

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bidutam 0,5 mg/0,4 mg, cápsulas duras EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

#### Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula contiene lecitina (puede contener aceite de soja) y amarillo anaranjado S (E 110).

Cada cápsula contiene  $\leq 0.1$  mg de amarillo anaranjado S

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Oblongas, de alrededor de 24 mm de longitud, cápsulas duras con el cuerpo marrón y tapa naranja.

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

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

Para obtener información sobre los efectos del tratamiento y las poblaciones de pacientes estudiadas en ensayos clínicos, consulte la sección 5.1.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

*Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada)*

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

Cuando sea apropiado, Bidutam se puede utilizar como sustituto de la terapia concomitante de dutasterida e hidrocloreuro de tamsulosina para simplificar el tratamiento.

Cuando sea clínicamente apropiado, se puede considerar el cambio directo de la monoterapia con dutasterida o hidrocloreuro de tamsulosina por Bidutam.

#### *Insuficiencia renal*

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

#### *Insuficiencia hepática*

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

#### *Población pediátrica*

Bidutam está contraindicado en población pediátrica (niños menores de 18 años)(Vease sección 4.3).

#### Forma de administración

Para uso oral.

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

### **4.3 Contraindicaciones**

Este medicamento está contraindicado en:

- mujeres, niños y adolescentes (ver sección 4.6)
- pacientes con hipersensibilidad a la dutasterida, otros inhibidores de la 5- $\alpha$  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.

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

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

#### *Cáncer de próstata y tumores de alto grado*

El estudio REDUCE, un estudio de 4 años de duración, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, investigó el efecto de 0,5 mg de dutasterida diarios en pacientes con riesgo elevado de padecer cáncer de próstata (incluyendo hombres de 50 a 75 años de edad con niveles de PSA de entre 2,5 a 10 ng/ml y con biopsia prostática negativa 6 meses antes de la inclusión en el estudio) en comparación con placebo. Los resultados de este estudio revelaron una mayor incidencia de cáncer de próstata con valores en la escala de Gleason de 8 a 10 en el grupo de hombres tratados con dutasterida (n=29, 0,9%) en

comparación al grupo tratado con placebo (n=19, 0,6%). La relación entre dutasterida y los cánceres de próstata con valores en la escala de Gleason de 8 a 10 no está clara. Por ello, se debe examinar con regularidad a los pacientes en tratamiento con este medicamento para identificar cáncer de próstata (ver sección 5.1).

#### *Efectos del antígeno prostático específico (PSA)*

La concentración de antígeno prostático específico en suero (PSA) es un componente importante en la detección del cáncer de próstata. Dutasterida/tamsulosina 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 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.

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.

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.

#### *Reacciones adversas cardiovasculares*

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

#### *Cáncer de mama*

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

#### *Insuficiencia renal*

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

#### *Hipotensión Ortostática*

Al igual que con otros antagonistas de adrenorreceptores  $\alpha_1$ , 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 comienzan el tratamiento con este medicamento que, ante los primeros síntomas de hipotensión ortostática (mareo, debilidad) deben sentarse o tumbarse hasta que los síntomas hayan desaparecido.

Para minimizar el potencial de desarrollar hipotensión postural, el paciente debe ser hemodinámicamente estable en un antagonista de adrenorreceptor  $\alpha_1$  antes de iniciar el uso de inhibidores de PDE5.

Se recomienda precaución cuando los agentes bloqueantes adrenérgicos  $\alpha$ , incluida la tamsulosina, se administran conjuntamente con inhibidores de PDE5 (por ejemplo, sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo). Los antagonistas de los adrenorreceptores  $\alpha_1$  y los inhibidores de la PDE5 son vasodilatadores que pueden disminuir la presión arterial. El uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede causar hipotensión sintomática (ver sección 4.5).

#### *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 este medicamento 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 este medicamento, con el fin de asegurar que se tomarán las medidas adecuadas para controlar el IFIS durante la cirugía.

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

#### *Cápsulas rotas*

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

#### *Inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6*

El hidrocloreuro de tamsulosina no debe administrarse en combinación con inhibidores potentes de CYP3A4 (p. Ej., Ketoconazol) o, en menor medida, con inhibidores potentes de CYP2D6 (p. Ej., Paroxetina) puede aumentar la exposición a tamsulosina (ver sección 4.5). Por lo tanto, el hidrocloreuro de tamsulosina no se recomienda en pacientes que toman un inhibidor potente de CYP3A4 y debe usarse con precaución en pacientes que toman un inhibidor moderado de CYP3A4, un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6, una combinación de inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6, o en pacientes que se sabe que son pobres metabolizadores de CYP2D6.

