



Informe Público de Evaluación

ILMAGO 0.5 MG/0.4 MG CAPSULAS DURAS

Este documento resume cómo ha evaluado la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) los estudios realizados con el medicamento de este informe público a fin de emitir unas recomendaciones sobre su uso. Para obtener más información puede consultar el prospecto o la ficha técnica del producto que encontrará en la página www.aemps.gob.es en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

ILMAGO 0.5 MG/0.4 MG CAPSULAS DURAS

Principio Activo

DUTASTERIDA, TAMSULOSINA

Titular de la autorización de comercialización

LABORATORIOS SALVAT, S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

06/11/2018

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro del medicamento Ilmago 0,5 mg/0,4 mg cápsulas duras, de acuerdo con el artículo 6 del R.D. 1345/2007.

Ilmago 0,5 mg/0,4 mg cápsulas duras se solicita como un dossier mixto y, por tanto, se han aportado referencias bibliográficas de la eficacia y seguridad basada en la información de ambos componentes individuales, la experiencia de su uso concomitante, reconocida en la ficha técnica de Avidart (producto de referencia de dutasterida), y el uso clínico aceptado de ambas sustancias activas. Además, el solicitante presenta estudios de bioequivalencia para demostrar la bioequivalencia del producto solicitado con los productos de referencia de los componentes individuales (Avidart + Omnic).

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

ILMAGO 0,5 mg/0,4 mg CAPSULAS DURAS contiene como principios activos DUTASTERIDA y TAMSULOSINA, en forma de TAMSULOSINA HIDROCLORURO presentándose en la forma farmacéutica de CÁPSULA DURA.

⁽¹⁾ El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

2.1. Sustancias Activas

DUTASTERIDA y TAMSULOSINA, en forma de TAMSULOSINA HIDROCLORURO

La calidad de ambas sustancias activas se encuentra avalada por un CEP.

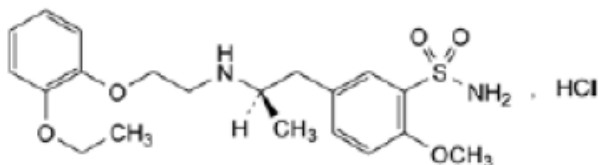
TAMSULOSINA HIDROCLORURO

- Nomenclatura

INN: Tamsulosin hydrochloride

Nombre químico: 5-[(2R)-2-[[2-(2-Ethoxyphenoxy)ethyl]amino]propyl]-2-methoxybenzene sulfonamide hydrochloride

Estructura:



Fórmula molecular: C₂₀H₂₉ClN₂O₅S

Masa molecular: 445.0

CAS No: 106463-17-6

La sustancia activa, TAMSULOSINA, en forma de TAMSULOSINA HIDROCLORURO presenta monografía en Ph. Eur.

- Propiedades generales

TAMSULOSINA, en forma de TAMSULOSINA HIDROCLORURO es un polvo blanco o casi blanco poco soluble en agua, fácilmente soluble en ácido fórmico y poco soluble en etanol anhidro.

- Fabricación

El proceso de fabricación se encuentra avalado por el CEP.

- Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites justificados. Los métodos analíticos son los descritos en dicha monografía. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

- Envase /cierre

TAMSULOSINA HIDROCLORURO se almacena en un material de envase adecuado. La idoneidad del material de envase queda avalada por el CEP.

- Estabilidad

El periodo de re-control es el indicado en el CEP.

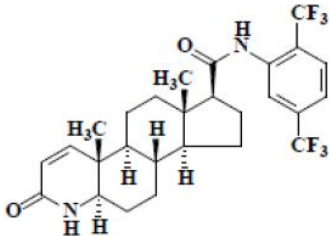
DUTASTERIDA

- Nomenclatura

INN: Dutasteride

Nombre químico: N-[2,5-Bis-(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ene-17 β -carboxamide

Estructura:



Fórmula molecular: C₂₇H₃₀F₆N₂O

Masa molecular: 528.53

CAS No: 164656-23-9

La sustancia activa DUTASTERIDA presenta monografía en Ph. Eur.

- Propiedades generales

DUTASTERIDA es un polvo blanco ó amarillo pálido fácilmente soluble en cloruro de metileno y prácticamente insoluble en agua.

