celulosa microcristalina

Dibutil sebacato

Polisorbato 80

Sílice coloidal hidratado

Estearato cálcico

Tintas 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

24 meses.

El producto debe ser utilizado dentro de los 90 días posteriores a su apertura.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de HDPE con silica gel desecante 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

Alvogen Malta Operations (ROW) Ltd
Malta Life Sciences Park, Building 1, Level 4
Sir Temi Zammit Buildings
San Gwann SGN 3000
Malta

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Diciembre 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2018