#### *Insuficiencia hepática*

Este medicamento no se ha estudiado en pacientes con alteraciones hepáticas. Se debe tener cuidado en la administración de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

#### *Excipientes*

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo anaranjado S (E110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. Cada cápsula contiene  $\leq 0.1$  mg de amarillo anaranjado S.

Este medicamento contiene lecitina, derivado del aceite de soja. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja (vease sección 4.3).

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

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacción farmacológica para este medicamento. 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*

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

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

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

##### *Efectos de dutasterida en la farmacocinética de otros fármacos*

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

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

##### Tamsulosina

La administración concomitante de hidrocloreuro de tamsulosina con medicamentos que pueden reducir la presión arterial, incluidos los agentes anestésicos, los inhibidores de la PDE5 y otros antagonistas de los adrenorreceptores alfa<sub>1</sub>, podría provocar efectos hipotensores potenciados. Dutasterida/Tamsulosina no debe usarse en combinación con otros antagonistas de adrenorreceptores alfa<sub>1</sub>.

La administración concomitante de hidrocloreuro de tamsulosina con ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A4) produjo un aumento de la C<sub>max</sub> y el AUC de hidrocloreuro de tamsulosina por un factor de 2,2 y

2,8 respectivamente. La administración concomitante de hidroclicloruro de tamsulosina y paroxetina (un inhibidor potente de CYP2D6) produjo un aumento de la C<sub>max</sub> y el AUC de hidroclicloruro de tamsulosina por un factor de 1,3 y 1,6 respectivamente. . Se espera un aumento similar en la exposición en los metabolizadores lentos de CYP2D6 en comparación con los metabolizadores extensos cuando se administran conjuntamente con un inhibidor potente de CYP3A4. Los efectos de la administración conjunta de los inhibidores CYP3A4 y CYP2D6 con hidroclicloruro de tamsulosina no se han evaluado clínicamente, sin embargo, existe la posibilidad de un aumento significativo en la exposición a tamsulosina (ver sección 4.4).

La administración concomitante de hidroclicloruro de tamsulosina (0.4 mg) y cimetidina (400 mg cada seis horas durante seis días) resultó en una disminución en el aclaramiento (26%) y un aumento en el AUC (44%) de hidroclicloruro de tamsulosina. Se debe tener precaución cuando se usa dutasterida-tamsulosina en combinación con cimetidina.

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

No se han observado interacciones cuando el hidroclicloruro de tamsulosina se administró concomitantemente con atenolol, enalapril, nifedipino o teofilina. El uso concomitante con furosemida provoca una caída en los niveles plasmáticos de tamsulosina, pero como los niveles permanecen dentro del rango normal, no es necesario ajustar la posología.

*In vitro*, ni diazepam, propranolol, triclormetiazida, clormadinon, mitriptilina, diclofenaco, glibenclamida y simvastatina cambian la fracción libre de tamsulosina en el plasma humano. Tamsulosina tampoco cambia las fracciones libres de diazepam, propranolol, triclormetiazida y clormadinon.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

La utilización de este medicamento está contraindicada en mujeres. No se han realizado estudios para investigar los efectos de este medicamento 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- $\alpha$  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- $\alpha$  reductasa, se recomienda que el paciente evite la exposición de su compañera al semen mediante la utilización de un preservativo cuando su compañera esté o pueda estar embarazada.

La administración de hidroclicloruro de tamsulosina a ratas y conejas preñadas no mostró evidencia de daño fetal.

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 han realizado estudios sobre los efectos de este medicamento en la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Sin embargo, se debe informar a los pacientes sobre la posible aparición de síntomas relacionados con la hipotensión ortostática, como mareos, mientras estén usando este medicamento.

## **4.8 Reacciones adversas**

Los datos presentados aquí se relacionan con la administración conjunta de dutasterida y tamsulosina del análisis de 4 años del estudio CombAT (Combinación de Avidart y Tamsulosina), una comparación de dutasterida 0.5 mg y tamsulosina 0.4 mg una vez al día durante cuatro años como administración conjunta o como monoterapia. Se ha demostrado la bioequivalencia de la combinación este medicamento con la combinación de referencia de dutasterida y tamsulosina (ver sección 5.2). También se proporciona información sobre los perfiles de eventos adversos de los componentes individuales (dutasterida y tamsulosina). Tenga en cuenta que no todos los eventos adversos informados con los componentes individuales se han informado con este medicamento y estos se incluyen para información para el prescriptor.