- Fabricación

El proceso de fabricación se encuentra avalado por el CEP.

- Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites justificados. Los métodos analíticos son los descritos en dicha monografía. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

- Envase /cierre

DUTASTERIDA se almacena en un material de envase adecuado. La idoneidad del material de envase queda avalada por el CEP.

- Estabilidad

El periodo de re-control es el indicado en el CEP.

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es: Cápsulas duras, oblongas, del número 0 con cuerpo marrón y tapa naranja grabadas con C001 en tinta negra.

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

La composición cualitativa es:

- CÁPSULA BLANDA DE DUTASTERIDA*
DUTASTERIDA
PROPILENGLICOL MONOCAPRILATO TIPO II
BUTILHIDROXITOLUENO (E321)
GELATINA
GLICEROL
DIOXIDO DE TITANIO (E-171)
*Puede haber trazas de triglicéridos de cadena media y lecitina de soja ya que ambos se utilizan como lubricantes del equipo de fabricación.
- PELLETS DE TAMSULOSINA
TAMSULOSINA HIDROCLORURO
COPOLIMERO AC METACRILICO Y ACRILATO ETILO (1:1) dispersión 30 por ciento (también contiene polisorbato 80 y laurilsulfato sódico)
CELULOSA MICROCRISTALINA
DIBUTIL SEBACATO
POLISORBATO 80
SILICE COLOIDAL HIDRATADA
ESTEARATO DE CALCIO
- CUBIERTA DE LA CÁPSULA DURA:
OXIDO DE HIERRO NEGRO (E 172)
OXIDO DE HIERRO ROJO (E172)
DIÓXIDO DE TITANIO (E-171)
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E-172)
GELATINA
TINTA NEGRA
SHELLAC
OXIDO DE HIERRO NEGRO (E-172)
PROPILENGLICOL
AMONIACO, DISOLUCION CONCENTRADA DE
POTASIO, HIDROXIDO DE

El medicamento se acondiciona en frascos de HDPE con depósito de desecante de gel de sílice en la tapa de polipropileno.

- Desarrollo farmacéutico

El desarrollo farmacéutico está descrito satisfactoriamente.

Las características físico-químicas de las sustancias activas que pueden afectar a la forma farmacéutica están identificadas, controladas y sus límites justificados.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur./USP/NF y son los habituales para esta forma farmacéutica.

De acuerdo con el perfil de pH/solubilidad de las sustancias activas, la elección de los métodos de disolución se consideran adecuados. La información presentada avala el método y la especificación de disolución propuesta para ambas sustancias activas.

- Fabricación

El proceso de fabricación está suficientemente descrito y los controles en proceso son apropiados considerando la naturaleza del producto y el método de fabricación. El tamaño de lote industrial queda definido.

El dossier incluye datos de validación suficientes para garantizar que el proceso de fabricación está controlado y asegurar la reproducibilidad lote a lote, así como el cumplimiento con las especificaciones del producto.

- Excipientes

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur./USP/NF.

El único excipiente de origen animal utilizado en la formulación es la gelatina. La ausencia de riesgo de contaminación EEB queda avalada por los certificados CEP-TSE de los proveedores.

Excipientes de declaración obligatoria: Lecitina de soja. Téngase en cuenta que si bien no es un excipiente de la formulación puede haber trazas de la misma en el producto final ya que se utiliza como lubricante en los equipos de fabricación.

- Control del producto final

Las especificaciones para el producto terminado se consideran apropiadas para confirmar la calidad del mismo. Los límites están justificados.

Los métodos son adecuados para los parámetros que se controlan, están correctamente descritos y la validación realizada de acuerdo a ICH.

Los resultados de lotes avalan una producción consistente.

- Sistema envase/cierre:

Material de envase propuesto: Frascos de HDPE con depósito de desecante de gel de sílice en la tapa de polipropileno.

Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para el producto.