Los datos del estudio CombAT de 4 años han demostrado que la incidencia de cualquier evento adverso relacionado con el medicamento juzgado por el investigador durante el primer, segundo, tercer y cuarto años de tratamiento, respectivamente, fue del 22%, 6%, 4% y 2% para dutasterida + terapia de administración conjunta de tamsulosina, 15%, 6%, 3% y 2% para monoterapia con dutasterida y 13%, 5%, 2% y 2% para monoterapia con tamsulosina. La mayor incidencia de eventos adversos en el grupo de terapia de administración conjunta en el primer año de tratamiento se debió a una mayor incidencia de trastornos reproductivos, específicamente trastornos de la eyaculación, observados en este grupo.

Los eventos adversos relacionados con el fármaco juzgados por el investigador se informaron con una incidencia mayor o igual al 1% durante el primer año de tratamiento en el estudio CombAT, los estudios clínicos de monoterapia con HPB y el estudio REDUCE se muestran en la tabla a continuación.

Además, los efectos no deseados para la tamsulosina a continuación se basan en la información disponible en el dominio público. Las frecuencias de los eventos adversos pueden aumentar cuando se usa la terapia combinada.

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.

| <b>Clasificación de órganos del sistema</b> | <b>Reacciones adversas</b> | <b>Dutasterida + Tamsulosina<sup>a</sup></b> | <b>Dutasterida</b> | <b>Tamsulosina<sup>c</sup></b> |
|---|----------------------------|--|--------------------|--------------------------------|
| Trastornos del sistema                      | Síncope                    | -  | -                  | Raro                           |

| Clasificación de órganos del sistema                 | Reacciones adversas                                      | Dutasterida + Tamsulosina <sup>a</sup> | Dutasterida                 | Tamsulosina <sup>c</sup> |
|--|--|--|-----------------------------|--------------------------|
| nervioso   | Mareo  | Frecuente                              | -                           | Frecuente                |
|  | Dolor de cabeza  | -                                      | -                           | Poco Frecuente           |
| Trastornos cardíacos                                 | Insuficiencia cardíaca (Término compuesto <sup>1</sup> ) | Poco Frecuente                         | Poco Frecuente <sup>b</sup> | -                        |
|  | 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 el tejido subcutáneo         | Angioedema   | -                                      | -                           | Raro                     |
|  | Síndrome 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 <sup>3</sup>                                  | Frecuente                              | Frecuente <sup>b</sup>      | -                        |
|  | Líbido alterada <sup>3</sup> (disminución)               | Frecuente                              | Frecuente <sup>b</sup>      | -                        |
|  | Trastornos en la eyaculación <sup>3^</sup>               | Frecuente                              | Frecuente <sup>b</sup>      | Frecuente                |
|  | Alteraciones de la mama <sup>2</sup>                     | Frecuente                              | Frecuente <sup>b</sup>      | -                        |
| Trastornos generales y en el lugar de administración | Astenia  | -                                      | -                           | Poco Frecuente           |

<sup>a</sup>. Dutasterida + tamsulosina: del estudio COMBAT: las frecuencias de estos eventos adversos disminuyen con el tiempo del tratamiento, del año 1 al año 4.

<sup>b</sup>. Dutasterida: de estudios clínicos de monoterapia con HPB.

<sup>c</sup>. Tamsulosina: de EU Core Safety Profile para tamsulosina.

<sup>d</sup>. REDUCIR el estudio (ver sección 5.1).

<sup>1</sup>. Término compuesto de insuficiencia cardíaca compuesto por insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca, insuficiencia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca aguda, shock cardiogénico, insuficiencia ventricular izquierda aguda, insuficiencia ventricular derecha, insuficiencia ventricular derecha aguda, insuficiencia ventricular, insuficiencia cardiopulmonar, cardiomiopatía congestiva.

<sup>2</sup>. Incluye sensibilidad en los senos y agrandamiento de los senos.



<sup>3</sup>. Estos eventos adversos sexuales están asociados con el tratamiento con dutasterida (incluyendo monoterapia y combinación con tamsulosina). Estos eventos adversos pueden persistir después de la interrupción del tratamiento. Se desconoce el papel de la dutasterida en esta persistencia.

<sup>^</sup>. Incluye disminución del volumen de semen.

#### Otros datos

El estudio REDUCE reveló una mayor incidencia de cáncer de próstata con valores en la escala de Gleason 8-10 en hombres tratados con dutasterida en comparación con placebo (ver secciones 4.4 y 5.1). No se ha establecido si el efecto de la dutasterida para reducir el volumen de la próstata o los factores relacionados con el estudio impactaron los resultados de este estudio.

Se ha informado lo siguiente en ensayos clínicos y uso posterior a la comercialización: cáncer de mama masculino (ver sección 4.4).

#### Datos posteriores a la comercialización

Los eventos adversos de la experiencia mundial posterior a la comercialización se identifican a partir de informes espontáneos posteriores a la comercialización; por lo tanto, la verdadera incidencia no se conoce.

#### Dutasterida

*Trastornos del sistema inmunitario.*

Frecuencia no conocida: reacciones alérgicas, como erupción cutánea, 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 cabello corporal), hipertrichosis.

*Trastornos del sistema reproductor y de las mamas.*

Frecuencia no conocida: dolor testicular e hinchazón testicular.

#### Tamsulosina

Durante la vigilancia poscomercialización, se ha asociado la terapia con antagonistas de los adrenérgicos alfa 1, incluida la tamsulosina, 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).

Además, se han notificado casos de fibrilación auricular, arritmia, taquicardia, disnea, epistaxis, visión borrosa, discapacidad visual, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, trastorno de la eyaculación, eyaculación retrógrada, incapacidad para eyacular y sequedad de boca en asociación con el uso de tamsulosina. La frecuencia de los eventos y el papel de la tamsulosina en su causalidad no pueden determinarse de manera confiable.

#### 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**

No hay datos disponibles con respecto a la sobredosis de este medicamento. Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible sobre los componentes individuales.

#### Dutasterida

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

#### Tamsulosina

Se ha informado sobredosis aguda con 5 mg de hidrocloreuro de tamsulosina. Se observó hipotensión aguda (presión arterial sistólica de 70 mm Hg), vómitos y diarrea que fueron tratados con reemplazo de líquidos y el paciente podría ser dado de alta el mismo día. En caso de hipotensión aguda que ocurra después de una sobredosis, se debe dar soporte cardiovascular. La presión arterial puede restablecerse y la frecuencia cardíaca volver a la normalidad al acostar al paciente. Si esto no ayuda, entonces se podrían emplear expansores de volumen y, cuando sea necesario, vasopresores. Se debe controlar la función renal y aplicar medidas generales de apoyo. Es poco probable que la diálisis sea de ayuda, ya que la tamsulosina está muy unida a las proteínas plasmáticas.

Se pueden tomar medidas, como la emesis, para impedir la absorción. Cuando se trata de grandes cantidades, se puede aplicar lavado gástrico y carbón activado y se puede administrar un laxante osmótico, como el sulfato de sodio.

## **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  $\alpha_{1a}$  y  $\alpha_{1d}$ . Estos medicamentos tienen mecanismos de acción complementarios que mejoran rápidamente los síntomas, el flujo urinario y reducen el riesgo de retención aguda de orina (RAO) y la necesidad de cirugía relacionada con la HBP.

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

#### Dutasterida en combinación con tamsulosina

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

Se ha estudiado dutasterida 0,5 mg/día (n=1.623), tamsulosina 0,4 mg/día (n=1.611) o la coadministración de dutasterida 0,5 mg más tamsulosina 0,4 mg (n=1.610) en sujetos varones con sintomatología moderada a grave de HBP, con próstatas  $\geq 30$  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<sub>1</sub>. 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  $\geq 4$  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]<br>Mes 48 (Cambio respecto del valor basal) | [16,6]<br>-6,3  | [16,4]<br>-5,3b | [16,4]<br>-3,8a |
| $Q_{max}$ (mL/sec)                       | [Valores basales]<br>Mes 48 (Cambio respecto del valor basal) | [10,9]<br>2,4   | [10,6]<br>2,0   | [10,7]<br>0,7a  |
| Volumen prostático (ml)                  | [Valores basales]<br>Mes 48 (Cambio respecto                  | [54,7]<br>-27,3 | [54,6]<br>-28,0 | [55,8]<br>+4,6a |