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. Los resultados presentados avalan un plazo de validez:

Frasco - HDPE - 7 capsulas duras en frasco de 35 ml

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: 90 días

Cond. Conservación: Conservar por debajo de 25°C

Frasco - HDPE - 30 cápsulas duras en frasco de 100 ml

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: 90 días

Cond. Conservación: Conservar por debajo de 25°C

Frasco - HDPE - 90 cápsulas duras en frasco de 250 ml

Val. Propuesta: 24 meses

Val. Abrir: 90 días

Cond. Conservación: Conservar por debajo de 25°C

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta una cápsula dura que contiene los principios activos, tamsulosina, en forma de tamsulosina hidrocloreto, y dutasterida, en la misma forma que los respectivos componentes individuales, Omnic y Avidart. Por consiguiente, a este respecto, no son necesarios estudios no clínicos adicionales y se presenta un resumen de la farmacología, farmacocinética y toxicología de las sustancias activas basado en literatura científica actualizada.

En cuanto a la evaluación del riesgo medioambiental, dado que Ilmago está destinado a ser un medicamento terapéuticamente equivalente a la administración conjunta de los dos productos independientes incluidos en la formulación, esto no dará lugar a una mayor exposición al medio ambiente. Por lo tanto, no se considera necesaria una evaluación del riesgo medioambiental.

4. Datos Clínicos

4.1. Introducción

Al tratarse de un expediente mixto se presentan datos propios (estudios de bioequivalencia) y datos de la literatura. Los estudios de bioequivalencia se presentan para demostrar equivalencia terapéutica frente a los componentes individuales administrados simultáneamente.

Al ser una formulación que contiene un principio activo de liberación inmediata (dutasterida) y otro de liberación modificada (tamsulosina), según la guía europea "Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr 1), el solicitante ha realizado tres estudios de bioequivalencia: dosis única en ayunas, dosis única con alimentos y dosis múltiple con alimentos, frente a los productos de referencia de los fármacos individuales de dutasterida (Avidart) y tamsulosina (Omnice), si bien en el estudio en dosis múltiple solo se analizó la tamsulosina, ya que este estudio no es necesario para los productos de liberación inmediata.

4.2. Estudios Clínicos

4.2.1. Código del Estudio de Bioequivalencia

LIE1-CH-DUTT-0255-CTB-02-15. (2015-3931).

4.2.1.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Pharma Medica Research Inc. 4770 Sheppard Avenue East Toronto, Ontario, Canadá M1S 3V6.

Centro analítico: Pharma Medica Research Inc. 6100 Belgrave Road Mississauga, Ontario, Canada L5R 0B7.

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

4.2.1.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única en ayunas con 240 mL de agua.

4.2.1.3. Formulación del test

Dutasterida/Tamsulosina 0,5 mg/0,4 mg cápsulas duras (León Farma, España). Número de lote: LFD0392A. Tamaño del lote: 120.000. Caducidad: 02/2016. Contenido: Dutasterida: 95.9%. Tamsulosina: 100.3%

4.2.1.4. Formulación de referencia 1

Avidart 0.5 mg cápsulas blandas (GSK, España). Número de lote: ZD0956. Caducidad: 03/2019. Contenido: 100.8%.

4.2.1.5. Formulación de referencia 2

Omic 0.4 mg cápsulas de liberación prolongada (Astellas Pharma, España). Número de lote: 14L02/31. Caducidad: 12/2018. Contenido: 96.4%.

4.2.1.6. Número de voluntarios

Se incluyeron 56 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 56 sujetos, 51 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.2.1.7. Periodo de lavado

21 días.

4.2.1.8. Semivida

Dutasterida: 50 h
Tamsulosina 12 h.

4.2.1.9. Método analítico

Para la determinación de dutasterida y tamsulosina en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

4.2.1.10. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

4.2.1.11. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de C_{max} y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para C_{max} y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico de **dutasterida** se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	94.33	89.16-99.79
AUC ₀₋₇₂	91.69	88.78-94.70

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C_{max} se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en Tmax.

Los resultados del análisis estadístico de **tamsulosina** se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	94.21	86.97-102.07
AUC _{0-t}	94.86	88.74-101.41
AUC _{0-∞}	94.89	88.70-101.51

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C_{max} se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en T_{max} .

4.2.2. Código del Estudio de Bioequivalencia

LIE1-CH-DUTT-0255-CTB-01-15 (2015-3932).

4.2.2.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Pharma Medica Research Inc. 4770 Sheppard Avenue East Toronto, Ontario, Canadá M1S 3V6

Centro analítico: Pharma Medica Research Inc. 6100 Belgrave Road Mississauga, Ontario, Canada L5R 0B7

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

4.2.2.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis única con comida altamente grasa y calórica y con 240 mL de agua.

4.2.2.3. Formulación del test

Dutasterida/Tamsulosina 0,5 mg/0,4 mg cápsulas duras (León Farma, España). Número de lote: LFD0392A. Tamaño del lote: 120.000. Caducidad: 02/2016. Dutasterida: 95.9%. Tamsulosina: 100.3%

4.2.2.4. Formulación de referencia 1

Avidart 0.5 mg cápsulas blandas (GSK, España). Número de lote: ZD0956. Caducidad: 03/2019. Contenido: 100.8%.

4.2.2.5. Formulación de referencia 2

Omic 0.4 mg cápsulas de liberación prolongada (Astellas Pharma, España). Número de lote: 14L02/31. Caducidad: 12/2018. Contenido: 96.4%.

4.2.2.6. Número de voluntarios

Se incluyeron 67 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 67 sujetos, 67 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo.

Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.2.2.7. Periodo de lavado

28 días.

4.2.2.8. Semivida

Dutasterida: 50 h
Tamsulosina 12 h.

4.2.2.9. Método analítico

Para la determinación de dutasterida y tamsulosina en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

4.2.2.10. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

4.2.2.11. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de C_{max} y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencia, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para C_{max} y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico de **dutasterida** se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	89.30	83.12-95.94
AUC_{0-t}	94.71	92.95-96.49

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C_{max} se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en Tmax.

Los resultados del análisis estadístico de **tamsulosina** se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
C_{max}	94.15	88.74-99.89
AUC_{0-t}	96.97	93.27-100.82
$AUC_{0-\infty}$	97.63	93.69-101.73

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C_{max} se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en Tmax.

4.2.3. Código del Estudio de Bioequivalencia

LIE1-CH-DUTT-0255-CTB-03-15 (2015-3933)

4.2.3.1. Centro clínico y analítico

Centro clínico: Pharma Medica Research Inc. 4770 Sheppard Avenue East Toronto, Ontario, Canadá M1S 3V6.

Centro analítico: Pharma Medica Research Inc. 6100 Belgrave Road Mississauga, Ontario, Canada L5R 0B7.

El ensayo fue realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC). Se presentan informes de monitorización y certificados de las auditorías llevadas a cabo por la Unidad de Garantía de Calidad. Los centros han sido previamente inspeccionados por autoridades reguladoras de la Unión Europea.

4.2.3.2. Diseño del estudio

Estudio cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos, de dosis múltiple con comida con 240 mL de agua.

4.2.3.3. Formulación del test

Dutasterida/Tamsulosina 0,5 mg/0,4 mg cápsulas duras (León Farma, España). Número de lote: LFD0392A. Tamaño del lote: 120.000. Caducidad: 02/2016. Contenido: Dutasterida: 95.9%. Tamsulosina: 100.3%

4.2.3.4. Formulación de referencia

Avidart 0.5 mg cápsulas blandas (GSK, España). Número de lote: ZD0956. Caducidad: 03/2019. Contenido: 100.8%.

4.2.3.5. Formulación de referencia

Omnicep 0.4 mg cápsulas de liberación prolongada (Astellas Pharma, España). Número de lote: 14L02/31. Caducidad: 12/2018. Contenido: 96.4%.

4.2.3.6. Número de voluntarios

Se incluyeron 56 sujetos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años. Fueron tratados 56 sujetos, 51 sujetos completaron el estudio y se emplearon en el análisis estadístico de acuerdo con el protocolo. Los criterios de inclusión y exclusión son considerados aceptables para un estudio de bioequivalencia.

4.2.3.7. Periodo de lavado

14 días.

4.2.3.8. Semivida

Dutasterida: 50 h
Tamsulosina 12 h.

4.2.3.9. Método analítico

Para la determinación de tamsulosina en plasma se ha empleado HPLC-MS/MS. El método fue adecuadamente validado tanto previamente al estudio (validación del método) como durante el estudio (validación del análisis de las muestras).