|   |   |                 |                 |                 |
|---|---|-----------------|-----------------|-----------------|
|   | del valor basal)  |                 |                 |                 |
| Volumen de la zona transicional prostática (ml)#                        | [Valores basales]<br>Mes 48 (Cambio respecto del valor basal) | [27,7]<br>-17,9 | [30,3]<br>-26,5 | [30,5]<br>18,2a |
| Índice de Impacto de la HBP (IIH) (unidades)                            | [Valores basales]<br>Mes 48 (Cambio respecto del valor basal) | [5,3]<br>-2,2   | [5,3]<br>-1,8b  | [5,3]<br>-1,2a  |
| Pregunta 8 del IPSS (Estado de salud relacionado con la HBP) (unidades) | [Valores basales]<br>Mes 48 (Cambio respecto del valor basal) | [3,6]<br>-1,5   | [3,6]<br>-1,3b  | [3,6]<br>-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  $\geq 4$  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.

### 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  $\geq 30$  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  $\geq 1$  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 cardiovasculares*

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

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

#### 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

#### 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  $\alpha_1$  pueden reducir la presión arterial por disminución de la resistencia periférica. Durante los estudios realizados con tamsulosina no se observó una reducción de la presión arterial clínicamente significativa.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Se ha demostrado bioequivalencia entre dutasterida-tamsulosina y la administración concomitante de cápsulas de dutasterida y tamsulosina por separado.

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

#### Absorción

##### *Dutasterida*

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

##### *Tamsulosina*

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

Después de una dosis única de tamsulosina en estado posprandial, 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.

### 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*

No hay bioconversión enantiomérica de tamsulosina hidrocloreto [isómero R (-)] al isómero S (+) en humanos. La tamsulosina hidrocloreto se metaboliza ampliamente por las enzimas del citocromo P450 en el hígado y menos del 10% de la dosis se excreta inalterada en la orina. Sin embargo, no se ha establecido el perfil farmacocinético de los metabolitos en humanos. Los resultados *in vitro* indican que CYP3A4 y CYP2D6 están involucrados en el metabolismo de la tamsulosina, así como también una pequeña participación de otras isoenzimas CYP. La inhibición de las enzimas metabolizantes del fármaco a nivel hepático puede provocar a una mayor exposición a la tamsulosina (ver secciones 4.4 y 4.5). Los metabolitos de la tamsulosina hidrocloreto experimentan una conjugación extensa con glucurónido o sulfato antes de la excreción renal.

### Eliminación

#### *Dutasterida*

La eliminación de dutasterida es dosis dependiente y el proceso parece realizarse por dos vías de eliminación paralelas, una que es saturable en las concentraciones clínicamente relevantes y una que no es saturable. A concentraciones séricas bajas (menos de 3 ng/ml), dutasterida es aclarado rápidamente tanto por la vía de eliminación dependiente de la concentración como por la vía de eliminación independiente de

la concentración. Dosis únicas de 5 mg o menos evidencian un aclaramiento rápido y una vida media corta de 3 a 9 días.

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

#### *Tamsulosina*

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

Después de la administración intravenosa u oral de una formulación de liberación inmediata, la vida media de eliminación de tamsulosina en plasma varía de 5 a 7 horas. Debido a la farmacocinética controlada por la velocidad de absorción con cápsulas de liberación modificada de tamsulosina, la semivida de eliminación aparente de tamsulosina en el estado alimentado 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 50-69 años con el grupo de mayores de 70 años.

##### *Tamsulosina*

La comparación de estudios cruzados de la exposición general al hidrocloreto de tamsulosina (AUC) y la vida media indica que la disposición farmacocinética del hidrocloreto de tamsulosina puede ser ligeramente prolongada en hombres de edad avanzada en comparación con los voluntarios varones jóvenes y sanos. El aclaramiento intrínseco es independiente de la unión del hidrocloreto de tamsulosina a AAG, pero disminuye con la edad, lo que resulta en una exposición general (AUC) 40% más alta en sujetos de 55 a 75 años en comparación con sujetos de 20 a 32 años.