4.2.3.10. Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por métodos no compartimentales. El AUC se calculó por el método trapezoidal lineal.

4.2.3.11. Análisis estadístico paramétrico

Se calculó el intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de C_{max} y AUC mediante un modelo ANOVA. Este modelo incluyó las covariables secuencias, periodo, formulación y sujeto anidado a la secuencia. Se definió bioequivalencia cuando el IC 90% de los cocientes (test/referencia) para C_{max} y AUC estuviera en el rango 80.00 -125.00%.

Los resultados del análisis estadístico de tamsulosina se muestran en la siguiente tabla:

	Cociente T/R (%)	IC90% del cociente T/R
$C_{max ss}$	94.86	89.91-100.08
$AUC_{0-\tau ss}$	97.99	94.14-102.00
C_{τ}	114.58	108.22-121.31

Los intervalos de confianza al 90% de AUC y C_{max} se encuentran dentro del margen de aceptación de 80.00 – 125.00% predefinidos en el protocolo en todos los casos y, por tanto, demuestran bioequivalencia. No se observan diferencias relevantes en Tmax.

Estudios in vitro para investigar la liberación en soluciones alcohólicas

Algunas formas farmacéuticas orales de liberación modificada contienen sustancias activas y/o excipientes que presentan una mayor solubilidad en soluciones etanólicas que en el agua. El consumo concomitante de bebidas alcohólicas con tales productos puede inducir al efecto conocido como "dose dumping", es decir que se produce la liberación súbita del fármaco como si fuese de liberación inmediata, pudiendo ocasionar efectos adversos.

De acuerdo con la guía sobre la evaluación farmacocinética y clínica de las formas de dosificación de liberación modificada, en el caso de una formulación oral, deben realizarse estudios in vitro para investigar la liberación en soluciones alcohólicas a fin de confirmar que no existe un mayor riesgo de esta liberación accidental en el caso de la ingesta concomitante con el alcohol.

Dutasterida/Tamsulosina 0.5/0.4 mg cápsulas duras está compuesto por una cápsula de gelatina blanda que contiene 0.5 mg de Dutasterida + pellets de liberación modificada de Tamsulosina (0.4 mg).

Por lo tanto, se realizaron los siguientes perfiles de disolución a pH 1,2 con concentraciones crecientes de alcohol 0, 10, 20 y 40% en los pellets de liberación modificada de Tamsulosina (Lote 5ZR4563) y en las cápsulas del innovador Omnic (Lote 14L02/31) para confirmar si esta posibilidad se da por igual en el producto test y en el producto de referencia.

Comparando el comportamiento del producto test con el producto de referencia de la tamsulosina, puede observarse que el efecto del etanol sobre la liberación de clorhidrato de tamsulosina es mayor en el producto de referencia Omnic.

Eficacia y seguridad clínica

Dutasterida/Tamsulosina se refiere a una combinación de principios activos en la que la demostración de eficacia y seguridad se basa en las referencias bibliográficas del uso concomitante de dutasterida y tamsulosina. El solicitante no realizó ningún estudio clínico para apoyar esta solicitud, aparte de los estudios de bioequivalencia descritos anteriormente. Se ha proporcionado una visión clínica de la farmacología clínica, la eficacia y la seguridad de las sustancias activas, que se basa en la bibliografía científica actualizada. Esta visión clínica se considera adecuada. La eficacia y seguridad del uso concomitante de dutasterida y tamsulosina en las indicaciones propuestas está bien establecida y documentada en la literatura presentada. Los siguientes estudios publicados se han considerado relevantes para la evaluación de la combinación aplicada:

Andriole G.L et al., 2003 "Safety and Tolerability of the Dual 5 α -Reductase Inhibitor Dutasteride in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia".

Barkin J. et al., 2003 “Alpha-Blocker Therapy Can Be Withdrawn in the Majority of Men Following Initial Combination Therapy with the Dual 5 α -Reductase Inhibitor Dutasteride”.

Barkin J. et al., 2008 “Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia: 2-year data from the CombAT trial”.

Becher E et al., 2009 “The effects of dutasteride, tamsulosin, and the combination on storage and voiding in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the Combination of Avodart and Tamsulosin study”.

Brown CT et al., 2003 “Dutasteride: A new 5-alpha reductase inhibitor for men with lower urinary tract symptoms secondary to BPH”.

Choi J. et al., 2016 “Transitional Zone Index as a Predictor of the Efficacy of α -Blocker and 5 α -Reductase Inhibitor Combination Therapy in Korean Patients with Benign Prostatic Hyperplasia.

Chung BH et al., 2009 “Efficacy and safety of dutasteride, tamsulosin and their combination in a subpopulation of the CombAT study: 2-year results in Asian men with moderate-to-severe BPH”.

Fenter T.C et al., 2008 “Dutasteride vs Finasteride: Assessment of Differences in Acute Urinary Retention Rates and Surgical Risk Outcomes in an Elderly Population Aged ≥ 65 Years”.

Greco KA et al., 2008 “The role of combination medical therapy in benign prostatic hyperplasia”.

Issa M.M et al., 2007 “A Large Retrospective Analysis of Acute Urinary Retention and Prostate-related Surgery in BPH Patients Treated with 5- alpha Reductase Inhibitors: Dutasteride Versus Finasteride

Joo, K et al., 2012 “Comparison of α -Blocker Monotherapy and α -Blocker Plus 5 α -Reductase Inhibitor Combination Therapy Based on Prostate Volume for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia”

Li, H et al., 2015. “Effect of Tamsulosin on the Pharmacokinetics of Dutasteride in Chinese Male Healthy Volunteers

Narayan P et al., 2005 “Long-Term Efficacy and Safety of Tamsulosin for Benign Prostatic Hyperplasia”.

Roehrborn CG et al., 2002,. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5- α reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia.

Roehrborn CG, et al. 2008 “The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study”.

Tsakamoto T. et al., 2009 “Efficacy and safety of dutasteride in Japanese men with benign prostatic hyperplasia”.

Wu XJ et al., 2013 “Dutasteride for the treatment of benign prostatic hyperplasia”

Existe una amplia experiencia clínica en el uso concomitante de los mono-componentes en las indicaciones propuestas, con un nivel aceptable de seguridad y eficacia establecida. Además, el uso de los componentes individuales (dutasterida 0,5 mg y tamsulosina 0,4 mg) administrados simultáneamente en las indicaciones propuestas también se ha establecido en la práctica clínica y se ha reconocido en las guías clínicas sobre la hiperplasia prostática benigna (HPB).

Por lo tanto, la eficacia y seguridad del fármaco Dutasteride/Tamsulosina 0,5 mg/0,4 mg cápsulas duras está suficientemente demostrada sobre la base de los datos de la literatura, las guías clínicas y los estudios de bioequivalencia realizados por el solicitante.

4.3. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad de los principios activos tamsulosina, en forma de tamsulosina hidrocloreto, y dutasterida están bien establecidas y documentadas. El diseño y la ejecución de los estudios de bioequivalencia presentados se consideran adecuados y los resultados de los estudios demuestran que la formulación en evaluación es bioequivalente a los productos de referencia de los componentes individuales administrados simultáneamente. La eficacia y seguridad de la Dutasterida/Tamsulosina están bien establecidas y documentadas en la bibliografía presentada y existe amplia experiencia de uso de ambos mono-componentes en combinación reconocida en las guías clínicas.

4.4. Ficha técnica, prospecto y etiquetado

La ficha técnica, el prospecto y los materiales de acondicionamiento son adecuados y consistentes con la información presentada en el dossier de autorización. Las indicaciones propuestas para Dutasterida/Tamsulosina es la terapia de sustitución en el tratamiento de pacientes ya controlados con Dutasterida/Tamsulosina 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.

5. Valoración del beneficio/riesgo y recomendación de autorización

La eficacia y seguridad de los principios activos tamsulosina, en forma de tamsulosina hidrocloreto, y dutasterida están suficientemente demostradas cuando se administran simultáneamente. El medicamento Ilmago 0,5 mg/0,4 mg cápsulas duras ha demostrado la bioequivalencia con los productos de referencia de los componentes individuales administrados simultáneamente (tamsulosina y dutasterida). Por tanto, se recomienda su autorización.