#### Insuficiencia renal

##### *Dutasterida*

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

##### *Tamsulosina*

La farmacocinética del hidrocloreto de tamsulosina se ha comparado en 6 sujetos con insuficiencia renal leve a moderada ( $30 \leq \text{CLcr} < 70 \text{ ml / min / } 1,73\text{m}^2$ ) o moderada-grave ( $10 \leq \text{CLcr} < 30 \text{ mL / min / } 1,73\text{m}^2$ ) insuficiencia renal y 6 sujetos normales ( $\text{CLcr} > 90 \text{ ml / min / } 1,73\text{m}^2$ ). Si bien se observó un cambio en la concentración plasmática total de hidrocloreto de tamsulosina como resultado de la unión alterada a AAG, la concentración no unida (activa) de hidrocloreto de tamsulosina, así como el aclaramiento intrínseco, permanecieron relativamente constantes. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal no requieren un ajuste en la dosificación de cápsulas de hidrocloreto de tamsulosina. Sin embargo, los pacientes con enfermedad renal terminal ( $\text{CLcr} < 10 \text{ ml / min / } 1,73\text{m}^2$ ) no han sido estudiados.

#### Insuficiencia hepática

### *Dutasterida*

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

### *Tamsulosina*

La farmacocinética del hidrocloreuro de tamsulosina se ha comparado en 8 sujetos con disfunción hepática moderada (clasificación de Child-Pugh: Grados A y B) y 8 sujetos normales. Si bien se observó un cambio en la concentración plasmática global de hidrocloreuro de tamsulosina como resultado de la unión alterada a AAG, la concentración no unida (activa) de hidrocloreuro de tamsulosina no cambia significativamente con solo un cambio modesto (32%) en el aclaramiento intrínseco de tamsulosina no unida hidrocloreuro. Por lo tanto, los pacientes con disfunción hepática moderada no requieren un ajuste en la dosis de hidrocloreuro de tamsulosina. El hidrocloreuro de tamsulosina no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática grave.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios no clínicos con este medicamento. La dutasterida y el hidrocloreuro de tamsulosina individualmente se han evaluado ampliamente en pruebas de toxicidad animal y los hallazgos fueron consistentes con las acciones farmacológicas conocidas de 5 inhibidores de la alfa-reductasa y antagonistas de los adrenérgicos alfa<sub>1</sub>. Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible sobre los componentes individuales.

### *Dutasterida*

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

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

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

### *Tamsulosina*

Los estudios de toxicidad general y genotoxicidad no mostraron ningún riesgo particular para los humanos, aparte de los relacionados con las propiedades farmacológicas de la tamsulosina.

En estudios de carcinogenicidad, el hidrocloreuro de tamsulosina causó 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.

Las altas dosis de hidrocloreuro de tamsulosina resultaron en una reducción reversible de la fertilidad en ratas macho consideradas posiblemente debido a cambios en el contenido de semen o al deterioro de la eyaculación. No se han evaluado los efectos de la tamsulosina sobre el recuento de espermatozoides o la función de los espermatozoides.

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

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Cubierta de la cápsula dura:

Hipromelosa

Carraginanano (E407)

Cloruro potásico

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro rojo (E172)

Amarillo anaranjado S (E110)

Contenido de la cápsula blanda de dutasterida:

*Contenido de la cápsula:*

Monocaprilocaprato de glicerol Tipo I

Butilhidroxitolueno (E321)

*Cubierta de la cápsula blanda:*

Gelatina

Glicerol

Dioxido de Titanio (E171)

Oxido de hierro amarillo (E172)

Trigliceridos, cadena media

Lecitina (puede contener aceite de soja) (E322)

Pellets de Tamsulosina:

Celulosa microcristalina

Copolímero del ácido metilacrílico y acrilato de etilo (1:1) dispersión (30 %)

Copolímero del ácido metilacrílico y acrilato de etilo (1:1)

Estearato de Magnesio

Hidroxido de Sodio

Triacetina

Talco

Dioxido de titanio (E171)

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Periodo de validez

3 años

Para frascos de HPDE, no usar más de 6 semanas para envases de 30 cápsulas y más de 18 semanas para envases de 90 cápsulas, tras su primera apertura.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Se encuentran disponibles en frascos de HDPE o en blister aluminio/aluminio de 30 y 90 capsulas.

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**

LABORATORIOS Q PHARMA S.L.  
C/ Moratín, nº 15, Entlo. Oficinas 6-7  
03008 Alicante  
España

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

84.976

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

Marzo 2020

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero 2020